

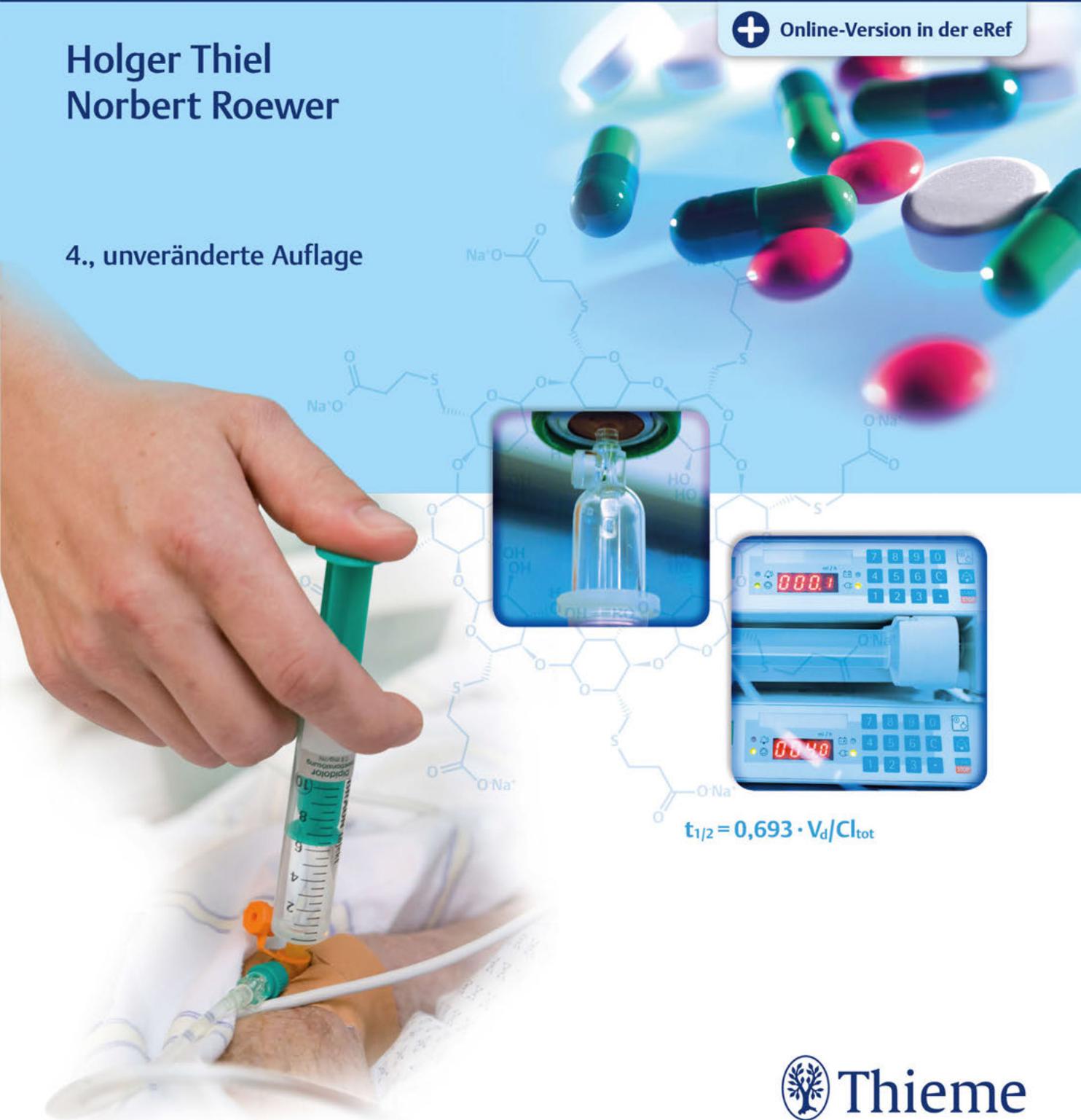
Anästhesiologische Pharmakotherapie

Von den Grundlagen der Pharmakologie zur Medikamentenpraxis

Holger Thiel
Norbert Roewer

4., unveränderte Auflage

 Online-Version in der eRef



$$t_{1/2} = 0,693 \cdot V_d / \text{Cl}_{\text{tot}}$$

Anästhesiologische Pharmakotherapie

Von den Grundlagen der Pharmakologie zur Medikamentenpraxis

Holger Thiel
Norbert Roewer

4., unveränderte Auflage

101 Abbildungen

Georg Thieme Verlag
Stuttgart • New York

Dr. med. Holger Thiel
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie
Universitätsklinikum Würzburg
Oberdürrbacher Str. 6
97080 Würzburg

Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h. c. Norbert Roewer
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie
Universitätsklinikum Würzburg
Oberdürrbacher Str. 6
97080 Würzburg

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.

1. Auflage 2003
2. Auflage 2009
3. Auflage 2013

1. französische Auflage 2006

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

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

© 2021. Thieme. All rights reserved.
Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstr. 14, 70469 Stuttgart, Germany
www.thieme.de

Printed in Germany

Covergestaltung: © Thieme
Bildnachweis Cover: © Thieme/Martina Berge unter Verwendung von
Medikamente: © Thieme/Studio Nordbahnhof
Tropfkammer, Perfusoren, Medikamentengabe über Zugang: © Thieme/
Paavo Blåfield
Zeichnungen: Angelika Kramer, Stuttgart
Satz: L42 AG, Berlin, gesetzt aus: PTC APP
Druck: Aprinta Druck GmbH, Wemding
Redaktion: Brigitte Söllner, Erlangen

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

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

Wo datenschutzrechtlich erforderlich, wurden die Namen und weitere Daten von Personen redaktionell verändert (Tarnnamen). Dies ist grundsätzlich der Fall bei Patienten, ihren Angehörigen und Freunden, z. T. auch bei weiteren Personen, die z. B. in die Behandlung von Patienten eingebunden sind. Thieme nennt Autorinnen und Autoren konkrete Beispiele, wie sich die Gleichstellung von Frauen und Männern sprachlich darstellen lässt. Wo im Text (z. B. aus Gründen der Lesbarkeit) nur das generische Maskulinum verwendet wird, sind alle Geschlechter gleichermaßen gemeint.

DOI 10.1055/b000000110

ISBN 978-3-13-244246-7

1 2 3 4 5 6

Auch erhältlich als E-Book:
eISBN (PDF) 978-3-13-244247-4
eISBN (epub) 978-3-13-244248-1

Vorwort zur 3. Auflage

*Der Zweifel nährt den rechten Menschen wohl,
hebt ihn hinweg von ach so sichereren Gestaden
durch all der düstren Stunden ungelöste Fragen
zur reinsten Schönheit wahrer Sinn empor.
Ho Thi*

*Käsebrötchen ist ein gutes Brot.
Helge Schneider*

Liebe Leserin, lieber Leser!

Die „Anästhesiologische Pharmakotherapie“ bietet Ihnen in ihrer nunmehr 3. Auflage einen umfassenden, systematischen Überblick über die wichtigsten Arzneistoffe, die Sie als (angehender) Anästhesist oder (angehende) Anästhesistin einzusetzen pflegen oder mit deren Anwendung Sie in Ihrer klinischen Tätigkeit konfrontiert werden oder werden könnten. Darüber hinaus werden eingehend die Grundprinzipien der Arzneimitteltherapie erläutert, und auf diesem Grundlagenwissen aufbauend wird der Bogen geschlagen zu den speziellen Erfordernissen des anästhesiologischen Alltags.

Bei jeder Neuauflage ist es natürlich nicht nur wichtig, die relevanten Neuerungen aufzunehmen, sondern auch inzwischen überflüssig Gewordenes auszusortieren. In den vergangenen Jahren sind wiederum zahlreiche Medikamente vom (deutschen) Markt verschwunden, aber

eben auch zahlreiche hinzugekommen (z. B. Dexmedetomidin, Sugammadex, neue orale Antikoagulantien) oder wiederentdeckt worden (so z. B. das Antibiotikum Colistin). Schwierig wird es immer dann, wenn es um die Berücksichtigung (hoch)aktueller Entwicklungen und deren potenzielle Auswirkungen in der Zukunft geht. Dies betrifft im konkreten Fall den Stellenwert der Kolloide in der Volumentherapie. Wahrscheinlich steht hier ein radikaler Umbruch bevor.

Den Autoren ist es eine Herzensangelegenheit, dass sich ein jeder Arzt und jede Ärztin gerade neuen Präparaten mit kritischer Distanz nähert, ohne sich diesen aber zu verschließen. Hier gilt es, fernab von Hochglanzprospekten und Marketingaktivitäten der Hersteller sachlich und auf rein wissenschaftlicher Grundlage die Spreu vom Weizen zu trennen und dabei das rechte Augenmaß zu wahren. Wir hoffen ferner, dass Ihnen auch die 3. Auflage unseres Buches auf diesem Weg ein wenig Hilfestellung zu leisten vermag und dass sie das Denken in pharmakologischen Zusammenhängen fördert. Wir hoffen ferner, diesem Anspruch in einer verständlichen Ausdrucksweise gerecht geworden zu sein.

Würzburg im Juli 2013
Holger Thiel
Norbert Roewer

Vorwort zur 1. Auflage

Theorie ohne Praxis ist leer – Praxis aber ohne Theorie ist blind.

Frei nach Immanuel Kant

Solide pharmakologische Kenntnisse sind für jeden Arzt, ganz besonders aber für den Anästhesisten, unentbehrlich. Denn neben der Physiologie, Pathophysiologie und Nosologie ist gerade die Pharmakologie für ihn ein unbestreitbar wichtiges Rüstzeug, um den Anforderungen der Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie tagtäglich gerecht werden zu können. Gleichwohl ist die Aversion vieler gegenüber der Pharmakologie groß – und manch einer findet nie den rechten Zugang. Woran liegt das eigentlich? Zugegeben: die Pharmakologie gründet zunächst einmal auf Theorie – und damit ist sie grau und trocken. Doch wo sonst – wenn nicht in der Anästhesiologie – ließe sich der praktische Erfolg (und leider auch der Misserfolg) besser und schneller wahrnehmen oder, anders gesagt, die Theorie an der Praxis überprüfen und damit die Faszination der Pharmakologie besser erleben?! Allerdings hat die Sache auch einen Pferdefuß, die Theorie nämlich, und die hat gleich zwei Namen: *Pharmakodynamik* und – womöglich schlimmer noch – *Pharmakokinetik*. Beide zusammen bilden aber das notwendige Fundament für die klinische Anwendung ebenso wie für die kritische Bewertung von Arzneimitteln und Grundkenntnisse in diesen Gebieten erleichtern nicht nur den rationalen Umgang mit Medikamenten ganz erheblich – sie machen überhaupt erst die Zusammenhänge begreifbar. Die Pharmakodynamik und Pharmakokinetik sind zudem eng mit der Physiologie und Pathophysiologie verflochten. Wir haben besonderen Wert darauf gelegt, gerade das bei der Betrachtung der Pharmakotherapie herauszustellen, denn je besser man als Arzt mit eben diesen Grundlagen vertraut ist, umso leichter wird es einem

fallen, im klinischen Alltag für seine Patienten die richtige Entscheidung zu treffen. Hiernach ist klar: Dieses Buch ist kein Kochbuch – ebenso wenig wie der Anästhesiearbeitsplatz eine Probierstube ist ...!

Die „Anästhesiologische Pharmakotherapie“ ist in zwei Hauptabschnitte gegliedert: einen *allgemeinen Teil*, in dem die pharmakologischen Grundlagen erläutert werden, und einen *speziellen* („Medikamentenkunde“), in dem systematisch die für die Anästhesiologie wichtigsten Medikamente besprochen werden. Deren Wirkungen werden soweit wie möglich im physiologisch-pathophysiologischen Kontext dargestellt, die sich daraus ergebenden Anwendungsmöglichkeiten diskutiert und anschließend konkrete Empfehlungen für die Praxis gegeben. Der schnellen Orientierung dienen *Medikamentenprofile*, die die anwendungsrelevanten Daten tabellarisch zusammenfassen. Im Anschluss an die Besprechung der Inhalations- und intravenösen Anästhetika findet sich außerdem eine kurze Abhandlung über die grundlegenden Wirkungsmechanismen der Narkose, wobei wir versucht haben, uns diesem Thema ganzheitlich zu nähern. Die einzelnen Kapitel und Abschnitte, insbesondere die des speziellen Teils, lassen sich im Wesentlichen auch selektiv lesen und nutzen. Falls erforderlich, wird auf die entsprechenden Stellen in den Grundlagenkapiteln verwiesen. Sonst schlage man einfach im Sachverzeichnis nach.

Die „Anästhesiologische Pharmakotherapie“ richtet sich an den anästhesiologischen Weiterbildungsassistenten ebenso wie an den Facharzt und darüber hinaus fachübergreifend an all diejenigen, die den Umgang mit den besprochenen Medikamenten pflegen.

Würzburg im Juli 2003

Holger Thiel

Norbert Roewer

Abkürzungsverzeichnis

Ach	Acetylcholin	KG	Körpergewicht
ACT	„activated clotting time“	KHK	koronare Herzkrankheit
ACTH	„adrenocorticotropic hormone“	KOD	kolloidotischer Druck
ACE	„angiotensin-converting enzyme“	KOF	Körperoberfläche
ADH	antidiuretisches Hormon	LA	Lokalanästhesie, Lokalanästhetikum
ADP	Adenosindiphosphat	LMWH	„low molecular weight heparin“
ANP	atriales natriuretisches Peptid	LVEDP	„left ventricular enddiastolic pressure“
AP	Aktionspotenzial	MAC	„minimum alveolar concentration“
ARDS	„adult respiratory distress syndrome“	MAK	maximale Arbeitsplatzkonzentration; minimale antibakterielle Konzentration
ASS	Acetylsalicylsäure	MAO	Monoaminoxidase
AT	Angiotensin; Antithrombin	MAP	„mean arterial pressure“
AVK	arterielle Verschlusskrankheit	MH	maligne Hyperthermie
BE	„base excess“	MPS	mononukleäres phagozytierendes System
BET	Bolus, Elimination, Transfer	MR	Muskelrelaxans
BGA	Blutgasanalyse	NA	Noradrenalin
BtMG	Betäubungsmittelgesetz	NMDA	N-Methyl-D-aspartat
CBF	„cerebral blood flow“	NMH	niedermolekulares Heparin
CBV	„cerebral blood volume“	NNM	Nebennierenmark
CMRO₂	„cerebral metabolic rate of oxygen“	NNR	Nebennierenrinde
CO	Kohlenmonoxid „cardiac output“	NO	Stickstoff(mon)oxid
CO₂	Kohlendioxid	N₂O	Stickoxydul, Lachgas
COPD	„chronic obstructive pulmonary disease“	NOS	NO-Synthetase
COX	Zyklooxygenase	NSAID	„non-steroidal anti-inflammatory drug“
CPP	„cerebral perfusion pressure“	PaO₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck
CYP	Cytochrom P450	PBA	Plexus-brachialis-Anästhesie
DNA	„deoxyribonucleic acid“	PCA	„patient-controlled analgesia“
ECT	„ecarin clotting time“	PChE	Pseudo- oder Plasmacholinesterase
EEG	Elektroenzephalogramm oder -grafie	PCWP	„pulmonary capillary wedge pressure“
EF	Ejektionsfraktion	PDE	Phosphodiesterase
EKG	Elektrokardiogramm oder -grafie	PG	Prostaglandin
EZR	Extrazellulärraum	PONV	„postoperative nausea and vomiting“
FDA	„Food and Drug Administration“	pH	„potentia hydrogenii“
FFP	„fresh frozen plasma“	Ppm	„parts per million“
FIO₂	„fraction of inspired oxygen“	RM	Rückenmark
FRC	„functional residual capacity“	RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
GABA	„γ-aminobutyric acid“	RNA	„ribonucleic acid“
GFR	glomeruläre Filtrationsrate	rt-PA	„recombinant tissue plasminogen activator“
HA	Humanalbumin	SB	Standardbicarbonat
HES	Hydroxyethylstärke	SHT	Schädel-Hirn-Trauma
HF	Herzfrequenz; Hämofiltration	SIRS	„systemic inflammatory response syndrome“
HI	theparininduzierte Thrombozytopenie	SVES	supraventrikuläre Extrasystole
HLM	Herz-Lungen-Maschine	SvO₂	Sauerstoffsättigung des zentralvenösen Bluts
HPV	hypoxische pulmonale Vasokonstriktion	SVR	„systemic vascular resistance“; „small volume resuscitation“
HAT	Hydroxytryptamin	TCI	„target-controlled infusion“
HHL	Hypophysenhinterlappen	TENS	transkutane elektrische Nervenstimulation
HVL	Hypophysenvorderlappen	TIA	transitorische ischämische Attacke
HZV	Herzzeitvolumen	TIVA	total intravenöse Anästhesie
HWZ	Halbwertszeit	TOF	„train of four“
ICP	„intracranial pressure“	t-PA	„tissue plasminogen activator“
IE	Internationale Einheit(en)	TPR	„total peripheral resistance“
INR	„international normalized ratio“	TTS	transdermales therapeutisches System
IOP	„intraocular pressure“	UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkungen
IZR	Intrazellulärraum		

UFH unfraktioniertes Heparin
VES ventrikuläre Extrasystole
WHO World Health Organization
ZAS zentralanticholinerges Syndrom

ZNS zentrales Nervensystem
ZVD zentralvenöser Druck
ZVK zentralvenöser Katheter

Inhaltsverzeichnis

Allgemeiner Teil

1	Grundlagen der Pharmakologie	14
1.1	Das Pharmakon	14
1.2	Allgemeine Pharmakodynamik	14
1.2.1	Wirkungsmechanismen	14
1.2.2	Rezeptortheorie	15
1.2.3	Agonisten und Antagonisten	18
1.2.4	Struktur-Wirkungs-Beziehungen	22
1.2.5	Quantifizierung von Pharmakaeffekten ..	23
1.2.6	Veränderung rezeptorgekoppelter Effekte.	26
1.2.7	Gewöhnung	27
1.3	Allgemeine Pharmakokinetik	28
1.3.1	Einführung	28
1.3.2	Physikochemische Substanzeigenschaften	29
1.3.3	Aufnahme und Applikationswege	32
1.3.4	Verteilung und Verteilungsräume	35
1.3.5	Elimination	41
1.3.6	Grundlegende pharmakokinetische Be- rechnungen	45
1.3.7	Lineare und nicht lineare Kinetik	52
1.3.8	Kompartimentmodelle	54
1.3.9	Klinische Konsequenzen	66
1.4	Allgemeine Arzneimittelneben- wirkungen	68
1.4.1	Toxische Effekte	69
1.4.2	Sekundäre oder indirekte Neben- wirkungen	70
1.4.3	Interaktionen	70
1.4.4	Leberschädigung	73
1.4.5	Nierenschädigung	74
1.4.6	Allergische und allergoide Reaktionen. ...	74
1.5	Arzneimittelzulassung	79
1.5.1	Präklinische Untersuchungen	79
1.5.2	Klinische Untersuchungen	80
1.6	Bewertung (neu) eingeführter Arznei- mittel	81
1.6.1	Situation auf dem deutschen Arzneimittel- markt	81
1.6.2	Generika	82
1.6.3	Analogpräparate	82
1.6.4	Bewertungskriterien	82
1.6.5	Offizinelle Präparate	83
1.7	Nicht bestimmungsgemäßer Gebrauch von Arzneimitteln.	83
1.7.1	Ärztliche Therapiefreiheit	83
1.7.2	Problematik in der klinischen Anästhesie .	83
2	Praktische Anwendung von Pharmaka	85
2.1	Allgemeine pharmakotherapeutische Grundsätze	85
2.1.1	Auswahlkriterien	85
2.1.2	Kombinationskriterien	85
2.1.3	Applikationskriterien	86
2.2	Intravenöse Applikation	86
2.2.1	Peripher- oder zentralvenös?	86
2.3	Applikationswege in der Übersicht	87
2.4	Physikochemische Inkompatibilitäten .	88
2.4.1	Diagnose und Konsequenzen	89
2.4.2	Prophylaxe	89
2.5	Leitsätze zur intravenösen Injektion und Infusion	89
Medikamentenkunde		
3	Anästhetika, Hypnotika und Sedativa	92
3.1	Begriffsbestimmungen	92
3.1.1	Dämpfung zerebraler Funktionen	92

3.2	Inhalationsanästhetika	93	3.3.3	Etomidat	128
3.2.1	Zentralnervöse Pharmakodynamik	93	3.3.4	Benzodiazepine und benzodiazepinartige Verbindungen	130
3.2.2	Nebenwirkungen von Inhalationsanästhetika	97	3.3.5	Ketamin	134
3.2.3	Umweltbelastung durch Inhalationsanästhetika	110	3.3.6	Clonidin	139
3.2.4	Arbeitsplatzbelastung durch Inhalationsanästhetika	111	3.3.7	Klinische Anwendung der intravenösen Anästhesie	144
3.2.5	Pharmakokinetik	111	3.3.8	Appendix	147
3.2.6	Stellenwert der einzelnen Substanzen.	117	3.4	Lokalanästhetika	159
3.2.7	Klinische Anwendung der Inhalationsanästhesie.	120	3.4.1	Chemische Struktur	159
3.3	Intravenöse Hypnotika und Sedativa ..	122	3.4.2	Pharmakodynamik	160
3.3.1	Barbiturate	122	3.4.3	Pharmakokinetik	165
3.3.2	Propofol	126	3.4.4	Allgemeine Nebenwirkungen von Lokalanästhetika.	168
4	Analgetika	180	3.4.5	Klinische Anwendung der Lokalanästhetika.	174
4.1	Physiologie und Pathophysiologie des Schmerzes	180	4.3.2	Chemie	190
4.1.1	Grundaufbau des nozizeptiven Systems ..	180	4.3.3	Pharmakodynamik	191
4.1.2	Schmerzentsstehung	181	4.3.4	Nebenwirkungen der Opioide	194
4.1.3	Schmerzmodulation	183	4.3.5	Pharmakokinetik	201
4.1.4	Pathophysiologische Auswirkungen von Schmerzen	185	4.3.6	Klinische Anwendung der Opioide	202
4.1.5	Postoperativer Wundschmerz	185	4.3.7	Opioidantagonisten	210
4.2	Pharmakologische Grundprinzipien der Schmerzemmung	186	4.4	Nicht-Opioid-Analgetika	211
4.2.1	Pharmakologische Hauptansatzpunkte ...	186	4.4.1	Substanzübersicht und Anwendungsgebiete	211
4.2.2	Analgesie als Komponente der Anästhesie	186	4.4.2	Nicht steroidale Antiphlogistika	212
4.2.3	Multimodale Schmerztherapiekonzepte ..	187	4.4.3	Anilinderivate	217
4.3	Opioide	190	4.4.4	Pyrazolderivate	218
4.3.1	Substanzübersicht und Anwendungsgebiete	190	4.4.5	Triptane	219
5	Muskelrelaxanzien	224	4.4.6	Spasmolytika	220
5.1	Substanzübersicht	224	4.4.7	Klinische Anwendung der Nicht-Opioid-Analgetika	221
5.2	Grundlagen der neuromuskulären Übertragung	224	5.3.1	Chemische Grundstruktur der Muskelrelaxanzien	226
5.2.1	Nikotinerger Rezeptor	224	5.3.2	Depolarisierende Muskelrelaxanzien.	227
5.2.2	Inaktivierung von Acetylcholin	226	5.3.3	Nichtdepolarisierende Muskelrelaxanzien	227
5.3	Pharmakodynamik	226	5.3.4	Dosis-Wirkungs-Beziehung	227
5.3.1	Chemische Grundstruktur der Muskelrelaxanzien	226	5.4	Nebenwirkungen	231
5.3.2	Depolarisierende Muskelrelaxanzien.	227	5.4.1	Atmung	231
5.3.3	Nichtdepolarisierende Muskelrelaxanzien	227	5.4.2	Herz und Kreislauf	231
5.3.4	Dosis-Wirkungs-Beziehung	227	5.4.3	Histaminfreisetzung	232

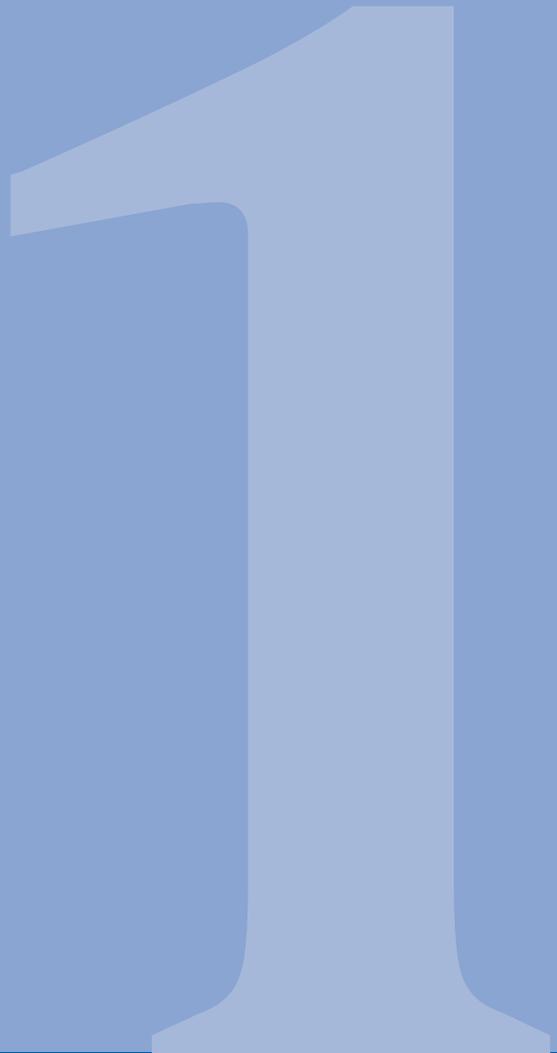
5.4.4	Intrakranieller und intraokularer Druck . . .	232	5.7	Antagonisten	241
5.4.5	Besondere Nebenwirkungen unter Succinylcholin	232	5.7.1	Cholinesterasehemmer	241
5.4.6	Interaktionen	235	5.7.2	Sugammadex	243
5.5	Pharmakokinetik	236	5.8	Klinische Anwendung	244
5.5.1	Ablauf der neuromuskulären Blockade . . .	236	5.8.1	Allgemeines	244
5.5.2	Elimination der Muskelrelaxanzien	237	5.8.2	Beurteilung der neuromuskulären Funktion	244
5.6	Stellenwert der einzelnen Substanzen .	239	5.8.3	Muskelrelaxanzien bei neuromuskulären Erkrankungen	247
5.6.1	Succinylcholin	239			
5.6.2	Nichtdepolarisierende Muskelrelaxanzien	240			
6	Perioperative Pharmakotherapie	248			
6.1	Flüssigkeits- und Volumenersatz	248	6.3.20	Kardiovaskulotrope Pharmaka und Hirndurchblutung	358
6.1.1	Physiologische Grundzüge der Organdurchblutung und O ₂ -Versorgung	249	6.4	Antiasthmatika	359
6.1.2	Kristalloide Infusionslösungen	250	6.4.1	Bronchodilatoren	359
6.1.3	Kolloidale Plasmaersatzmittel	256	6.4.2	Glukokortikoide	362
6.1.4	Hypertone Kolloidpräparate	268	6.4.3	Antiallergika	363
6.2	Puffersubstanzen	270	6.4.4	Expektoranzien	363
6.2.1	Pufferungsrelevante Störungen des Säure-Basen-Haushalts	270	6.4.5	Antitussiva	364
6.2.2	Alkalisierende Substanzen	272	6.4.6	Medikamentöse Differenzialtherapie bei COPD und Asthma bronchiale	364
6.2.3	Azidifizierende Substanzen	274	6.5	Antihistaminika	365
6.3	Kardiovaskulotrope Pharmaka	275	6.5.1	Histamin und Histaminrezeptoren	365
6.3.1	Grundzüge der Herz-Kreislauf-Regulation	275	6.5.2	H ₁ - und H ₂ -Rezeptor-Antagonisten	366
6.3.2	Parasympatholytika	282	6.6	Antiemetika	367
6.3.3	β ₁ -Adrenozeptor-Agonisten	284	6.6.1	Anatomisch-physiologische Grundlagen von Übelkeit und Erbrechen	368
6.3.4	Einfache Vasopressoren	284	6.6.2	Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase	369
6.3.5	Katecholamine und Kalziumsensitizer	286	6.6.3	Antiemetische Substanzen	371
6.3.6	β-Adrenozeptor-Antagonisten	291	6.6.4	Perioperative Emesisprophylaxe	374
6.3.7	Zentrale α ₂ -Adrenozeptor-Agonisten	296	6.7	Gastrointestinal und urogenital wirkende Pharmaka	374
6.3.8	α-Adrenozeptor-Antagonisten	297	6.7.1	Ulkuetherapeutika	374
6.3.9	Direkte Vasodilatoren	298	6.7.2	Prokinetika	381
6.3.10	Kalziumantagonisten	304	6.7.3	Spasmolytika	382
6.3.11	Reninhemmer, ACE-Hemmer und AT ₁ -Rezeptor-Antagonisten	307	6.7.4	Laxanzien	382
6.3.12	Phosphodiesterase-III-Hemmer	314	6.7.5	Antidiarrhoika	384
6.3.13	Stickstoff(mon)oxid	316	6.7.6	Karminativa	385
6.3.14	Arachidonsäurederivate	319			
6.3.15	Herzglykoside	320			
6.3.16	Diuretika	328			
6.3.17	Antiarrhythmika	338			
6.3.18	Medikamentöse Differenzialtherapie bei kardiovaskulären Erkrankungen	353			
6.3.19	Kardiovaskulotrope Pharmaka und Lungendurchblutung	357			

6.8	Uterusaktive Pharmaka	386	6.10.4	Fibrinolytika	424
6.8.1	Uterusstimulanzien	386	6.10.5	Antifibrinolytika	430
6.8.2	Tokolytika	387	6.10.6	Gerinnungsfaktoren und Inhibitoren	431
6.9	Hormone und endokrin wirkende Pharmaka	388	6.10.7	Kalzium	434
6.9.1	Antidiabetika	388	6.10.8	Rückenmarknahe Anästhesie und Antikoagulanzen	434
6.9.2	Glukokortikoide	392	6.11	Antiinfektiosa	435
6.9.3	Schilddrüsenmedikamente	398	6.11.1	Grundprinzipien des Einsatzes antimikrobieller Wirkstoffe	436
6.9.4	Antidiuretisches Hormon	403	6.11.2	Grundlagen der Antibiotikatherapie	437
6.10	Gerinnungsaktive Substanzen	405	6.11.3	Kurzcharakteristik von Antibiotikagruppen und einzelnen Substanzen	443
6.10.1	Pharmakologische Möglichkeiten der Hämostasebeeinflussung	405	6.11.4	Antimykotika	453
6.10.2	Hemmstoffe der plasmatischen Gerinnung (Antikoagulanzen)	406	6.11.5	Kalkulierte antiinfektiöse Therapie bei ausgewählten Erkrankungen	456
6.10.3	Thrombozytenaggregationshemmer	420	6.11.6	Perioperative Antibiotikaphylaxe	456
7	Perioperative Besonderheiten	460	7.3.2	Dantrolen	465
7.1	Vorgehen bei Dauermedikation	460	7.4	Medikamente bei Porphyrie	466
7.2	Arzneimittelinteraktionen	460	7.4.1	Grundlagen des Porphyrinstoffwechsels ..	466
7.3	Dantrolen bei maligner Hyperthermie ..	465	7.4.2	Akuter Krankheitsschub	466
7.3.1	Maligne Hyperthermie	465			
Anhang					
8	Therapeutische Plasmaspiegel von Pharmaka mit geringer therapeutischer Breite	470			
	Sachverzeichnis	471			

Teil 1

Allgemeiner Teil

1	Grundlagen der Pharmakologie	14
2	Praktische Anwendung von Pharmaka	85



1 Grundlagen der Pharmakologie

1.1 Das Pharmakon

Pharmaka sind chemische Stoffe oder Substanzen, die in einem lebenden Organismus auf zellulärer und subzellulärer Ebene den Ablauf biochemischer und biophysikalischer Prozesse beeinflussen. Sie werden therapeutisch mit dem Ziel verabreicht, die körpereigene Homöostase wiederherzustellen bzw. aufrechtzuerhalten. Der Ansatz kann hierbei

- kausal (z. B. Antibiotika),
- symptomatisch (z. B. Analgetika) oder
- substitutiv (z. B. Vitamine, Hormone)

sein. Um ihre Wirkungen entfalten zu können, müssen sie – bis auf die Antiinfektiva – mit körpereigenen Strukturen reagieren. In 1. Linie handelt es sich dabei um Interaktionen mit membranständigen und intrazellulären Proteinen, die zugleich als Bindungspartner für endogene Überträgerstoffe dienen (pharmakologische Rezeptorproteine oder „Rezeptoren“).

Nomenklatur pharmakologischer Grundbegriffe

- **Wirkstoff:** Substanz, die in einem biologischen System, d. h. in einem lebenden Organismus, eine Wirkung bzw. Veränderung hervorruft (= Agens)
- **biologische Wirkung:** Gesamtheit der durch einen Wirkstoff in einem biologischen System induzierten Veränderungen
- **Arzneistoff:** Wirkstoff, der zur Prophylaxe oder Therapie oder zur Ermöglichung von Diagnose oder Therapie bei krankhaften Zuständen eingesetzt wird (= Heilmittel)
- **Arzneimittel:** Synonym für Pharmazeutikum; Zubereitungs- oder Darreichungsform (= Galenik), in der ein Arzneistoff dem Organismus zugeführt wird
- **Pharmakon:** im engeren Sinn Arzneistoff oder Arzneimittel; im weiteren Sinn Wirkstoff
- **Medikament:** Synonym für Pharmakon
- **Gift:** im engeren Sinn Substanz, die nur schädliche (toxische) Wirkungen hervorruft; im weiteren Sinn auch Substanz, die bei Überdosierung oder besonderer Empfindlichkeit schädliche Wirkungen auslöst

1.2 Allgemeine Pharmakodynamik

Die Pharmakodynamik beschreibt die Einflüsse eines Arzneistoffs auf den Organismus, d. h. die Art und Weise seiner biologischen Wirkungen. Sie umfasst die Darstellung von **Wirkungsmechanismen** (z. B. Rezeptortheorie), die Betrachtung von Struktur-Wirkungs- und Dosis-Wirkungs-Beziehungen sowie die Erläuterung der Nebenwirkungen. Aus den Wirkungsprinzipien – wenn sie verstanden wurden – lassen sich in vielen Fällen die klinischen Haupt- und Nebenwirkungen von Pharmaka ableiten.

1.2.1 Wirkungsmechanismen

Pharmaka sind organische oder anorganische Moleküle. Aufgrund ihrer chemischen und physikalischen Eigenschaften sind sie in der Lage, sowohl spezifische als auch unspezifische Wirkungen auf den Organismus auszuüben (► Tab. 1.1).

Spezifische Wirkungen sind eng mit der chemischen (Grund-)Struktur einer Substanz gekoppelt. Sie entstehen durch Wechselwirkungen (Interaktionen) mit Rezeptoren (Rezeptorstimulation oder -blockade), wobei die Passgenauigkeit der Reaktionspartner darüber entscheidet, ob eine stabile Bindung zustande kommt („Schlüssel-Schloss-Prinzip“). Für die Auslösung spezifischer Wirkungen sind deshalb nur verhältnismäßig niedrige Dosen bzw. Konzentrationen des Wirkstoffs erforderlich.

Unspezifische Wirkungen hängen dagegen deutlich weniger von der chemischen Struktur ab, sondern mehr von physikalischen Substanzeigenschaften wie etwa der Löslichkeit in biologischen Membranen (Einzelheiten zu Biomembranen s. Kap. 1.3.2). Charakteristisches Beispiel hierfür sind die *Inhalationsanästhetika*. Sie können sich wegen ihrer Lipophilie überall im Organismus in Membranen einlagern und so deren Funktionen verändern. Wegen der ubiquitären Bindung an lipophile Strukturen werden allerdings relativ hohe Dosen bzw. Konzentrationen benötigt, um umschriebene, d. h. auf bestimmte Regionen begrenzte Wirkungen hervorzurufen.

Die spezifische oder unspezifische Bindung von Pharmaka an biologische Strukturen führt zu charakteristischen Veränderungen auf subzellulärer und auf molekularer Ebene. Auf diesen Ebenen lassen sich die Pharmaka-

Tab. 1.1 Grundprinzipien der Wirkung von Pharmaka.

Wirkungsart	Vorgang	Grundlage	Topografie	Schwellendosis
spezifisch	Interaktion mit Rezeptoren	molekulare Passgenauigkeit	abhängig von Rezeptorverteilung und -dichte	niedrig
unspezifisch	Einlagerung in Membranen	physikochemische Löslichkeit	ubiquitär im Organismus	hoch

wirkungen auf nur noch wenige grundlegende **Reaktionsmuster** reduzieren. Hierbei handelt es sich im Wesentlichen um

- das Öffnen oder Blockieren von Ionenkanälen,
- die Beeinflussung von membranständigen Transportsystemen,
- die Aktivierung oder Hemmung von Enzymen und
- die Veränderung der Biosynthese (z. B. in Mikroorganismen; s. Kap. 6.11.2).

Merke

Man unterscheidet *spezifische*, d. h. rezeptorabhängige, und *unspezifische*, d. h. nicht rezeptorabhängige Wirkungen.

M!

1.2.2 Rezeptortheorie

Rezeptoren sind komplex aufgebaute Eiweiße oder eiweißhaltige Moleküle („Rezeptorproteine“), die die selektive Anlagerung chemischer Substanzen, sog. **Liganden**, erlauben und dadurch mit diesen in Wechselwirkung treten können. Rezeptoren fungieren nicht nur als Bindungspartner für endogene (physiologische) Überträger- oder Botenstoffe (z. B. Neurotransmitter oder Hormone), sondern auch für exogene Wirkstoffe (Pharmaka). Man findet Rezeptoren überwiegend im äußeren Teil der Zelloberflächenmembran (Plasmamembran oder Plasmalemm) und zum geringeren Teil auch intrazellulär. Ihre Funktionsweise ist durch 2 Haupteigenschaften gekennzeichnet (► Abb. 1.1):

1. Rezeptorproteine haben *spezifische* Bindungsstellen, die nur die Anlagerung bestimmter, passgenauer Liganden zulassen.
2. Die Bindung *aktiver* Liganden („Agonisten“) führt zu einer Änderung der räumlichen Anordnung (Konformation) des Rezeptorproteins, genauer der Tertiär- oder Quartärstruktur¹, wodurch primär der Funktionszustand des Rezeptorproteins und sekundär die Zellfunktion beeinflusst wird („Signalübertragung“; s. u.).

Die Begriffe „Rezeptor“ und „Bindungsstelle“ werden häufig synonym verwendet, obwohl sie streng genommen in ihrer Bedeutung verschieden sind. Unter einem **Rezeptor** versteht man das übergeordnete Protein oder den Proteinkomplex, an dem eine oder mehrere Bindungsstellen vorhanden sind. Die **Bindungsstellen** selbst können nur einem Typ angehören, oder sie umfassen – was bei hochkomplexen Rezeptorproteinen sogar die Re-

¹ Die **Tertiärstruktur** kennzeichnet den dreidimensionalen Verlauf der Hauptkette und der Seitenketten eines *einsträngigen* Makromoleküls (z. B. Ellipsoid, Kugel). Viele komplexe Proteine sind aber *mehrsträngige* Makromoleküle, d. h., sie bestehen aus mehreren Untereinheiten, die selbst den Charakter eines Proteins haben (z. B. Hämoglobin, LDH-Isoenzyme, G-Protein). Deren Ausrichtung im Gesamtmolekül wird als **Quartärstruktur** bezeichnet.

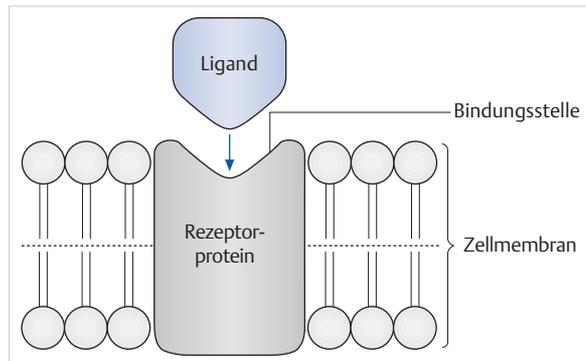


Abb. 1.1 Schematische Darstellung eines Rezeptors.

gel ist – unterschiedliche Typen für entsprechend verschiedenartige spezifische Liganden.

Zu den wichtigsten **membranständigen Rezeptorproteinen** oder Rezeptorsystemen gehören die *Ionenkanalrezeptoren* oder *Rezeptorsystemen* gehören die *Ionenkanalrezeptoren* und die *G-Protein-gekoppelten Rezeptoren*. Beide stellen eine Verbindung zwischen Extra- und Intrazellulärraum her, indem sie Signale von außen nach innen übertragen. Diese Signalübertragung ist oft der Auftakt für eine ganze Kaskade intrazellulärer Prozesse.

Ligandengesteuerte Ionenkanäle

In die Plasmamembran sind helikale Proteine oder Proteinkomplexe eingebettet, die in ihrem Zentrum einen transmembranalen Kanal für den Ein- und/oder Ausstrom bestimmter Ionen bilden („Kanal- oder Porenproteine“). An der Außenseite solcher Kanalproteine befinden sich Bindungsstellen, deren Besetzung mit aktiven Liganden zu einer Änderung der Proteinkonformation führt, was die Öffnung oder Schließung des zugehörigen Ionenkanals bewirkt (► Abb. 1.2). Solche Proteine werden als Ionenkanal- oder *ionotrope* Rezeptoren bezeichnet, die zugehörigen Kanäle auch als *Rezeptorkanäle*. Es gibt unterschiedliche Kanäle mit weitgehend selektiver Permeabilität für *Natrium-, Kalium-, Kalzium- und Chloridionen*. Die treibende Kraft für eine Bewegung von Ionen (Ein- oder Ausstrom) ist deren unterschiedliche Konzentration im Extra- und im Intrazellulärraum („Konzentrationsgradient“). Das Ausmaß des Ionenflusses hängt außer vom Konzentrationsgradienten und von der Permeabilität (Leitfähigkeit des Kanals) auch von der Anzahl der geöffneten Kanäle bzw. der Öffnungsfrequenz und Öffnungsdauer ab.

Von den ligandengesteuerten oder *rezeptorabhängigen* Ionenkanälen müssen die *spannungs- oder potenzialabhängigen* Ionenkanäle unterschieden werden. Diese werden durch Änderungen des Membranpotenzials geöffnet oder geschlossen, können aber auch pharmakologisch beeinflussbar sein. Klassische Beispiele hierfür ist die Wirkung der Lokalanästhetika am Natriumkanal (s. Kap. 3.4.2) und die der Kalziumantagonisten am Kalziumkanal (s. Kap. 6.3.10).

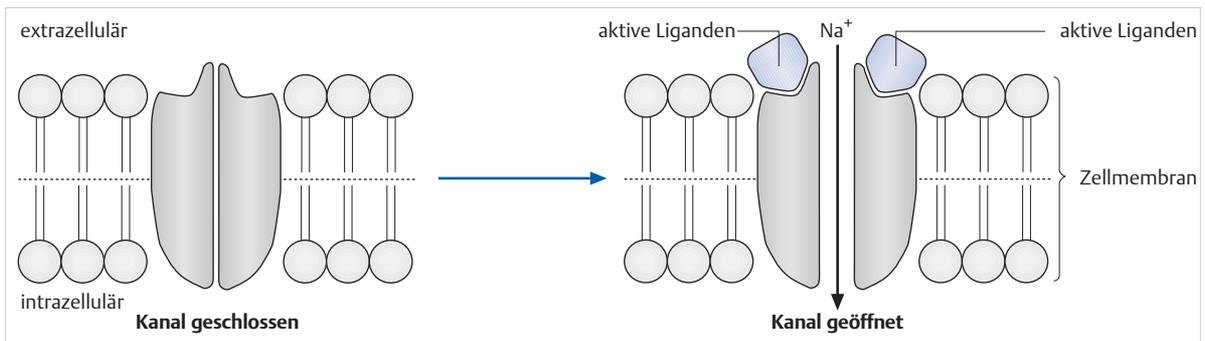


Abb. 1.2 Funktionsweise eines ligandengesteuerten Ionenkanals.

Physiologische Bedeutung

Bei den ligandengesteuerten Ionenkanälen handelt es sich ebenso wie bei den spannungsabhängigen um relativ einfache Systeme der Signalübertragung, die jedoch hohe und sehr hohe Übertragungsraten ermöglichen und so eine schnelle Umsetzung in den Effekt gewährleisten (*schnelle* Transformation). Hierdurch werden diejenigen Reaktionen des Organismus gesteuert, die eine rasche Anpassung erfordern. Während die spannungsabhängigen Ionenkanäle für die Impulsfortleitung im Nerv zuständig sind („axonale Konduktion“), spielen die ligandengesteuerten Ionenkanäle die dominierende Rolle bei der Impulsübertragung an neuronalen und neuromuskulären Synapsen („synaptische Transmission“). An dieser Stelle sei schon vorweggenommen, dass ligandengesteuerte Ionenkanäle überaus wichtige Zielstrukturen für *Sedativa*, *Hypnotika* und *Muskelrelaxanzien* sind (s. Kap. 3.3).

Übersicht „Ionenkanalrezeptoren“ (= Klasse-I-Rezeptoren)

- Acetylcholin-(ACh-)Rezeptor vom Nikotin-Typ
- Serotoninrezeptor vom 5-HT₃-Subtyp
- GABA_A-Rezeptor
- Glutamatrezeptoren vom NMDA- und Non-NMDA-Typ
- Glycinrezeptor

G-Protein-gekoppelte Rezeptoren

Das Guanylnukleotid-bindende Protein (kurz: G-Protein) befindet sich an der Innenseite der Plasmamembran und steuert die Aktivität plasmalemaler, enzymatisch wirkender *Effektorproteine* (z. B. Adenylatzyklase, Guanylat-

zyklase, Phospholipase C und A₂; ▶ Tab. 1.2, ▶ Abb. 1.3). Das G-Protein besteht in seiner Quartärstruktur aus 3 Untereinheiten (α, β, γ). Der Funktionszustand des G-Proteins (aktiv – inaktiv) ist an *Rezeptorproteine* gekoppelt, die in unmittelbarer Nähe liegen. Hierbei handelt es sich um fadenförmige Peptide, die sich wie eine Helix von extrazellulär (N-terminales Ende) nach intrazellulär (C-terminales Ende) durch die Plasmamembran schlängeln. Es lassen sich insgesamt 7 transmembranale Schleifensegmente erkennen. Davon sind 3 extra- und 4 intrazellulär angeordnet. Sie bilden vermutlich eine kreisförmige Struktur und enthalten in ihrer Mitte eine von außen zugängliche Tasche, in die die Rezeptoren eingebettet sind. Eine Erregung dieser Rezeptoren durch Wirkstoffanlagerung führt zu einer Kontaktaufnahme des Rezeptorproteins mit dem G-Protein und zur anschließenden Konformationsänderung mit Aktivierung des G-Proteins. „Aktivierung“ bedeutet, dass das im Ruhezustand an die α-Untereinheit des G-Proteins gebundene Guanosindiphosphat (GDP) abgelöst und durch Guanosintriphosphat (GTP) ersetzt wird (▶ Abb. 1.3a). Die jetzt GTP-tragende α-Untereinheit kann sich vom restlichen Molekül trennen und durch seitliche Bewegung entlang der Membranoberfläche Kontakt mit einem benachbart liegenden Effektorprotein aufnehmen und dessen Funktionszustand verändern (▶ Abb. 1.3b). Solange die Rezeptoren noch mit Überträgerstoffen besetzt sind, kann auch ein 2. G-Protein aktiviert werden. Dieser Vorgang erlaubt eine Verstärkung des Stimulationssignals.

Durch die enzymatische Wirkung des Effektorproteins entsteht ein intrazellulärer Botenstoff, ein sog. *Second Messenger* (▶ Tab. 1.2, ▶ Abb. 1.3c). Der Second Messenger beeinflusst mittelbar den Öffnungszustand benachbarter Ionenkanäle und verändert so den transmembrana-

Tab. 1.2 G-Protein-abhängige Effektorsysteme.

Effektorprotein	Second Messenger	Endstrecke
Adenylatzyklase	cAMP ¹	Beeinflussung von Kanalproteinen und damit Veränderung der intrazellulären Konzentration bestimmter Ionen (in 1. Linie Ca ²⁺), Veränderung der Aktivität intrazellulärer Funktionsproteine
Guanylatzyklase	cGMP ²	
Phospholipase C	IP ₃ ³ , Diacylglycerol	

¹ zyklisches Adenosinmonophosphat; ² zyklisches Guanosinmonophosphat; ³ Inositoltriphosphat

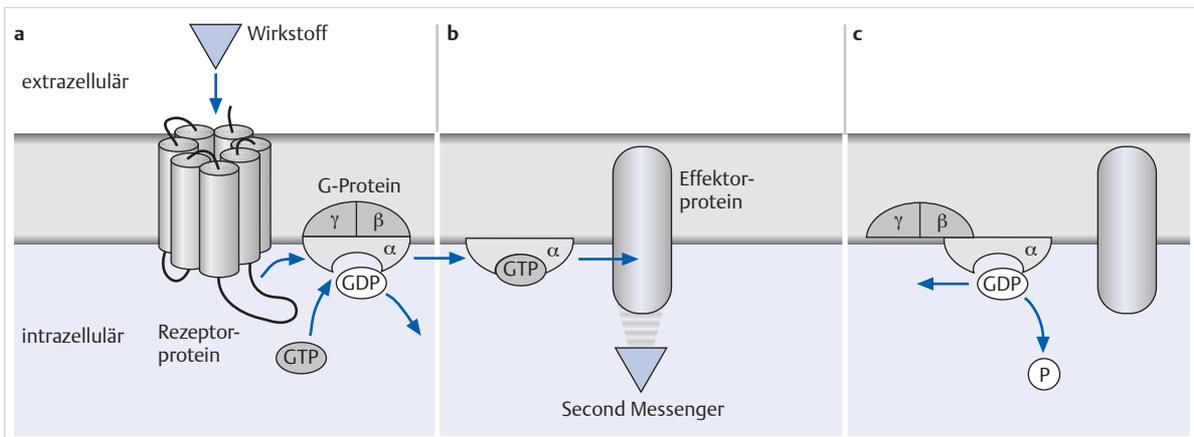


Abb. 1.3 Funktionsweise eines G-Proteins.

- Erregung des Rezeptorproteins durch einen Wirkstoff und anschließende Aktivierung des G-Proteins.
- Veränderung des Funktionszustands eines Effektorproteins durch die GTP-tragende α -Untereinheit.
- Wiederherstellung des Ausgangszustands durch Rückumwandlung von GTP in GDP.

nenalen Fluss bestimmter Ionen (in 1. Linie Ca^{2+}) oder er beeinflusst den Funktionszustand intrazellulärer Proteine. Wegen der Einschaltung metabolischer Schritte (Bildung von Botenstoffen) werden G-Protein-gekoppelte Rezeptoren auch als *metabotrope* Rezeptoren bezeichnet. Der Ruhezustand des G-Proteins wird schließlich wiederhergestellt, indem durch die GTPase-Eigenschaft der α -Untereinheit GTP in GDP umgewandelt wird, sodass der Kontakt zum Effektorprotein gelöst und die Verbindung zu den anderen Untereinheiten des G-Proteins wieder aufgebaut werden kann.

Spezifität der G-Protein-Funktion

Wie es verschiedenartige Rezeptorproteine für unterschiedliche Überträgerstoffe gibt, so existieren auch verschiedene Typen von G-Proteinen und Effektorproteinen. Das bedeutet, dass für eine bestimmte Wirkung immer die Kopplung eines bestimmten Rezeptorproteins an ein bestimmtes G-Protein und Effektorprotein nötig ist („spezifische Signalübertragung“). Nach der grundsätzlichen Funktion werden 2 Klassen von G-Proteinen unterschieden: solche mit *stimulatorischer* (G_s) und solche mit *inhibitorischer* Wirkung (G_i). G_s -Proteine aktivieren Effektorproteine und fördern damit, wie oben beschrieben, die

Second-Messenger-Bildung, G_i -Proteine haben genau den entgegengesetzten Effekt.

Physiologische Bedeutung

Der komplexe Ablauf einer G-Protein-vermittelten Signalübertragung nimmt mehr Zeit in Anspruch als die liganden- oder potenzialabhängige Steuerung von Ionenkanälen. G-Protein-ausgelöste Reaktionen entwickeln sich erst im Sekundenbereich (*langsame* Transformation), Ligandeneffekte laufen dagegen im Millisekundenbereich ab (► Tab. 1.3). Der biologische Nutzen der G-Protein-Kopplung liegt jedoch darin, dass einerseits eine Beeinflussung der Zellfunktion über *viele* unterschiedliche Überträgerstoffe und deren Rezeptoren ermöglicht und andererseits die intrazelluläre Signalübertragung auf nur *wenige* „Effektoren“ in Form der Second-Messenger-Systeme zusammengeschaltet wird, deren gemeinsame Endstrecke dann die Veränderung intrazellulärer Ionenkonzentrationen ist.

Das hochgradig vernetzte G-Protein-gekoppelte Rezeptor-Effektor-System beeinflusst durch ein kompliziertes Wechselspiel zwischen konvergenten und divergenten Wirkungen mehr die höheren, komplexen Zellfunktionen wie den Stoffwechsel und sorgt für die nötige Abstimmung von Homöostasesystemen auf die Stoffwechseler-

Tab. 1.3 Formen der Steuerung der Signalübertragung.

Steuerungssystem	Axonale Konduktion ¹	Synaptische Transmission ²	Humorale Transduktion ³
potenzialgesteuerte Ionenkanäle	sehr schnelle Effektttransformation	∅	∅
ligandengesteuerte Ionenkanäle	∅	schnelle Effektttransformation	langsame Effektttransformation
G-Protein-gekoppelte Rezeptoren	∅	langsame Effektttransformation	langsame Effektttransformation
intrazelluläre Rezeptoren	∅	∅	sehr langsame Effektttransformation

Signalübertragung: ¹ im Nerv, ² von Nerv zu Nerv oder von Nerv zu Muskel, ³ über das Blut; Effektttransformation = Umsetzung in den Effekt („Effektuerung“)

fordernisse (z.B. Herz-Kreislauf-Regulation). Auch deshalb werden G-Protein-gekoppelte Rezeptoren metabotrope Rezeptoren genannt.

Übersicht „G-Protein-gekoppelte Rezeptoren“ (= Klasse-II-Rezeptoren)

- ACh-Rezeptor vom Muskarin-Typ
- adrenerge und dopaminerge Rezeptoren (α , β , D_1/D_2)
- Serotoninrezeptoren (außer 5-HT₃-Subtyp)
- Histamin-, Adenosin-, Angiotensin-, Bradykinin-, Vasopressin- und Prostaglandinrezeptoren
- GABA_B-Rezeptor
- Opioidrezeptoren (μ , κ , δ)
- Cannabinoidrezeptoren (CB₁, CB₂)

Intrazelluläre Rezeptorsysteme

Neben den membranständigen existieren auch intrazelluläre Rezeptorsysteme (im Zytosol oder im Zellkern gelegen). Darüber werden hauptsächlich *hormonelle* Wirkungen vermittelt (z. B. die Wirkung von Steroid- und Schilddrüsenhormonen).² Hormone können die Transkription und Translation von Informationen aus der DNA verändern oder anstoßen („Genaktivierung“) und damit die Proteinsynthese beeinflussen. Diese Art der Signalübertragung verläuft *am langsamsten*, der Zeitbedarf liegt im Bereich von Stunden.

Gewebe- und Organeffekte

Allgemein sind die über Rezeptoren in bestimmten Geweben oder Organen auslösbaren Effekte von folgenden Faktoren abhängig:

1. vom Rezeptortyp,
2. von der Rezeptortopografie, d. h. der Verteilung und Verteilungsdichte eines Rezeptortyps im Organismus, und
3. vom Grad der Gewebedurchblutung, denn diese entscheidet darüber, in welchem Ausmaß ein Ligand das jeweilige Gewebe erreicht.

1.2.3 Agonisten und Antagonisten

Affinität und intrinsische Aktivität

Endogene oder exogene Stoffe, die an Rezeptoren binden und eine Aktivierung der Rezeptorpoteine auslösen („Rezeptorstimulation“), nennt man **Agonisten** (alternativ auch *aktive* Liganden oder *direkte* Mimetika). Ob und in welchem Ausmaß eine Rezeptorbindung und damit eine Bildung von Ligand-Rezeptor-Komplexen zustande

kommt, hängt von der **Affinität** des Liganden zum Rezeptor ab. Je höher diese ist, umso größer ist auch die Neigung zur Komplexbildung. Da die Zahl der Rezeptoren begrenzt ist, ist die Anlagerung von Liganden, d. h. die Bildung von Ligand-Rezeptor-Komplexen, *sättigbar*. Man geht davon aus, dass die Wirkung eines Agonisten umso stärker ausfällt, je mehr Rezeptoren besetzt und stimuliert werden („Okkupationstheorie“). Die Besetzung *aller* vorhandenen Bindungsstellen mit einem Agonisten führt nach der Okkupationstheorie zu einer maximalen Rezeptorstimulation. An diesem Punkt ist auch die durch einen Agonisten auslösbare Maximalwirkung erreicht. Allgemein wird die Fähigkeit eines Pharmakons, einen biologischen Effekt zu erzeugen, als **intrinsische Aktivität** („intrinsic activity“; Syn.: Effektivität, [maximale] Wirkungsstärke oder Wirkungsintensität) bezeichnet. Die intrinsische Aktivität ist aber noch mehr, sie ist zugleich ein Maß für den *maximalen* Effekt, der mit einer Substanz zu erzielen ist. Hierzu wird sie auf die in dem biologischen System maximal mögliche Wirkung bezogen und als *relative* intrinsische Aktivität α angegeben:

$$\alpha = E_A/E_m \text{ (wobei } E_m \text{ gleich 1 gesetzt wird)} \quad (1.1)$$

$$E_A = \text{durch den Agonisten ausgelöster Effekt} \quad (1.2)$$

$$E_m = \text{biologisch maximal möglicher Effekt} \quad (1.3)$$

Unter Zugrundelegung der **Okkupationstheorie** ist die maximale relative Wirksamkeit eines *reinen* Agonisten bei Besetzung aller Bindungsstellen gleich 1 – ein reiner Agonist hat also die *volle* intrinsische Aktivität. Einschränkung ist jedoch festzuhalten, dass nicht immer alle Rezeptoren eines Systems besetzt (und stimuliert) werden müssen, um das davon abhängige Effektorsystem maximal zu aktivieren. Mitunter reicht hierfür schon die Stimulation einer geringeren Anzahl aus. Das System hat dann gewissermaßen eine *Rezeptorreserve*, die im Normalfall nicht an der Bildung des Effekts beteiligt ist.

Merke

1. Ein biologisches System kann bei Vorhandensein einer **Rezeptorreserve** bereits maximal stimuliert sein, auch wenn nur ein Teil der Rezeptoren von einem Agonisten besetzt ist.
2. Ein **reiner Agonist** erreicht seine *maximale* Wirksamkeit bei Besetzung *aller hierzu erforderlichen* Bindungsstellen.

Indirekte Mimetika

Von den Agonisten müssen Substanzen unterschieden werden, die zwar nicht selbst mit dem Rezeptor reagieren, die aber die Wirkung von agonistischen Liganden fördern. Sie werden indirekte Mimetika genannt. Für ihre Wirkung ergeben sich 3 mögliche Ansatzpunkte:

² Die insulinbindenden Proteine gehören dagegen zu den membranständigen Rezeptorsystemen.

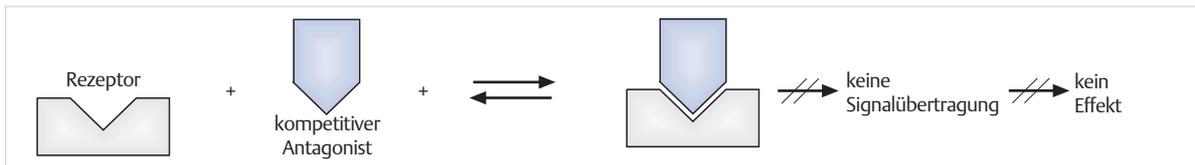


Abb. 1.4 Wirkungsweise kompetitiver Antagonisten.

1. Förderung der Freisetzung (oder Hemmung der Wiederaufnahme) des Agonisten,
2. Hemmung seines Abbaus und
3. Verstärkung seiner Wirkung am Rezeptor.

Beispiele

Beispiel zu 1

Förderung der präsynaptischen Freisetzung (und zugleich der Wiederaufnahme) von Noradrenalin (NA) durch indirekte Sympathomimetika.

Beispiele zu 2

Hemmung des NA-Abbaus durch Monoaminoxidasehemmer, des ACh-Abbaus durch Cholinesterasehemmer, des Abbaus von cAMP durch Phosphodiesterasehemmer.

Beispiel zu 3

Verstärkung der Wirkung von γ -Aminobuttersäure (GABA) durch Benzodiazepine oder Barbiturate.

Kompetitive Antagonisten

Neben Agonisten sind auch Pharmaka, die keine intrinsische Aktivität zeigen, in der Lage, an Rezeptoren zu binden. Solche Substanzen nennt man kompetitive Antagonisten, wenn sie mit dem Agonisten um dieselben Rezeptorbindungsstellen „konkurrieren“ (z. B. Atropin \leftrightarrow Acetylcholin, nichtdepolarisierende Muskelrelaxanzien \leftrightarrow Acetylcholin, Naloxon \leftrightarrow Morphin). Sie blockieren gewissermaßen nur die Bindungsstelle für die Anlagerung des Agonisten, ohne selbst jedoch eine Aktivierung bewirken zu können (► Abb. 1.4). Ihre intrinsische Aktivität ist folglich gleich 0. Sie werden daher auch als *reine* Antagonisten bezeichnet (alternativ auch als Lytika). Die Rezeptorbindung von kompetitiven Antagonisten ist wie diejenige von (kompetitiven) Agonisten per definitionem *reversibel*. Kompetitive Antagonisten vermindern somit nach dem Massenwirkungsgesetz die Wirksamkeit eines Agonisten konzentrations- bzw. dosisabhängig.

Partielle (Ant-)Agonisten

Über die reinen Agonisten und reinen Antagonisten hinaus gibt es Substanzen, die je nach Umstand agonistische oder antagonistische Eigenschaften haben (z. B. das

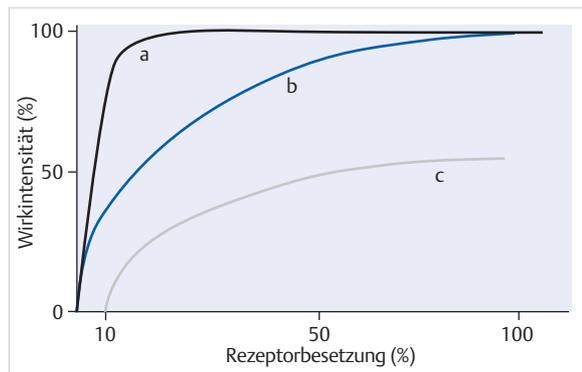


Abb. 1.5 Beziehung zwischen intrinsischer Aktivität und prozentualer Rezeptorbesetzung für verschiedene Liganden. a reiner Agonist, b partieller Agonist ohne Ceiling-Effekt, c partieller Agonist mit Ceiling-Effekt.

Opioid Nalbuphin³). Sie werden als gemischt wirkende Agonist-Antagonisten oder partielle (Ant-)Agonisten bezeichnet. Auch ein partieller (Ant-)Agonist kann dosisabhängig alle Bindungsstellen besetzen, hat jedoch meist eine schwächere intrinsische Aktivität als ein reiner Agonist. Die relative Wirksamkeit eines partiellen (Ant-)Agonisten liegt somit in der Regel zwischen 0 und 1. Seine Wirkungen unterliegen oft einem sog. *Ceiling-Effekt*⁴, d. h., ab einer bestimmten Dosis führt eine weitere Dosiserhöhung nicht mehr zu einer Steigerung der Wirksamkeit (sondern nur noch zu einer Vermehrung der unspezifischen Nebenwirkungen). Aufgrund der antagonistischen Komponente ist ein partieller (Ant-)Agonist – anschaulich gesprochen – aber in der Lage, einen reinen Agonisten dosisabhängig von den Bindungsstellen zu verdrängen und dessen Wirkungen damit anteilig aufzuheben.

Bei den partiellen (Ant-)Agonisten lassen sich

- der Typ I mit Ceiling-Effekt und
- der Typ II ohne Ceiling-Effekt

unterscheiden (► Abb. 1.5). Beim deutlich häufiger vorkommenden Typ I nimmt ab der Besetzung einer bestimmten Anzahl von Rezeptoren trotz weiterer Dosissteigerung der Effekt nicht mehr zu. Durch den Ceiling-Effekt wird die intrinsische Aktivität begrenzt und liegt im-

³ In Deutschland nicht mehr auf dem Markt.

⁴ Von einem „Ceiling-Effekt“ spricht man immer dann, wenn mit einem Pharmakon die in einem biologischen System maximal mögliche Wirkung auch bei noch so hoher Dosierung nicht erreicht werden kann.

mer unter derjenigen reiner Agonisten. Anders ist es beim Typ II. Er spielt – wenn überhaupt – nur bei Vorhandensein einer Rezeptorreserve eine Rolle. Unter dieser Voraussetzung löst ein reiner Agonist den in dem System maximal möglichen Effekt schon dann aus, wenn noch nicht alle Rezeptoren besetzt sind. Wird dieselbe Anzahl von Rezeptoren hingegen von einem Typ-II-Partialagonisten besetzt, so ist die Wirkung an diesem Punkt zwar geringer als die des reinen Agonisten, es tritt jedoch kein Ceiling-Effekt auf. Mit einer Dosissteigerung kann dann die Wirkung gesteigert werden, bis schließlich – bei Besetzung aller Rezeptoren – die gleiche Maximalwirkung wie durch einen reinen Agonisten erreicht wird.

► **Dauer der Rezeptorbindung.** Ein partieller (Ant-)Agonismus lässt sich auch aus der Rezeptorkinetik erklären. Für die Auslösung eines pharmakologischen Effekts ist die Bindung eines Agonisten an seinen Rezeptor entscheidend. Um diesen Effekt aufrechtzuerhalten, muss die Bindung jedoch wieder gelöst und erneut geknüpft werden, d. h., die Geschwindigkeit des Bindungswechsels oder allgemein die Zahl der pro Zeiteinheit neu geknüpften Bindungen ist entscheidend für die Dauer einer Wirkung. Reine Agonisten zeichnen sich durch eine nur kurze Rezeptorbindung und eine entsprechend hohe Wechselaktivität aus. Dies ist der Grund für ihre große intrinsische Aktivität. Ein längeres Haften am Rezeptor, wie es bei partiellen (Ant-)Agonisten zu finden ist, führt zu einer nied-

rigen Wechselaktivität und geht folglich mit einer geringeren intrinsischen Aktivität einher.

Merke



Reine Agonisten haben eine intrinsische Aktivität von 1, partielle (Ant-)Agonisten eine zwischen 0 und 1, kompetitive Antagonisten eine von 0 (vgl. ► Tab. 1.4). Kompetitive Antagonisten können die Wirkung von Agonisten *dosisabhängig* völlig aufheben.

Andere Formen des Antagonismus

Neben dem kompetitiven unterscheidet man weitere Arten von Antagonismen:

- nicht kompetitive,
- funktionelle,
- physiologische und
- chemische Antagonismen (► Tab. 1.4).

Nicht kompetitiver Antagonismus

Unter dem Oberbegriff „nicht kompetitiver Antagonismus“ werden Substanzen mit verschiedenartigen antagonistischen Wirkungsmechanismen subsumiert (► Abb. 1.6). Während beim kompetitiven Antagonismus Agonist und Antagonist um dieselben Bindungsstellen konkurrieren, können Antagonisten auch an anderer Stel-

Tab. 1.4 Allgemeine Charakteristika von Agonisten und Antagonisten.

Hauptgruppe	Untergruppe	Mechanismus	Relative intrinsische Aktivität α
Agonisten	rein (voll)	rezeptorspezifische Aktivierung	1
	partiell		$0 < \alpha < 1$
Antagonisten	partiell kompetitiv	rezeptorspezifische Inhibierung	$0 < \alpha < 1$
	nicht kompetitiv	allosterische, effektbezogene oder irreversible Inhibierung	0
	funktionell	Effektinhibierung über unterschiedliche Wirkorte	
	physiologisch	Gegenregulation durch Homöostasereaktionen	
	chemisch	chemische Inaktivierung	

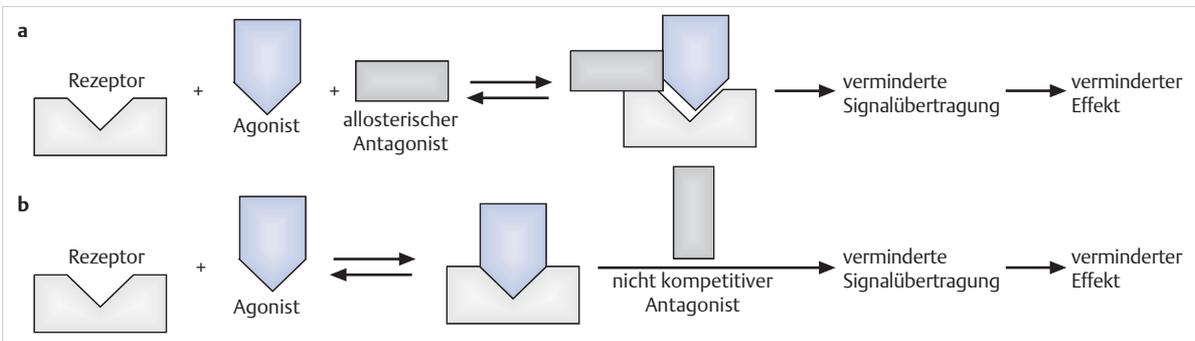


Abb. 1.6 Wirkungsweise nicht kompetitiver Antagonisten: a allosterisch, b effektbezogen.

le des Rezeptorproteins ansetzen und hierdurch dessen Konformation ändern, was dazu führt, dass ein Agonist nicht mehr optimal auf seine Bindungsstelle passt und so in seiner Wirkung abgeschwächt wird („allosterischer Antagonismus“). Andererseits können nicht kompetitive Antagonisten auch jenseits der Agonist-Rezeptor-Ebene angreifen und direkt mit dem rezeptorgekoppelten Effekt interferieren („effektbezogener Antagonismus“). Ebenfalls zum nicht kompetitiven Antagonismus gezählt wird die irreversible (kovalente) Bindung eines Antagonisten an spezifische oder unspezifische Bindungsstellen („irreversibler Antagonismus“). Hierbei kann allerdings die Anlagerung des Antagonisten noch kompetitiv beeinflussbar sein.

Beim funktionellen Antagonismus haben Agonist und Antagonist ganz und gar verschiedene zelluläre Wirkorte. Sie lösen gegensätzliche Wirkungen aus, die sich jedoch an ein und demselben Organ oder Organsystem manifestieren (z.B. Änderung der Gefäßweite durch Nifedipin und Noradrenalin).

Physiologischer Antagonismus

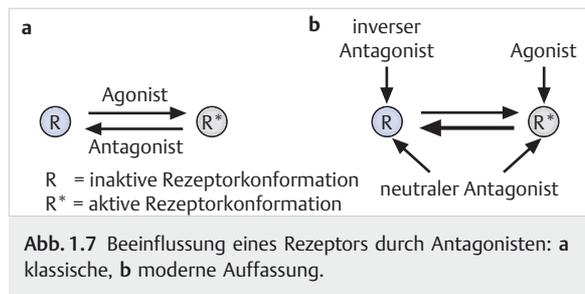
Der physiologische Antagonismus ist eigentlich nur eine besondere Form des funktionellen Antagonismus. Durch physiologische Gegenregulation (z.B. autonome Homöostasereflexe) kann die Wirkung von Agonisten abgeschwächt werden. Beispielsweise führt die über periphere α -Rezeptoren vermittelte blutdrucksteigernde Wirkung von Noradrenalin zu einer Aktivierung des Barorezeptorenreflexes. Hierdurch kann die unter Noradrenalin verhältnismäßig schwach ausgeprägte Stimulation kardialer β_1 -Rezeptoren, die eigentlich eine Erhöhung der Herzfrequenz bewirken müsste, völlig überdeckt werden und es kann eine Bradykardie entstehen. Umgekehrt können reine Vasodilatoren eine kompensatorische Tachykardie nach sich ziehen und bei chronischer Anwendung weitere Gegenregulationsmechanismen in Gang setzen, wie z.B. die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems mit Natrium- und Wasserretention zum Ausgleich eines scheinbaren (= relativen) Volumenmangels.

Chemischer Antagonismus

Diese Art des Antagonismus verläuft als rein chemische Reaktion, nicht nur in vivo, sondern auch in vitro (z.B. Heparin \leftrightarrow Protamin). Er ist die Grundlage für den Einsatz spezifischer Antidote zur Giftneutralisierung bei Intoxikationen. Der chemische Antagonismus wird mitunter auch als Pseudoantagonismus bezeichnet.

Änderung der Rezeptorkonformation durch Antagonisten

Früher dachte man, dass sich reine Antagonisten an Rezeptorsystemen „neutral“ verhielten und dass nur Agonisten eine Konformationsänderung am Rezeptorprotein



induzieren könnten, indem sie dieses in seine biologisch aktive Form überführen (► Abb. 1.7a). Heute geht man davon aus, dass auch reine Antagonisten die Funktion eines Rezeptorverbandes in geringem Maße verändern können, und zwar genau umgekehrt, wie es Agonisten tun (► Abb. 1.7b). Dies setzt allerdings voraus, dass in einem Rezeptorverband eine wenn auch nur geringe Basis- oder Spontanaktivität vorhanden ist. In einem solchen Zustand kann dann eine weitere Aktivierung durch Agonisten, aber auch eine völlige Inaktivierung durch Antagonisten erfolgen. (Zu vergleichen wäre dieses Phänomen z.B. mit dem Ruhetonus von Gefäßen oder der Skelettmuskulatur.) Spontanaktivität entsteht dadurch, dass ein geringer Teil der Rezeptoren auch ohne Einwirkung eines Agonisten, also im Ruhezustand, von der inaktiven Konformation R in die aktive Konformation R* übergeht. Da das aber für den Rezeptorverband als Ganzes keine Rolle spielt, erscheint dessen Funktionszustand inaktiv. Wenn Antagonisten nun an diese einzelnen aktivierten Rezeptoren binden, überführen sie deren Konformation in die inaktive Form. So gesehen, verändern Agonisten und Antagonisten nur das (dynamische) Gleichgewicht zwischen R- und R*-Form in unterschiedliche Richtungen. Aufgrund der den Agonisten entgegengerichteten intrinsischen Aktivität müssten solche Antagonisten eigentlich als „inverse Agonisten“ bezeichnet werden. Wirklich *neutrale Antagonisten*, die also nicht in das spontane Gleichgewicht zwischen R- und R*-Form eingreifen, sind dagegen in praxi kaum zu finden.

Da auch Zustände zwischen R und R* vorstellbar sind, führt dieser Erklärungsansatz zur Wirkungsweise von Agonisten und Antagonisten weg vom klassischen Bild des „Alles-oder-nichts“ hin zu einer mehr „quantenmechanischen Betrachtung“.

Merke

Ein **Agonist** verschiebt das Gleichgewicht zwischen den Rezeptorkonformationen von R (inaktiv) nach R* (aktiv) und stabilisiert damit den R*-Zustand. Ein **inverser Antagonist** verhält sich umgekehrt, er stabilisiert den R-Zustand. Ein **neutraler Antagonist** dagegen stabilisiert beide Zustände in gleichem Maße, er lässt also das Ausgangsverhältnis unverändert.

1.2.4 Struktur-Wirkungs-Beziehungen

Komplementarität

Die Struktur-Wirkungs-Beziehungen basieren auf der Rezeptortheorie. Hiernach werden spezifische pharmakologische Wirkungen auf bestimmte chemische Strukturmerkmale sowie physikochemische und physikalische Eigenschaften der Reaktionspartner zurückgeführt. Voraussetzung für die bevorzugte Anlagerung eines Liganden an „seinen“ Rezeptor ist seine molekulare Passgenauigkeit für die Strukturen des Rezeptors („Affinität“). Dies bedingt neben der Grundpassform (Molekülgröße, Form und räumliche Anordnung) eine Strukturkomplementarität zwischen den Ligand- und den Rezeptormolekülen.

Komplementarität besteht am ehesten zwischen elektrisch geladenen Gruppen des Liganden und entgegengesetzt geladenen Gruppen der Rezeptorbindungsstellen. Zwischen ihnen werden elektrostatische Anziehungskräfte wirksam, die zu einer reversiblen *Ionenbindung* der Partner führen. Da das „aktive“, die Konformationsänderung einleitende Zentrum eines Rezeptormoleküls immer geladen ist, tritt die Ionenbindung typischerweise zwischen einer agonistisch wirkenden Substanz und dem Rezeptor auf. Die Ionenbindung ist auch für die primäre Phase der Interaktion von Agonist und Rezeptor von entscheidender Bedeutung, weil ihre Bindungskräfte – verglichen mit den anderen Bindungsarten – die größte Reichweite haben. Solche anderen Bindungsarten sind die *Wasserstoffbrückenbindung* zwischen den permanenten Dipolen von Peptidketten sowie die *apolare Bindung* über Van-der-Waals-Kräfte, die für die Bindung von Antagonisten entscheidend ist und zwischen passageren Dipolen abläuft. Ihre Bindungsenergie, besonders die der Van-der-Waals-Kräfte, ist jedoch um einiges geringer als die der Ionenbindung, weshalb diese Bindungen auch leichter reversibel sind. Solcherart Bindungen tragen aber wesentlich zur Ausrichtung des Liganden am Rezeptor und damit zur (reversiblen) Fixierung des Bindungskomplexes bei. Im Gegensatz zu den bisher erwähnten Bindungen steht die *Atom- bzw. kovalente Bindung*. Sie ist irreversibel und hat die größte Bindungsenergie, kommt jedoch bei Interaktionen zwischen Rezeptoren und natürlichen, endogenen Liganden üblicherweise nicht vor. Nur einige exogene Liganden, also Pharmaka, sind in der Lage, sich derart mit biologischen Strukturen zu verbinden (z. B. Organophosphat-Intoxikation mit irreversibler Bindung von Phosphorsäureestern an die Acetylcholinesterase).

Auch die unterschiedliche Affinität zu einem bestimmten Rezeptortyp beruht mit auf den Struktureigenschaften der Pharmaka. Hierfür können *Seitenketten* im Molekül verantwortlich sein. Sie können bei entsprechender Anordnung die Anlagerung an die Rezeptormoleküle sterisch behindern und so zu einer schlechteren Passgenauigkeit führen.

Die Tatsache, dass die Komplementarität über die Ligand-Rezeptor-Bindung entscheidet, macht auch verständlich, dass Agonisten, die an ein und demselben Rezeptor wirken, nicht zwangsläufig eine große strukturelle Ähnlichkeit haben müssen (z. B. wirken Phenothiazine an Muskarinrezeptoren anticholinerg, obwohl sie chemisch nicht mit Acetylcholin verwandt sind). Damit lassen sich viele Nebenwirkungen von Pharmaka erklären.

Chiralität

Isomere sind chemische Verbindungen mit gleicher Summenformel. Sie können sich aber in der Struktur („Strukturisomere“) oder auch nur in ganz bestimmten Eigenschaften („Stereoisomere“) voneinander unterscheiden. Bei den *Strukturisomeren* sind einzelne Atomgruppen, Atome oder Bindungen im Molekül verschieden angeordnet (z. B. cis- oder trans-Position von Aminogruppen). Strukturisomere haben also die gleiche Summenformel, jedoch unterschiedliche Strukturformeln. Demgegenüber ist bei den *Stereoisomeren* (Syn.: optische Isomere, Enantiomere) nicht nur die Summen-, sondern auch die Strukturformel gleich; sie verhalten sich wie Bild und Spiegelbild (man spricht hier von Chiralität, da auch die Hände zueinander spiegelbildlich symmetrisch sind). Stereoisomere entstehen bei hinreichend komplex aufgebauten Molekülen, die ein Asymmetriezentrum haben (meist ein C-Atom mit 4 verschiedenen Substituenten) und so 2 symmetrische Konfigurationen zulassen. Solche Isomerenpaare werden als *Razemate* bezeichnet. Sie unterscheiden sich nicht in ihren physikochemischen Eigenschaften, sondern lediglich physikalisch, indem sie polarisiertes Licht mit entgegengesetztem Drehsinn brechen. Folglich existieren rechtsdrehende (+) oder D-Formen („dexter“) und linksdrehende (–) oder L-Formen („laevus“). Dieses *D/L-System* wird allerdings heute fast nur noch für Kohlenhydrate und Aminosäuren verwendet. Eine neuere Nomenklatur teilt die Stereoisomere nach ihrer „absoluten“ chemischen Konfiguration ein (R/S-System [„rectus“ und „sinister“]). Grundlage des *R/S-Systems* sind die Position der atomaren Substituenten am asymmetrischen Zentrum und die Priorität ihrer Ordnungszahlen im Periodensystem der Elemente.

Wenn Stereoisomere auch physikochemisch gleich reagieren, so differieren sie doch zum Teil recht deutlich in ihren **biologischen Wirkungen**. Dies liegt daran, dass wesentliche Strukturen im menschlichen Organismus chiral, also *stereoselektiv*, aufgebaut sind. Für spezifische biologische Reaktionen (also solche mit Rezeptor- oder Enzymbeteiligung) ist somit eine chirale Passform meist unerlässlich (► Abb. 1.8). So können z. B. nur L-Aminosäuren und D-Glukose vom menschlichen Organismus verwertet werden. Abweichungen von der Chiralität haben eine verminderte, fehlende oder auch qualitativ andere Wirksamkeit zur Folge. Während spezifische Reaktionen stereoselektiv ablaufen, benötigen unspezifische Wirkungen, die

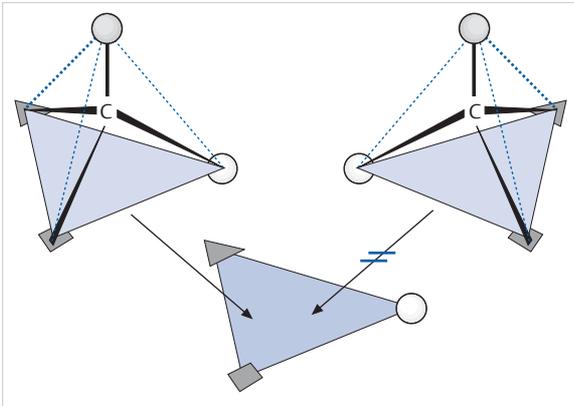


Abb. 1.8 Stereospezifität eines Rezeptors (dargestellt am Beispiel eines Tetraeders).

z. B. durch Einlagerung von Substanzen in Zellmembranen entstehen, keine besondere Passform, sodass hier rechts- und linksdrehende Formen gleich wirksam sind. Auf diese Art und Weise kann die nicht spezifisch wirkende Form also durchaus zu unerwünschten Effekten beitragen.

Auch komplex aufgebaute **Pharmaka** zeigen das Phänomen der Chiralität und sind **Razemate** (ca. 50% der im Verkehr befindlichen Wirkstoffe). Die zu gleichen Teilen enthaltenen Enantiomere können sich pharmakodynamisch und pharmakokinetisch erheblich unterscheiden. In manchen Fällen liegt die gesamte pharmakologische Aktivität bei einem der Enantiomere, d. h., nur dieses hat die nötige Komplementarität zur Rezeptorbindungsstelle, während das andere inaktiv ist oder zu unerwünschten, ja sogar antagonistischen Wirkungen führt. Bekannte Beispiele sind L-Noradrenalin, L-Thyroxin, L-Dopa, L-Methadon und L-Hyoscyamin.⁵ Sie sind alle wesentlich wirksamer als ihre optischen Antipoden. Das stärker wirksame Enantiomer wird *Eutomer*, das schwächer oder gar nicht wirksame *Distomer* genannt. Auch bei der metabolischen Umwandlung von Enantiomeren lassen sich Unterschiede ausmachen, sowohl was die Art als auch was die Geschwindigkeit der Elimination angeht. Dies lässt sich wieder auf die Komplementarität von Arzneistoffen und abbauenden Enzymen zurückführen. Ähnliches trifft auf das pharmakologische Wechselwirkungspotenzial zu. Genau genommen sind Razemate also pharmakologische Kombinationspräparate. Das hat dazu geführt, bei der Neuentwicklung von Pharmaka mit Asymmetriezentren die stereospezifischen Vorteile optischer Isomere zu berücksichtigen und Handelspräparate nicht mehr, wie früher üblich, als Razemat auf den Markt zu bringen, sondern in Form von R- oder S-Isomeren (z. B. S(-)-Ropivacain). Auch bei älteren Präparaten werden zunehmend die Razemate durch Enantiomere ersetzt (z. B. S(+)-Ketamin, S(-)-Bupivacain, S(-)-Omeprazol, S(-)-Ofloxacin). Der Vorteil liegt nicht nur in der besseren Wirksamkeit „maßgeschneiderter“ Arzneistoffe, sondern es lassen sich auch unnötige

⁵ Atropin = (±)-Hyoscyamin.

Substanzbelastungen für den Organismus vermeiden und Nebenwirkungen verringern.

Merke

Die Vorteile der Verwendung von Enantiomeren liegen in einer Erhöhung der Wirkungsspezifität und in einer Reduktion von Nebenwirkungen.



1.2.5 Quantifizierung von Pharmakaeffekten

Grundbegriffe

Neben der qualitativen Wirkung eines Arzneimittels interessieren bei seiner praktischen Anwendung auch die Zusammenhänge zwischen der zugeführten Menge (Dosis) und deren Effekt, und zwar im Hinblick auf die Haupt- und die Nebenwirkungen. Mit folgenden Grundbegriffen lässt sich die Wirksamkeit eines Pharmakons im Organismus charakterisieren:

- intrinsische Aktivität
- Affinität
- Dosis-Wirkungs-Kurve
- effektive Dosis
- therapeutische Breite

Intrinsische Aktivität und Affinität

Von der **intrinsischen Aktivität**, unter der man die größtmögliche Wirkung eines Arzneimittels versteht (s. auch Kap. 1.2.3), muss streng der Begriff **Affinität** (Syn.: Potenz, Bindungsstärke/-intensität, *relative Wirkungsstärke*) abgegrenzt werden. Er bezieht sich auf die Menge eines Arzneimittels, die verabreicht werden muss, um eine definierte Wirkung hervorzurufen. Je genauer ein Ligand, abhängig von seiner chemischen Struktur, auf eine Rezeptorbindungsstelle passt („Schlüssel-Schloss-Prinzip“), umso niedriger ist die benötigte Substanzdosis, und umso höher sind seine Affinität und Spezifität. Substanzen mit gleicher intrinsischer Aktivität sind zwar äquieffektiv (die durch sie auslösbaren Maximaleffekte sind also gleich), sie sind jedoch nur dann *äquipotent*, wenn zur Erzielung der gleichen Wirkungsstärke auch die gleichen Dosen benötigt werden!

Beispiel

Morphin und Fentanyl sind beide reine Opioidagonisten, ihre intrinsische Aktivität ist also gleich. Von Morphin benötigt man 10 mg und von Fentanyl lediglich 0,143 mg, um die gleiche Wirkung zu erreichen. Bezogen auf die bei diesen Substanzen relativ ähnliche Molmasse, bedeutet dies, dass die Affinität von Fentanyl ungefähr um den Faktor 100 größer ist als die von Morphin.



Merke

Die **intrinsische Aktivität** bestimmt die Maximalwirkung einer Substanz, die **Affinität** die Dosis, die nötig ist, um diese Wirkung zu erreichen.

Dosis-Wirkungs-Kurve

Die Abhängigkeit der Wirkung eines Pharmakons von seiner Dosis bzw. Konzentration lässt sich grafisch in Form einer Dosis-Wirkungs-Kurve darstellen (► Abb. 1.9). Hierbei fällt auf, dass die Beziehung zwischen verabreichter Pharmakondosis und biologischem Effekt in der Regel nicht linear verläuft, d.h., eine Dosisverdopplung führt nicht zu einer Verdopplung der Wirkung. In halblogarithmischer Darstellung erhält man – ähnlich der O₂-Bindungskurve des Hämoglobins – typischerweise *sigmoidale* (S-förmige) Kurven, die mit der Hill-Gleichung, einer erweiterten Michaelis-Menten-Gleichung, beschrieben werden können. Bei der Auswertung dieser Kurven interessieren vor allem:

- die *Schwellendosis*, d.h. die kleinste Dosis, bei der ein Effekt eintritt (Maß für die Affinität),
- der erreichbare *Maximaleffekt* (intrinsische Aktivität) sowie
- die *Anstiegssteilheit* der Kurve (Maß für den Dosisbereich zwischen Eintritt und Maximum der Wirkung).

In die Dosis-Wirkungs-Kurve gehen die Beziehungen ein zwischen der Konzentration eines Arzneistoffs im Plasma (bzw. in der Umgebung des Wirkorts) und seiner Bindung an die Rezeptoren sowie zwischen der Bindung und der folgenden Wirkung. Die Dosis-Wirkungs-Kurve ist *arzneistoffspezifisch*; sie muss zudem für jede einzelne Wirkung eines Pharmakons separat bestimmt werden. So können unerwünschte Wirkungen Kurven aufweisen, die flacher oder steiler verlaufen, links oder rechts von der Kurve der gewünschten Wirkung(en) liegen, was für den klinischen Nutzen und die therapeutische Sicherheit eines Pharmakons entscheidend sein kann.

Effektive Dosis

Ferner wird aus der Dosis-Wirkungs-Kurve die effektive Dosis ermittelt, in der Regel als sog. **ED₅₀**. Darunter versteht man diejenige Dosis, mit der bei 50% der Probanden bzw. Patienten der spezifische Maximaleffekt einer Substanz erzielt werden kann oder unter der 50% des Maximaleffekts bei nur einer Person auftreten. Im ersten Fall, der Untersuchung an einem Kollektiv, wird die *biologische Streuung* berücksichtigt, also die mitunter sehr ausgeprägte interindividuelle Variabilität der Dosis-Wirkungs-Beziehung. Die ED₅₀ charakterisiert die Wirksamkeit systemisch verabreichter Pharmaka, z.B. intravenöser Hypnotika, und entspricht dem MAC₅₀-Wert bei den Inhalationsanästhetika (s. Kap. 3.2.1). Eine weitere wichtige Größe ist die **ED₉₅**, d.h. die Dosis, die erforderlich ist, um bei einem Individuum 95% der möglichen Wirkung oder bei 95% einer Population die maximal mögliche Wirkung zu erreichen. Mit der ED₉₅ wird demnach der *submaximale* Effekt einer Substanz erfasst.

Therapeutische Breite

Die therapeutische Breite gibt Aufschluss über den Sicherheitsabstand, den ein Arzneimittel bei regelrechtem Gebrauch in Bezug auf toxische Wirkungen hat. Sie wird gemeinhin mit dem im Tierversuch ermittelten therapeutischen Index „**LD₅₀/ED₅₀**“ angegeben. Die LD₅₀ bezeichnet dabei die Dosis, die bei 50% der Tiere einen letalen Effekt hervorruft. Je höher der Index ist, desto sicherer ist das Arzneimittel in seiner klinischen Anwendung. Pharmaka, deren Dosis-Wirkungs-Kurven für toxische Effekte *links* von der Kurve der gewünschten Hauptwirkung liegen oder sich mit dieser überlagern, eignen sich in der Regel nicht für den Einsatz am Patienten. Hierbei spielt allerdings die Art der Nebenwirkung eine Rolle, was durch folgendes Beispiel verdeutlicht werden soll. Die therapeutische Breite zentral wirkender *Anästhetika* ist, bezogen auf ihre atemdepressorischen Nebenwirkungen, durchweg sehr niedrig. Sie liegt für volatile Inhalationsanästhetika im Bereich von 1,5–2,0. Das bedeutet, dass

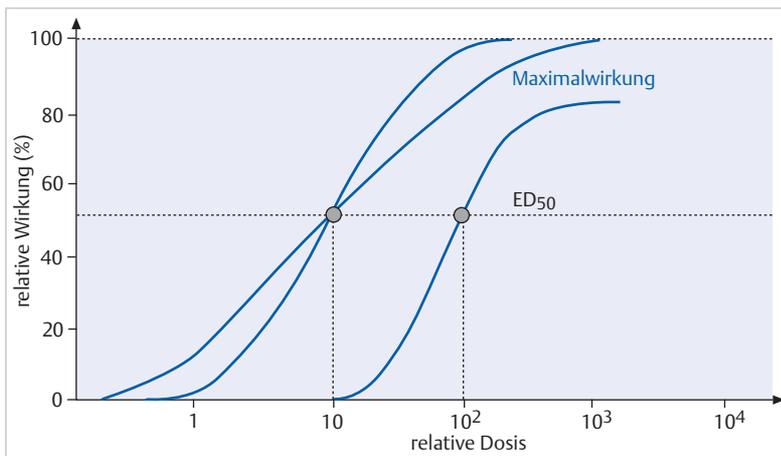


Abb. 1.9 Verschiedene Dosis-Wirkungs-Kurven.

bereits bei 1,5–2-facher Dosierung eine potenziell letale Konzentration erreicht wird! Hier überlagern sich die Dosis-Wirkungs-Kurven für den erwünschten und den unerwünschten Effekt. Da die Atemdepression jedoch leicht überwunden werden kann, nämlich durch Beatmung, ist dies von untergeordneter Bedeutung. Anders wäre es, wenn es sich stattdessen um kardiotoxische Nebenwirkungen handelte. Glücklicherweise ist der Sicherheitsabstand in dieser Hinsicht jedoch um ein Vielfaches höher.

Synergismus

Im Gegensatz zur Wirkungsabschwächung beim Antagonismus (s. Kap. 1.2.3) handelt es sich beim Synergismus um eine Wirkungsverstärkung bei gleichzeitiger Gabe zweier (oder mehrerer) Pharmaka. Hierbei können sich die Wirkungen der einzelnen Substanzen addieren, manchmal sogar potenzieren.

► **Addition.** Eine Addition liegt vor, wenn die Gesamtwirkung *gleich* der Summe der Einzelwirkungen ist. Sie findet sich vor allem dann, wenn die Substanzen an den gleichen Rezeptoren oder Rezeptorsystemen ansetzen.

► **Potenzierung.** Von einer Potenzierung (Supraaddition) spricht man dagegen erst, wenn der Gesamteffekt *größer* ist, als es sich von der Addition der Einzeleffekte erwarten ließe.⁶ Voraussetzung für eine wirkliche Potenzierung ist ein Angriff der Wirkstoffe an unterschiedlichen Rezeptor- bzw. Effektorsystemen. Potenzierende Effekte lassen sich z.B. in der antimikrobiellen Therapie durch sinnvolle Kombination verschiedener bakterizider Antibiotika erzielen (z.B. β -Lactam-Antibiotikum + Aminoglykosid; Einzelheiten s. Kap. 6.11.2).

Dosis-Wirkungs-Kurven

Um entscheiden zu können, ob ein Synergismus vorliegt und welcher Art er ist, muss der meist sigmoidale Verlauf der Dosis-Wirkungs-Kurven berücksichtigt werden. Erst so lassen sich die quantitativen Aspekte einer Medikamentenwechselwirkung erfassen. Hierbei kann man, wie das Beispiel in ► Abb. 1.10 verdeutlicht, wie folgt vorgehen: Um abschätzen zu können, wie ein bestimmter Effekt der Substanz X von der Substanz Y beeinflusst wird, benötigt man von beiden Substanzen zunächst die jeweilige ED₅₀ und ED₉₅ für den untersuchten Effekt. Anschließend werden die Substanzen simultan verabreicht, und zwar in ihrer ED₅₀. Der so erzielte Kombinationseffekt wird mit dem Einzeleffekt von Substanz X auf deren Dosis-Wirkungs-Kurve verglichen (► Abb. 1.10a). Es sind 4 unterschiedliche Ergebnisse möglich:

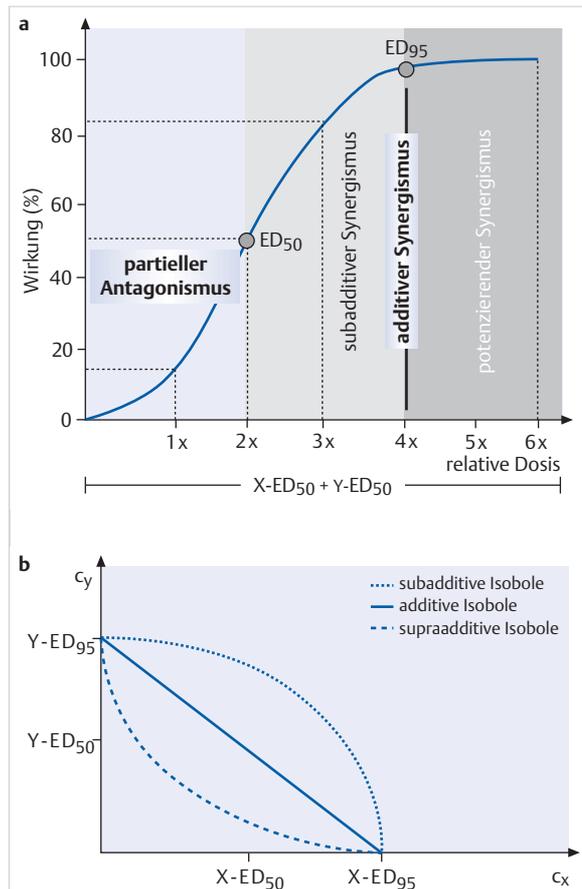


Abb. 1.10 Beziehung zwischen Dosis und Wirkung bei Pharmakakombinationen.

a Mögliche Effekte einer Kombination zweier in ED₅₀ verabreichter Pharmaka.
b Isobologramm für die Kombination zweier Pharmaka.

1. Der Kombinationseffekt von X-ED₅₀ und Y-ED₅₀ ist *gleich* dem Effekt der X-ED₉₅.
2. Der Kombinationseffekt von X-ED₅₀ und Y-ED₅₀ ist *größer* als der Effekt der X-ED₉₅.
3. Der Kombinationseffekt von X-ED₅₀ und Y-ED₅₀ ist *kleiner* als der Effekt der X-ED₉₅, aber immer noch größer als der Effekt der X-ED₅₀.
4. (Der Kombinationseffekt von X-ED₅₀ und Y-ED₅₀ ist *kleiner* als der Effekt der X-ED₅₀.)

Im 1. Fall handelt es sich um einen *additiven*, im 2. Fall um einen *potenzierenden Synergismus*. Im 3. Fall dagegen liegt *kein* Synergismus vor, denn hier können beide Substanzen nicht ihre volle Teilwirkung entfalten. Der erzielte Kombinationseffekt ist *subadditiv*. Möglicherweise behindern sich die beiden Stoffe gegenseitig auf pharmakodynamischer Ebene oder sie beeinflussen sich in ihrem pharmakokinetischen Verhalten, sodass nicht mehr die ursprünglichen Wirkstoffmengen zu den Wirkorten gelan-

⁶ In praxi werden die Begriffe „Addition“ und „Potenzierung“ leider oft ohne die genügende Präzision verwendet.

gen können. Der 4. Fall schließlich beschreibt einen *partiellen Antagonismus*. Er ist in diesem Zusammenhang allerdings nur theoretischer Natur, denn schon bei der Prüfung der ED₅₀ und der ED₉₅ wäre aufgefallen, dass zumindest mit einer der Substanzen überhaupt keine 95%ige Wirkung zu erzielen ist, also gar keine ED₉₅ zu definieren ist.

Isobolografie

Eine weitere Möglichkeit, Kombinationswirkungen darzustellen, bietet die Isobolografie nach *Loewe*. Im Beispiel in ► Abb. 1.10b sind für 2 fiktive Wirkstoffe alle möglichen Dosiskombinationen wiedergegeben, die für die Erzielung eines 95%igen Effekts nötig sind. Bei additiver Wirkung ergibt sich als Isobole (Linie gleicher Wirkung) eine Gerade, bei subadditiver eine Hyperbel und bei Potenzierung eine Parabel.

Wirkungsprofile

Synergistische Wechselbeziehungen zwischen Pharmaka können im Hinblick auf *erwünschte* und *unerwünschte* Wirkungen bestehen. Therapeutisch positive Synergismen haben oft den Vorteil, dass Nebenwirkungen reduziert werden, weil die gezielt miteinander kombinierten Substanzen jeweils in geringerer Dosis zugeführt werden können. Der Vollständigkeit halber sei an dieser Stelle noch ein weiteres Ineinandergreifen von Pharmakawirkungen erwähnt, das vom Synergismus abgegrenzt werden muss. Man spricht nämlich nicht von einem Synergismus, wenn sich lediglich die Wirkungsprofile von Substanzen addieren, d. h. ergänzen oder überschneiden. In der Anästhesie gilt hierzu als das Paradigma schlechthin die Kombinationsnarkose, wengleich natürlich bei der parallelen Anwendung von Hypnotika, Analgetika und Muskelrelaxanzien auch Synergismen eine Rolle spielen (► Tab. 1.5).



Merke

Beim additiven Synergismus ist der Gesamt- oder Kombinationseffekt zweier (oder mehrerer) Pharmaka gleich der Summe der Einzeleffekte, beim potenzierenden Synergismus ist er größer als die Summe der Einzeleffekte.

1.2.6 Veränderung rezeptorgekoppelter Effekte

Rezeptorgekoppelte Homöostasesysteme unterliegen verschiedenen Arten von *Rückkopplungssteuerungen* oder *Feedbackmechanismen*. Diese dienen der akuten oder chronischen Modulation des Effekts, wodurch eine flexible Anpassung an unterschiedliche Stimulationsbedingungen gewährleistet werden soll.

Akute Effektmodulation

Die Freisetzung des Neurotransmitters Noradrenalin (NA) in den synaptischen Spalt führt parallel zu einer Aktivierung von prä- und postsynaptischen α -Rezeptoren. Während die postsynaptische Erregung die klinische Wirkung vermittelt, bremsst die präsynaptische die weitere Ausschüttung von Noradrenalin („**negative Rückkopplung**“, auch „**Feedback-Hemmung**“ genannt). Hierdurch werden akut überschießende Reaktionen verhindert. Solche einfachen Gegenregulationsvorgänge finden sich vermutlich bei allen von Zelle zu Zelle ablaufenden rezeptorgekoppelten Signalübertragungen. Im Gegensatz zur negativen Rückkopplung, die im menschlichen Organismus an vielen Rezeptorsystemen anzutreffen ist, kommt eine **positive Rückkopplung** nur verhältnismäßig selten vor (z. B. steigert an der motorischen Endplatte die Aktivierung präsynaptischer Nikotinrezeptoren durch Acetylcholin die Ausschüttung weiteren Acetylcholins; s. Kap. 5.2).

Handelt es sich bei den präsynaptischen Rezeptoren um solche, an denen der freigesetzte Überträgerstoff selbst ansetzt (im Beispiel NA), dann spricht man auch von „**Autorezeptoren**“. Sie müssen von „**Heterorezeptoren**“ unterschieden werden, die zwar ebenfalls präsynaptisch vorkommen können, aber von anderen Neurotransmittern erregt werden (z. B. kann ACh über cholinerge Rezeptoren die NA-Freisetzung bremsen). Auch durch die Erregung von Heterorezeptoren kann die Ausschüttung des eigentlichen Überträgerstoffs gehemmt oder verstärkt werden.

Chronische Effektmodulation

Auch die Bildung von Rezeptoren und deren Aktivitätszustand sind regulativen Veränderungen unterworfen („**Rezeptoradaptation**“). So verringert sich bei anhaltender Rezeptorstimulation, wie sie bei einer Dauertherapie

Tab. 1.5 Synergismen bei der Kombinationsnarkose.

Substanzkombination	Verstärkter Effekt	Art der Verstärkung
volatile Anästhetika + N ₂ O	Hypnose, Analgesie, Atemdepression	Addition
volatile Anästhetika + Muskelrelaxanzien	Muskelrelaxation	Potenzierung (?)
volatile Anästhetika + Opiode	Analgesie, Atemdepression	Potenzierung (?)
intravenöse Hypnotika + Opiode	Hypnose, Atemdepression	Addition
intravenöse Hypnotika untereinander	Hypnose, Atemdepression	Addition

mit **Agonisten** oder auch bei *einigen chronischen Erkrankungen* (z.B. Opioidabhängigkeit, Alkoholismus, Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus Typ 2) vorzufinden ist, typischerweise die Wirkungsstärke endogener und exogener Liganden. Dieses Phänomen wird als **Desensibilisierung** bezeichnet und mit einer Verminderung der Rezeptoraffinität sowie einer Abnahme der Rezeptorzahl erklärt (*homologe* „Down-Regulation“ von Rezeptoren). Auch hormonelle Einflüsse können hierbei eine Rolle spielen (z.B. Unterfunktion von der Schilddrüse oder Nebennierenrinde). Eine verminderte Rezeptoraffinität hat zur Folge, dass höhere Dosen eines Agonisten zur Erzielung des gewünschten Effekts benötigt werden, eine verringerte Rezeptorzahl reduziert darüber hinaus die maximal erreichbare Wirkung, da weniger stimulierbare Rezeptoren zur Verfügung stehen.

Der umgekehrte Fall einer **Hypersensibilisierung** tritt bei nachlassender Rezeptorstimulation ein, z.B. bei chronischer Therapie mit Antagonisten, nach Denervierung (z.B. nach Herztransplantation oder bei Querschnittlähmung) oder bei einem Mangel an Neurotransmittern. Auch daran können Störungen des Hormonhaushalts beteiligt sein (z.B. Überfunktion von der Schilddrüse oder Nebennierenrinde). Mit einer Zunahme der Rezeptoraffinität und -zahl (*homologe* „Up-Regulation“) erklärt man sich ferner sog. *Rebound-Effekte*, das sind z.B. überschießende agonistische Wirkungen nach abruptem Absetzen eines Antagonisten (z.B. Clonidin, β -Rezeptoren-Blocker). Eine Veränderung rezeptorgekoppelter Effekte wird nicht durch den kurzzeitigen Gebrauch einer Substanz ausgelöst (z.B. Narkosen für operative Eingriffe), spielt aber bereits beim Intensivpatienten eine Rolle (z.B. Nachlassen einer über Tage bis Wochen durchgeführten Analgosedierung, wobei hieran auch pharmakokinetische Faktoren beteiligt sind).

Pharmaka, die nur *indirekt* auf ein bestimmtes Rezeptorsystem einwirken, können ebenfalls dessen Rezeptorrendichte verändern (z.B. Zunahme der myokardialen β -Rezeptoren unter dem Einfluss von Schilddrüsenhormonen). Man spricht in solchen Fällen von *heterologer* Up- bzw. Down-Regulation.

Auch die Kopplung zwischen G-Proteinen und Effektorproteinen unterliegt Veränderungen mit ähnlichen Auswirkungen. Werden z.B. G-Protein-gekoppelte Rezeptoren vermehrt stimuliert, so soll sich der räumliche Abstand zwischen G-Protein und zugehörigem Effektorprotein vergrößern, was die Signalübertragung erschwert („**G-Protein-Desensibilisierung**“).

1.2.7 Gewöhnung

Unter Gewöhnung versteht man einen Zustand, in dem bei *wiederholter* Zufuhr eines Arzneimittels die Dosis gesteigert werden muss, um die gleiche Wirkung wie bei der ersten Applikation zu erzielen. Man spricht hier auch von *Toleranzerhöhung*.⁷ Eine Gewöhnung kann *pharmakodynamische (rezeptorgekoppelte)*, *pharmakokinetische* oder *physiologische* Ursachen haben.

► **Down-Regulation.** Siehe Kap. 1.2.6.

► **Tachyphylaxie.** Hierunter versteht man eine Gewöhnung, die *sehr rasch* einsetzt. Man findet sie typischerweise bei der Behandlung mit *indirekten Mimetika*, die Agonisten aus präsynaptischen Speichern freisetzen. Die in Abständen von Minuten bis Stunden wiederholte Anwendung solcher Mimetika führt zu einer Wirkungsabschwächung, weil die Agonisten nicht mehr schnell genug nachgebildet werden können und deshalb in den Speicherorten nur noch in verminderter Konzentration vorliegen (z.B. nachlassende vasokonstriktorische Wirkung indirekt sympathomimetischer Nasentropfen bei chronischem Gebrauch). Die Speichervorräte können sich auch ganz erschöpfen, was dann einen völligen Wirkungsverlust nach sich zieht. Auch die unter *Nitrat*en eintretende Toleranzerhöhung wird zur Tachyphylaxie gerechnet (s. Kap. 6.3.9).

► **Enzyminduktion.** Hierbei handelt es sich um einen *pharmakokinetischen* Effekt. Die metabolische Aktivität besonders der Enzyme des *Cytochrom-P450-Monooxygenasensystems* in der Leber kann durch zahlreiche Pharmaka gesteigert („induziert“) werden (z.B. durch Barbiturate). Das führt bei wiederholter oder kontinuierlicher Gabe solcher Substanzen nach wenigen Tagen zu einem vermehrten Abbau nicht nur ihrer selbst, sondern aller hierüber metabolisierten Stoffe, mit dem Ergebnis, dass sich auch deren Wirkungen abschwächen (Näheres s. Kap. 1.3.5 und Kap. 1.4.3).

► **Physiologische Gegenregulation.** Hierunter fallen die *autonomen Reflexe* (z.B. die Kreislaufreflexe) und die *humoralen Regulationssysteme* (z.B. das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System). Ihrer beider Funktion ist die Aufrechterhaltung bzw. Wiederherstellung der Homöostase. An der Entstehung von Gewöhnung sind jedoch nur die humoralen Regulationssysteme beteiligt; die ausschließlich der akuten Kontrolle dienenden autonomen Reflexe spielen keine Rolle. Ebenso bleiben pharmakokinetische und pharmakodynamische Größen unverändert.

⁷ Oft wird Toleranzerhöhung fälschlich mit Toleranz gleichgesetzt. Der Begriff „**Toleranz**“ sollte jedoch besser nur als Maß zur Kennzeichnung der aktuellen Empfindlichkeit eines Organismus gegenüber einer bestimmten Substanz benutzt werden.

Beispiel

Die Zufuhr eines vasodilatierenden Antihypertensivums lässt den Blutdruck zunächst absinken. Dies wird vom Organismus als scheinbarer Volumenmangel interpretiert und führt zu „Gegenmaßnahmen“ wie der Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems. Hierdurch kommt es zu einer Natrium- und Wasserretention und zu einem allmählichen Wiederanstiegen des Blutdrucks, auch wenn das Medikament in unveränderter Dosis weiter zugeführt wird. An diesem Beispiel kann man bereits erahnen, wie komplex die Auswirkungen eines pharmakologischen „Eingriffs“ in den Organismus sein können.

Merke

Die **Wirksamkeit** eines Pharmakons ist keine absolute Größe; sie schwankt nicht nur interindividuell, sondern auch intraindividuell.



1.3 Allgemeine Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik beschreibt den zeitlichen Verlauf der Arzneistoffkonzentration im Organismus. Dieser Konzentrationsverlauf wird von den Teilprozessen

- Aufnahme (Resorption),
- Verteilung (Distribution) und
- Elimination (Metabolisierung und Ausscheidung)

bestimmt (► Abb. 1.11). Umgekehrt zur Pharmakodynamik, die die Veränderung des Organismus durch ein Phar-

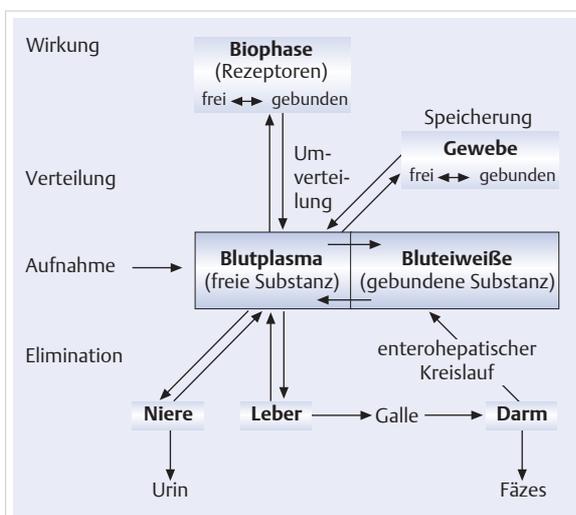


Abb. 1.11 Kinetikschema (Weg eines Pharmakons durch den Organismus).

makon erfasst, beschäftigt sich die Pharmakokinetik mit der Veränderung des Pharmakons durch den Organismus. Die Pharmakokinetik soll – in Verbindung mit der Pharmakodynamik – dabei helfen, optimale Schemata für die Medikamentendosierung zu entwickeln. Sie kann in einen *deskriptiven* Teil, der die kinetischen Vorgänge beschreibt und deren Mechanismen zu erklären versucht, und einen *analytischen* Teil, der mithilfe von Modellen die Abläufe quantitativ darstellt, unterschieden werden.

1.3.1 Einführung

Für die Wirkung eines Pharmakons ist seine Konzentration in der sog. **Biophase** entscheidend, das ist der Raum, von dem aus es direkt mit seinen Bindungsstellen reagieren kann. Ziel der Pharmakokinetik ist die Erfassung des Konzentrationsverlaufs in der Biophase. Da hier aber Messungen nicht möglich sind oder sich nur mit erheblichem Aufwand realisieren lassen, nutzt man den Blut- bzw. Plasmaspiegelverlauf, um daraus Rückschlüsse auf die Konzentration am Wirkort zu ziehen. Dem liegt die Vorstellung zugrunde, dass die Konzentration eines Stoffes im Plasma derjenigen in der Biophase im Idealfall äquivalent ist, zumindest aber proportional zu dieser verläuft.

Die **Pharmakonkonzentration** in der Biophase hängt von folgenden Variablen ab:

- Dosis
- Applikationsart
- Zubereitungs- oder Darreichungsform = Formulierung (→ galenische Verfügbarkeit)
- Aufnahme in den Blutkreislauf („Invasion“)
- präsystemische Elimination, z. B. in Leber und Lunge (→ Bioverfügbarkeit)
- Austritt aus dem Kapillarbett ins Gewebe (Verteilung)
- Elimination (Metabolismus und Ausscheidung)

Um die Wirkung eines Pharmakons im zeitlichen Zusammenhang ganz und eindeutig zu erfassen, sind 2 weitere Vorgänge zu berücksichtigen: die *Rezeptorkinetik* und die *Transformationskinetik*.

Rezeptorkinetik

Hierunter versteht man die Interaktion eines Pharmakons mit seinen Bindungsstellen in der Biophase (Assoziation – Dissoziation). Diese Interaktion unterliegt verschiedenen Gesetzmäßigkeiten wie etwa der Art der Bindung (spezifisch – unspezifisch) und der Affinität zu den Bindungsstellen.

Die *Affinität* ist direkt proportional zur Assoziations- und umgekehrt proportional zur Dissoziationsgeschwindigkeit. Es gilt damit folgende mathematische Beziehung:

$$\text{Affinität } K_A = k_{+1}/k_{-1} \tag{1.4}$$

K_A = Assoziationskonstante als Maß für die Affinität
 k_{+1} = Assoziationsgeschwindigkeitskonstante
 k_{-1} = Dissoziationsgeschwindigkeitskonstante

Die Affinität zweier Substanzen kann demnach gleich sein, wenn ihre Geschwindigkeitskonstanten gleich hoch oder gleich niedrig sind. Im ersten Fall finden Assoziation und Dissoziation schnell, im zweiten jedoch nur langsam statt (z. B. Atropin – Digitoxin). Assoziation und Dissoziation ein und derselben Substanz können aber auch mit zum Teil recht unterschiedlicher Geschwindigkeit ablaufen. Im Extremfall (z. B. Organophosphate, die die Acetylcholinesterase irreversibel blockieren!) findet sogar nur eine Assoziation, aber gar keine Dissoziation statt. Die Affinität ist, ebenso wie die Bindungsart, nicht von der Wirkstoffkonzentration abhängig. Sie ist eine Substanz-eigenschaft, also eine unabhängige Variable.

Transformationskinetik

Wenn die Pharmakonbindung an den Wirkorten zustande gekommen ist, beginnt die Umsetzung in den biologischen Effekt. Die Geschwindigkeit, mit der diese Transformation abläuft, hängt davon ab, wie viel Schritte nach der Bindung erforderlich sind, um den eigentlichen Effekt hervorzurufen.

In der Abfolge aller dieser kinetischen Vorgänge bestimmt der *langsamste* Teilschritt die Geschwindigkeit, mit der das Resultat des Gesamtprozesses, die Manifestation der Wirkung, erreicht wird.

1.3.2 Physikochemische Substanz-eigenschaften

Für die Aufnahme, Verteilung und Elimination von Pharmaka sind deren physikochemischen Eigenschaften maßgebend. Das liegt daran, dass Pharmaka, um zu ihren Wirkorten gelangen und diese wieder verlassen zu können, verschiedene Räume durchqueren müssen, die durch *Membranen* voneinander getrennt sind. Diese Membranen sind jedoch nur unter bestimmten Bedingungen durchlässig (permeabel).

Grundaufbau biologischer Membranen

Biologische Membranen befinden sich in sämtlichen Zellen, und zwar um den Zellkern herum (Nukleo- oder Karyolemm), um die Organellen und als Abschluss nach außen auf der Zelloberfläche (die eigentliche Zellmembran: Plasmalemm oder Plasmamembran). Hierdurch entstehen separierte (Flüssigkeits-)Räume (Kompartimente) für unterschiedliche Aufgaben der Zelle. Die morphologische Trennung ist die Voraussetzung für die funktionelle Trennung.

Zellmembranen sind aus einer **Phospholipid-Doppelschicht** aufgebaut („Lipidmatrix“) (► Abb. 1.12). Die Phospholipidmoleküle sind so angeordnet, dass ihre *apolaren* (Fettsäure-)Reste in das Innere der Membran zeigen, während die *polaren* Reste nach außen weisen, also jeweils in die „wässrige Phase“ des Intra- und Extrazellulär-raums („Sandwich-Struktur“). Die mittlere Zone der

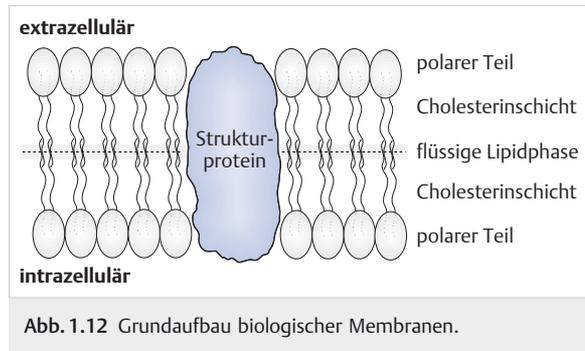


Abb. 1.12 Grundaufbau biologischer Membranen.

Membran, d. h. der Bereich, wo die beiden Lipidschichten aneinandergrenzen, ist die „Lipidphase“. Sie ist ebenfalls flüssig, denn hier schwimmen die Fettsäureketten sozusagen umeinander herum. Um der Membran eine gewisse Steife zu verleihen, sind zum einen *Strukturproteine* eingelagert – sie durchziehen die Membran in ihrer Gesamtheit. Zum anderen befindet sich zwischen der apolaren Innenzone und den polaren Außenzonen jeweils eine Schicht, in der *Cholesterinmoleküle* eingebettet sind. Auch diese tragen zur Verfestigung der Membran bei.

Aufgrund der Tatsache, dass die Membran im Inneren apolar ist, können polare (hydrophile) Stoffe nicht oder nur sehr schwer in das Membrannere gelangen, was ja die Voraussetzung für ein Durchqueren der Membran wäre. Die Membran bildet somit eine natürliche Barriere für die freie Passage von Ionen. Dies lässt unterschiedliche Ionenkonzentrationen im Intra- und Extrazellulär-raum entstehen, was unter anderem die Grundlage für die Entwicklung des Ruhepotenzials und die elektrische Erregbarkeit von Zellen ist (s. Kap. 3.4.2). Geladene Teilchen können die Membran nur über *Ionenkanäle* (Kanalproteine) passieren oder mithilfe spezieller *Transportproteine*, die gleichermaßen in die Membran integriert sind (s. u.).

Membranpassage

Die **Permeabilität** von Membranen wird vom Teilchenfluss (Flux) bestimmt. Hierunter versteht man die Anzahl gelöster Teilchen, die pro Sekunde durch 1 cm² Membranfläche hindurchwandern. Die Triebkraft für den Teilchenfluss ist entweder der Konzentrationsgradient zwischen beiden Seiten der Membran (→ Diffusion), bei geladenen Teilchen auch die Potenzialdifferenz, oder die von der Zelle bereitgestellte Energie (→ aktiver Transport).

Grundsätzlich kann ein **Substanzdurchtritt** durch biologische Membranen erfolgen als:

- rein passive oder „freie“ Diffusion (direkte Membranpermeation)
- erleichterte Diffusion (über Membrankanäle oder durch einen Carrier vermittelt)
- aktiver Transport (mithilfe von Pumpensystemen)
- Endozytose (► Abb. 1.13)

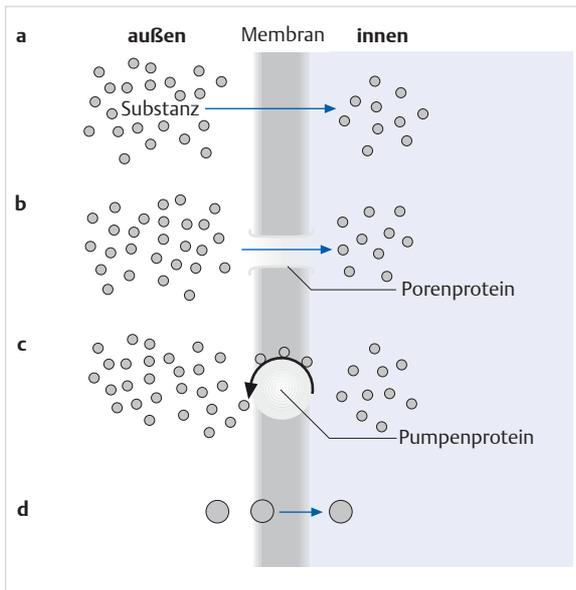


Abb. 1.13 Verschiedene Formen der Membranpassage.
a Passive Diffusion.
b Erleichterte Diffusion.
c Aktiver Transport.
d Endozytose.

Passive Diffusion

Für die passive Diffusion sind die *Molekülgröße*, der *Konzentrationsgradient*, der zwischen den durch eine Membran getrennten Kompartimenten besteht, und die *Löslichkeit* der Substanz ausschlaggebend. Der Konzentrationsgradient ist dabei die treibende Kraft und gibt die Diffusionsrichtung vor. In Bezug auf die Molekülgröße besteht für eine ungehinderte freie Diffusion eine Trenngrenze, die etwa einer molekularen Masse (oder einfacher „Molekülmasse“⁸) der Teilchen von 300–400 Dalton entspricht. Die *Löslichkeit* ist eine molekulare Eigenschaft und beschreibt die Fähigkeit von Molekülen oder Molekülgruppen, sich in unterschiedlichen Flüssigkeiten (Phasen) zu lösen. Moleküle oder Molekülgruppen, die sich in der wässrigen Phase lösen, bezeichnet man als *hydrophil*, solche, die sich in der nicht wässrigen (lipidhaltigen) Phase lösen, als *hydrophob* oder *lipophil*. Eine weitere Gruppe bilden Moleküle mit gemischtem, d. h. *amphiphil* Charakter. Sie haben einen hydrophilen und nicht allzu weit davon entfernt einen hydrophoben Anteil.

Säuren und Basen bzw. deren Salze liegen in wässriger Lösung als Gemisch aus (Gesamt-)Molekülen (z. B. NaCl, HCl, H₂CO₃), positiv geladenen Ionen (Kationen, z. B. Na⁺, H⁺ bzw. H₃O⁺) und negativ geladenen Ionen (Anionen, z. B. Cl⁻, HCO₃⁻) vor. Den Vorgang der Ionenbildung bezeichnet man auch als *Dissoziation*. Das Ausmaß der Dissoziation, der *Dissoziations- bzw. Ionisierungsgrad*, ist

⁸ Nicht korrekt auch als „Molekulargewicht“ bezeichnet.

abhängig von der chemischen Natur der Substanz, wiedergegeben durch die Dissoziationskonstante *K* oder den *pK*-Wert der Substanz, und dem *pH*-Wert des Milieus. Es besteht ein Fließgleichgewicht zwischen dissoziiertem (geladenem) und nicht dissoziiertem (ungeladenem) Anteil, wobei beide gleich groß sind, wenn Lösungs-*pH* und Substanz-*pK* einander entsprechen.

Für Säuren wird die *Dissoziationskonstante* als *K_S* (Säurekonstante) und der *pK*-Wert als *pK_S* (international: *pK_a*) angegeben, für Basen als *K_B* (Basekonstante) und *pK_B*. Die Säurekonstante beschreibt das Ausmaß der H⁺-Dissoziation in einer wässrigen Lösung („Protolyse“), die Basekonstante das der OH⁻-Dissoziation. Säure- und Basekonstante sind für jedes Säure-Base-Paar *komplementär*, d. h., je stärker die H⁺-Bildung, umso geringer die OH⁻-Bildung. Während starke Säuren (z. B. HCl) und starke Basen (z. B. NaOH) in wässriger Lösung (*pH* = 7,0) fast vollständig dissoziieren, ist die Dissoziation schwacher Säuren (z. B. H₂CO₃) und schwacher Basen deutlich geringer. Allgemein gilt: Mit abnehmender H⁺-Konzentration, also mit wachsendem *pH*-Wert, nimmt der Dissoziationsgrad von Säuren zu, der von Basen ab. So wird also die Dissoziation einer schwachen Säure in einer starken zurückgedrängt, ebenso wie die Dissoziation einer schwachen in einer starken Base.

Merke

Der *pH*-Wert erfasst die absolute Konzentration saurer Valenzen ([H⁺], genau [H₃O⁺]), in einer wässrigen Lösung, der *pK_S*-Wert dagegen das Verhältnis der H⁺-Konzentration zur Konzentration der korrespondierenden, nicht dissoziierten Säure (HA), also die relative Konzentration.^{9,10} Der *pH*-Wert ist milieuspezifisch, der *pK_S*-Wert substanzspezifisch. Starke Säuren haben einen niedrigen, schwache Säuren einen hohen *pK_S*-Wert, bei Basen ist es genau umgekehrt.

Dissoziierte Moleküle oder allgemein Ionen verhalten sich immer hydrophil, nicht dissoziierte hingegen nur dann, wenn sie polare Gruppen tragen. Bei völliger Unpolarität sind sie lipophil (z. B. gesättigte Kohlenwasserstoffe). Ebenfalls lipophil sind aromatische und gesättigte Ringsysteme sowie Amino- und Carbonsäuregruppen in ungeladener Form. Amphiphile Verbindungen weisen an ihrem einen Ende eine Amino- oder Carbonsäuregruppe auf, die *pH*-abhängig ionisieren kann und dann hydrophil wird, und am anderen Ende einen apolaren, lipophilen Rest. In nicht ionisierter Form durchdringen sie zelluläre Membranen gut, in ionisierter Form schlecht. Besonders die kationisch-amphiphilen Pharmaka (z. B. Lokalanästhetika, Kalziumantagonisten vom Verapamil- und Dil-

⁹ $pH = -\lg [H_3O^+]$

¹⁰ $pK_S = -\lg ([A^-] \times [H_3O^+]/[HA])$

tiazem-Typ [Aminogruppe]) können sich gut in der sog. Membraninterphase einlagern, also dort, wo hydrophile und hydrophobe Phase zusammentreffen. Anionisch-amphiphile Pharmaka (z. B. Säureantiphlogistika [Carbon säuregruppe]) lagern sich zwar schlechter in Zellmembranen ein, haben dafür aber häufig eine hohe Plasma-proteinbindungsrate (s. Kap. 1.3.4).

Merke

Die **Löslichkeit** eines Pharmakons wird bestimmt von seiner Hydro- oder Lipophilie sowie vom Dissoziations- bzw. Ionisierungsgrad. Prinzipiell sind nur nicht dissoziierte, lipophile Pharmaka in der Lage, biologische Membranen frei zu passieren.

M!

Beispiele

- *Atropin* ist eine schwache Base ($pK_S = 9$). Bei physiologischem pH-Wert liegt es daher zum größeren Teil dissoziiert und nur zum kleineren Teil nicht dissoziiert als sog. freie Base vor. Der dissoziierte Teil bestimmt die Hauptwirkungen im Extrazellulärraum. Die freie Base dagegen kann durch Zellmembranen diffundieren. Anschließend findet im wässrigen Milieu des Intrazellulär-raums wieder eine partielle Dissoziation statt, bis sich ein neues Dissoziationsgleichgewicht eingestellt hat.
- Das Lokalanästhetikum *Prilocain* ist ebenfalls eine schwache Base ($pK_S = 7,9$). Biologisch aktiv sind bei den Lokalanästhetika nur die geladenen Formen. Sie binden an Rezeptoren, die sich an der Innenseite der neuronalen Plasmamembran befinden. Um dorthin gelangen zu können, muss Prilocain zunächst als freie Base vorliegen und dann in die aktive Form dissoziieren. Bei saurem pH-Wert, z. B. in entzündetem Gewebe, erhöht sich der dissoziierte Anteil. Deshalb kann nur weniger Prilocain nach intrazellulär diffundieren und hier dissoziieren. Dies ist der Grund für die generell geringere Wirksamkeit von Lokalanästhetika in einem Entzündungsgebiet und bedeutet praktisch, dass hier keine Infiltrations-, sondern Leitungsanästhesien durchgeführt werden sollen.
- Der Cholinesterasehemmer *Neostigmin* enthält eine ständig positiv geladene (*quartäre*) Aminogruppe, d. h., es sind 4 Kohlenstoffreste am Stickstoff gebunden. In dieser kationischen Form ist er allerdings nicht membran-gängig und damit nur extrazellulär wirksam. In den Handelspräparaten liegt Neostigmin als gelöstes Salz vor („Neostigminmetilsulfat“), das bei physiologischem pH-Wert überwiegend in seine Ionen dissoziiert. Nur das ungeladene Molekül ist zur Diffusion fähig, was wegen des geringen Anteils in praxi aber keine Rolle spielt. Die klinische Bedeutung besteht darin, dass Neostigmin nicht bzw. nur unwesentlich die sog. Blut-Hirn-Schranke (s. u.) passiert und deshalb keine zentralner-

vösen Wirkungen hat. Demgegenüber ist der Cholinesterasehemmer *Physostigmin* (Anticholinum) sehr wohl liquorgängig, weil er als *tertiäres Amin* nicht zwangsläufig positiv geladen sein muss. Bei tertiären Aminen kann der Stickstoff nämlich protoniert oder unprotoniert sein. Zwischen beiden Formen bildet sich ein pH-abhängiges Dissoziationsgleichgewicht, wobei die unprotonierte, nicht geladene Form membran- und damit liquorgängig ist. Aus diesem Grund eignet sich Physostigmin im Gegensatz zu Neostigmin zur Behandlung des sog. zentralanticholinergen Syndroms (s. Kap. 5.7).

Erleichterte Diffusion

Auch bei der erleichterten Diffusion handelt es sich um einen *passiven* Prozess. Hierbei wird der Transport *hydrophiler* Substanzen, deren spontane Membranpassage nur sehr langsam abläuft, durch spezielle Kanal- oder Carrierproteine beschleunigt. Die treibende Kraft ist wiederum der Konzentrationsgradient, der für die Teilchen zwischen den verschiedenen Kompartimenten besteht. Außerdem spielt der elektrische Gradient, der sich aus der transmembranalen Potenzialdifferenz ergibt, eine Rolle. Die für die erleichterte Diffusion verantwortlichen Transportsysteme zeichnen sich – im Gegensatz zur passiven Diffusion – durch hohe Strukturspezifität, Sättigbarkeit durch hohe Substanzkonzentrationen und Hemmbarkeit durch spezifische Inhibitoren aus.

Beispiele

- Ionenwanderung durch spezifische transmembranale Kanalproteine (z. B. Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , H^+)
- transmembranaler Transport von Glukose, Aminosäuren, Citrat u. a. mithilfe von Carrierproteinen

Aktiver Transport

Beim aktiven Transport wird eine Substanz *gegen ein Konzentrations- bzw. Potenzialgefälle* durch die Membran geschleust. Hierbei handelt es sich um einen *energieverbrauchenden* Prozess. Er ist durch Substanzen ähnlicher Struktur kompetitiv zu hemmen. Man kann einen primären und einen sekundären aktiven Transport unterscheiden.

Beim *primären aktiven* Transport besteht eine direkte Kopplung an eine energieliefernde chemische Reaktion. Klassisches Beispiel ist die *Na^+/K^+ -Pumpe*. Sie hat den Charakter einer ATPase und bezieht die für den „Bergauftransport“ erforderliche Energie aus der ATP-Spaltung. Herzglykoside können die Na^+/K^+ -ATPase kompetitiv hemmen, indem sie sich an die K^+ -Bindungsstelle anlagern. Hierdurch wird die Dephosphorylierung des Enzyms und damit die für den Na^+ -Auswärtstransport nötige Konformationsänderung verhindert.

Tab. 1.6 Applikationsarten.

Systemisch		Lokal
Enteral	Parenteral	
oral, rektal, Magen- oder Duodenalsonde	intravenös, intramuskulär, subkutan, intra-ossär (intraarteriell, intraperitoneal); inhalativ (endotracheal/-bronchial); transkutan, sublingual bzw. bukkal (nasal)	im Prinzip alle Formen der Regionalanästhesie

Beispiele

- H⁺-Sekretion durch die Belegzellen der Magenmukosa (H⁺/K⁺-ATPase)
- Ca²⁺-Wiederaufnahme ins sarkoplasmatische Retikulum

Der *sekundäre aktive* Transport erfolgt zwar auch gegen ein Konzentrationsgefälle, es fehlt aber die unmittelbare Kopplung an eine energieliefernde Reaktion. Die Triebkraft ist hier eine *Potenzialdifferenz* zwischen Extra- und Intrazellulärraum, die durch die unterschiedliche Konzentration von Natriumionen zustande kommt. Beispiele sind die Resorption von Glukose oder Aminosäuren in die Mukosazellen des Intestinaltrakts oder in die Tubuluszellen der Niere, was an die gleichzeitige passive Aufnahme von Na⁺ gebunden ist („solvent drag“). Man bezeichnet diesen Kotransport auch als *Symport* (im Gegensatz dazu *Antiport* bei Transport von intra- nach extrazellulär). Anschließend wird Na⁺ im Austausch gegen K⁺ unter Energieverbrauch wieder aus den Zellen hinaus transportiert. Im Ergebnis werden also Glukosemoleküle oder Aminosäuren zusammen mit K⁺ in die Zellen transportiert. Der Na⁺-gekoppelte Glukose-Symportcarrier hat demzufolge nichts mit der insulinabhängigen Glukoseaufnahme in bestimmten Geweben zu tun! Bei Letzterer handelt es sich um einen passiven Transport im Sinne einer erleichterten, carriervermittelten Diffusion.

Endozytose

Bei der Endozytose werden kleine *Flüssigkeitströpfchen* (Pinozytose) oder *feste Partikel* (Phagozytose) durch Membraneinstülpung und nach Umhüllung des Materials in die Zelle transportiert. Pinozytose und Phagozytose sind nur für Moleküle bedeutsam, die die Membran wegen ihrer Größe sonst nicht passieren könnten (z. B. Lipide, einige Vitamine); für die Aufnahme von Pharmaka spielen sie insgesamt kaum eine Rolle.

1.3.3 Aufnahme und Applikationswege

Um seinen Wirkort erreichen zu können, muss ein Pharmakon entweder vorher in die Blutbahn gelangen (Aufnahme bzw. Resorption) oder direkt in die Biophase inji-

ziert werden. Ersteres setzt eine *systemische* Applikation voraus, Letzteres eine *lokale* (► Tab. 1.6).

Systemische Applikationsarten

Orale Applikation

Eine (per)orale Applikation von Arzneimitteln ist in verschiedenen pharmazeutischen Zubereitungen möglich (z. B. Tablette, Dragée, Kapsel, Saft, Tropfen). Die Resorption findet bei den meisten Substanzen im *oberen Dünn-darm*, zum Teil auch schon im Magen statt (Ausnahmen: Vitamin B₁₂ und Gallensäuren werden erst im Ileum resorbiert). Hierzu müssen die Substanzen in gelöster Form vorliegen. Bei industriellen oder officinellen, d. h. in der Apotheke hergestellten Fertiglösungen ist dieses schon primär und idealerweise zu 100 % gegeben. Aus Tabletten usw. muss der Wirkstoff dagegen erst freigesetzt werden, um in Lösung gehen zu können. Das Ausmaß, in dem er schließlich in den Flüssigkeiten des Magen-Darm-Trakts gelöst ist, bestimmt die sog. **galenische Verfügbarkeit**, d. h. den Anteil, der für die transmukosale Resorption zur Verfügung steht. Dieser Anteil kann allerdings noch durch verschiedene Einflüsse vermindert werden (z. B. Zerstörung durch HCl oder Peptidasen, Bildung nicht resorbierbarer Komplexe mit Kalziumionen, Adsorption an Antazida). Die galenische Verfügbarkeit ist bei Flüssigarzneimitteln naturgemäß am größten und erreicht hier am ehesten 100 %, ein Wert, der bei Feststoffpräparaten die vollständige Zersetzung und Auflösung im gastrointestinalen Lumen voraussetzt und in praxi kaum erreicht wird.

Nach der Passage durch die Mukosa werden die Substanzen ins Blut aufgenommen. Die Resorptionsgeschwindigkeit¹¹ und die **Resorptionsquote** sind abhängig von

- der galenisch verfügbaren Substanzmenge (also von der pharmazeutischen Zubereitung),
- den Interaktionen der Substanz mit dem Magen-Darm-Inhalt,
- den physikochemischen Substanzeigenschaften,
- dem Funktionszustand des Resorptionsorgans (Füllung und pH-Wert von Magen und Dünn-darm, Mukosadurchblutung, antegrade Magen-Darm-Motilität [→Kontaktzeit], Größe der Resorptionsfläche etc.) und

¹¹ Der Begriff „Resorptionsgeschwindigkeit“ erfasst nicht nur den eigentlichen Absorptionsvorgang, sondern auch die Zeitspanne für den Transport des Pharmakons an den Ort der Absorption.

- vom Ausmaß einer intramukosalen Metabolisierung („intestinaler oder prähepatischer First-Pass-Effekt“).

Die **Resorptionsquote** lässt sich für die enterale Applikation eines Pharmakons wie folgt berechnen:

$$\text{Resorptionsquote [\%]} = \left(\frac{\text{resorbierte Substanzmenge}}{\text{zur Resorption verfügbare Substanzmenge}} \right) \times 100 \quad (1.5)$$

Folgende Faktoren *begünstigen* die Resorption:

- substanzabhängig:
 - geringe Molekülgröße
 - gute Fettlöslichkeit
- substanz- und organismusabhängig:
 - keine oder nur geringe Dissoziation
- organismusabhängig:
 - hohe Schleimhautdurchblutung
 - gute Permeabilität der Resorptionsfläche

Beispiel

Acetylsalicylsäure (ASS) liegt in dem klassischen oralen Handelspräparat Aspirin in Tablettenform vor. Damit der Wirkstoff freigesetzt werden kann, muss als Erstes die Tablette zerfallen. Dies geschieht im Magen. Anschließend kann der Wirkstoff in Lösung gehen. Die Löslichkeit einer Substanz ist umso besser, je mehr sie in ihre Ionen dissoziieren kann. Da ASS ($pK_S = 3,5$) aber eine schwächere Säure ist als HCl, ist der Magensaft ($pH = 1-4$) nicht das optimale Lösungsmilieu. Bessere Lösungsbedingungen für ASS finden sich im Duodenum ($pH = 6-7$). Umgekehrt kann aber nur das nicht dissoziierte ASS-Molekül resorbiert werden, dessen Anteil im Magen größer ist als im Duodenum. Hieraus folgt, dass zur Erhöhung der Resorptionsquote entweder ASS schon vor der Einnahme in Wasser aufgelöst (z. B. Brausetablette) oder die Verweildauer im Magen (= Zeit zum Auflösen) z. B. durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme verlängert werden sollte.

Nach der Resorption in die Blutbahn werden Pharmaka über die *Pfortader* zur Leber transportiert. Hier kann ein weiterer nicht unerheblicher Teil abgefangen und verändert oder abgebaut werden („hepatischer First-Pass-Effekt“). Auch bei der folgenden Passage durch die Lungenkapillaren kann wiederum ein Teil hängen bleiben, denn das Lungengewebe hat eine hohe Bindungskapazität für lipophile und amphiphile Substanzen („pulmonaler First-Pass-Effekt“). Der gesamte Substanzverlust auf dem Weg von der Darmwand bis zum großen Kreislauf wird als **präsystemische Elimination** bezeichnet. Erst der Teil, der schließlich den *großen Kreislauf* erreicht, ist für die systemische Verteilung und die Vermittlung der eigentlichen biologischen Wirkung(en) verfügbar, was durch den Begriff „Bioverfügbarkeit“ ausgedrückt wird.



Merke

Die Bioverfügbarkeit beschreibt, ausgehend von der verabreichten Dosis, das Ausmaß, in dem ein Wirkstoff am Wirkort bzw. im Plasma vorhanden ist (► Abb. 1.14; Gleichung (1.8) und (1.9)).

Rektale Applikation

Die rektale Applikation von Pharmaka (z. B. als Zäpfchen [Suppositorium], Rektiole oder selbst hergestellte Lösung) führt bei Resorption in den *unteren* $\frac{2}{3}$ des Enddarms dazu, dass die Substanzen nicht in den Pfortaderkreislauf gelangen, sondern direkt zur unteren Hohlvene abtransportiert werden. Damit kann der First-Pass-Effekt in der Leber umgangen werden. In der Praxis zeigt sich allerdings, dass die Plasmakonzentration im Einzelfall nicht vorhersehbar ist. Das kommt daher, dass die Substanzen zum Teil auch im höheren, pfortaderdrainierten Abschnitt des Rektums resorbiert oder von ortsansässigen Mikroorganismen intraluminal zerstört werden.

Beispiel

Narkoseeinleitung oder Sedierung bei Kleinkindern (→ Methohexital- bzw. Midazolam-Lösung).

Intravenöse Applikation

Intravenös verabreichte Pharmaka sind von Resorptionsprozessen unabhängig, denn sie gelangen ja *direkt* in die Blutbahn. Aus diesem Grund ist ihre Anflutungs- und Verteilungsgeschwindigkeit im Vergleich zu den anderen Arten der systemischen Applikation am höchsten. Intravenös injiziert, unterliegen Pharmaka, abhängig von ihren physi-

kochemischen Eigenschaften, nur einer präsystemischen Elimination während der Lungenpassage, aber keinem First-Pass-Effekt in der Leber. Die Bioverfügbarkeit intravenös oder allgemein parenteral zugeführter Substanzen ist somit grundsätzlich höher als die bei oraler Applikation (sie beträgt idealerweise 100%; s. Kap. 1.3.6). Das hat zur Folge, dass bei parenteraler Applikation von einer Substanz geringere Mengen benötigt werden, der Wirkstoff also niedriger dosiert werden kann als bei oraler Zufuhr. Ein weiterer wesentlicher Vorteil, der die intravenöse Applikation für die in der Anästhesie, Intensiv- und Notfallmedizin eingesetzten Medikamente so wichtig macht, ist die Unabhängigkeit von der Durchblutung im Resorptionsorgan, die besonders bei Intensivpatienten sehr stark variieren (z. B. Sepsis) und bei Notfallpatienten sehr stark herabgesetzt sein kann (z. B. Schock, Hypothermie, Polytrauma).

Intramuskuläre und subkutane Applikation

Nach intramuskulärer oder subkutaner Applikation müssen die Wirkstoffe zunächst das Kapillarendothel passieren. Da das Endothel hier aber mit Poren durchsetzt ist, bildet es kein wesentliches Passagehindernis (s. Kap. 1.3.4). Die Resorption hängt deshalb viel mehr von der Durchblutung im Injektionsareal ab. Bei physiologischen Durchblutungsverhältnissen verläuft sie nach intramuskulärer Injektion relativ schnell, nach subkutaner jedoch merklich langsamer. Wegen der nicht abschätzbaren Durchblutung und Resorption sind beide Applikationsarten für Patienten im Schock ungeeignet. Die Möglichkeit von Nervenverletzungen, Infektionen und von Blutungen bei gestörter Hämostase erfordert zudem für die intramuskuläre Injektion eine besonders strenge Indikationsstellung. In den meisten Fällen kann sie durch eine subkutane Applikation ersetzt werden. Diese ist auch bei den sog. *Depotpräparaten* möglich. Mit einer einzelnen subkutanen Injektion eines solchen Präparats lassen sich dann über längere Zeit wirksame Plasmaspiegel aufrechterhalten.

Beispiele

- intramuskuläre Narkoseeinleitung bei Kleinkindern oder unkooperativen Erwachsenen sowie Notfallanalgesie bei eingeklemmten Unfallopfern (→ Ketamin i. m.)
- Behandlung des Status epilepticus (→ Midazolam i. m.)
- subkutane Injektion von Heparinen, Depotinsulinen, Langzeit-Psychopharmaka etc.

Intraossäre Applikation

Fast alle Arten von Medikamenten lassen sich auch intraossär, d. h. in die Markhöhle großer Röhrenknochen, injizieren. Die Pharmakokinetik ähnelt der bei langsamer intravenöser Injektion, sodass die Substanzen in gleicher Weise dosiert werden können. Von Nachteil ist die geringe Spontanflussrate, was eine Volumentherapie ein-

schränkt. Durch Druckinfusion lässt sich die Zufuhrate allerdings in gewissen Grenzen erhöhen.

Beispiele

- intraossäre Narkoseeinleitung bei Säuglingen, Kleinkindern oder unkooperativen Erwachsenen, wenn die Venenpunktion misslingt oder am wachen Patienten nicht möglich scheint
- Medikamentenzufuhr bei Reanimation
- Volumenersatz bei hypovolämischem Schock
- perioperative Infusionstherapie bei kurzen, kleinen Eingriffen

Inhalative Applikation

Bestimmte Pharmaka lassen sich als Gas oder Flüssigkeit dem Atemstrom beimischen und werden alveolär resorbiert. Die Resorption erfolgt hier sehr schnell, die Anflutungsgeschwindigkeit liegt zwischen denjenigen bei intravenöser und intramuskulärer Injektion.

Beispiele

- Narkoseeinleitung und -erhaltung mit gas- und dampfförmigen Inhalationsanästhetika
- selektive Senkung des pulmonalvaskulären Widerstands mit Stickstoffmonoxid
- topische Behandlung des Asthma bronchiale mit inhalativen Bronchodilatoren

Sublinguale bzw. bukkale Applikation

Substanzen, die in der Mundhöhle oder dem Nasen-Rachen-Raum resorbiert werden, umgehen den Pfortaderkreislauf und gelangen in die obere Hohlvene. Aufgrund der hohen Kapillarisation und Durchblutung der Schleimhaut werden sie sehr schnell resorbiert und erreichen ihren Wirkungseintritt verglichen mit der intravenösen Injektion nur unwesentlich später. Doch muss davon ausgegangen werden, dass nur etwa die Hälfte der sublingual applizierten Substanzmenge auch wirklich über die Mund- und Rachenschleimhaut resorbiert wird, der Rest wird verschluckt und dann gastrointestinal aufgenommen.

Beispiele

- Prämedikation mit Lorazepam (Tavor Expidet) bei Patienten mit Schluckstörungen
- Behandlung chronischer Tumorschmerzen mit Buprenorphin (Temgesic-Tabletten)
- Behandlung des Angina-pectoris-Anfalls mit Nitraten (Kapsel oder Spray)
- Behandlung des (akuten) Hypertonus mit Nifedipin-Kapseln

Transkutane bzw. transdermale Applikation

Die Zufuhr von Arzneimitteln über die Haut mithilfe spezieller Pflaster vermeidet ebenfalls den First-Pass-Effekt in der Leber. Sie ist allerdings nur bei lipophilen Substanzen mit geringer Molekülgröße möglich. Da die Hautbarriere überwunden werden muss, erfolgt die Resorption nur sehr langsam.

Beispiele

- topische Analgesie zur venösen Kanülierung bei Kleinkindern mit EMLA-Pflaster (spezielle Lokalanästhetika-Zubereitung)
- Behandlung chronischer Tumorschmerzen mit Fentanyl-TTS (Durogesic)
- Vorbeugung von Angina-pectoris-Anfällen mit Glyceroltrinitrat-Pflaster (Nitroderm TTS)

Lokale bzw. regionale Applikation

Streng genommen gelangen Pharmaka bei der lokalen oder regionalen Applikation nicht direkt in die Biophase, weil auch hier erst membranöse Strukturen durchquert werden müssen, bevor die Substanz die Wirkorte erreicht (z.B. Penetration von Lokalanästhetika durch neurale Hüllstrukturen und anschließend in die Nervenzellen). Es fehlt lediglich die Zwischenstation über das Blutkompartiment. Die zu überbrückende Distanz zu den Wirkorten ist also geringer, was den Wirkungseintritt beschleunigen kann, und die Wirkungen sind in ihrer räumlichen Ausdehnung begrenzt.

Beispiele

- epidurale oder subarachnoidale Anästhesie bzw. Analgesie mit Lokalanästhetika, Opioiden und zentralen α_2 -Agonisten (z. B. Clonidin)
- Behandlung einer bakteriellen Meningitis durch adjuvante subarachnoidale Gaben von Antibiotika

Pufferfunktion der Lunge bei intravenöser Bolusinjektion

Die große Aufnahmekapazität des Lungengewebes für lipophile und amphiphile Pharmaka kann zu einer vorübergehenden Speicherung solcher Substanzen führen. Aus diesen „Depots“ können die Stoffe dann nach und nach freigesetzt werden und wieder in die Blutbahn gelangen. Es handelt sich hierbei also nicht um eine präsystemische Elimination im engeren Sinne, da die Substanzen ja nicht verändert oder abgebaut werden. Die Lunge wirkt gewissermaßen als Puffer und kann so z.B. bei intravenöser Bolusinjektion andere Organe, vor allem das Herz, vor zu hohen Konzentrationsspitzen schützen.

Depoteffekt therapeutischer Systeme

Bestimmte galenische Zubereitungen lassen eine langsame, gleichmäßige Freisetzung des Wirkstoffs zu (sog. therapeutische Systeme). Hierdurch können – gleichmäßige Resorptionsbedingungen vorausgesetzt – *konstante* Plasmawirkspiegel erreicht und über längere Zeit aufrechterhalten werden. Therapeutische Systeme stehen für die orale, subkutane und transkutane Applikation einiger Medikamente zur Verfügung. Bei ihrer kutanen Anwendung spricht man von „transdermalen therapeutischen Systemen“ (TTS). Sie eignen sich besonders für Medikamente, die einem hohen First-Pass-Effekt unterliegen und eine (relativ) kurze Plasmahalbwertszeit haben.

Beispiele für TTS

Fentanyl (Durogesic), Glyceroltrinitrat (Nitroderm TTS), Scopolamin, Nikotin.

Die modernen therapeutischen Systeme dürfen nicht mit den klassischen *Retardpräparaten* verwechselt werden. Damit ließ sich eine gleichmäßige Substanzfreisetzung noch nicht hinreichend gewährleisten, sodass schon aus galenischen Gründen keine konstanten Plasmaspiegel erzielt werden konnten.

1.3.4 Verteilung und Verteilungsräume

Nach Aufnahme ins Gefäßsystem werden Pharmaka mit dem Blutstrom zu den einzelnen Organen bzw. Geweben transportiert. Dieser Verteilungsprozess ist reversibel, läuft aber wegen der unterschiedlichen Organdurchblutung nicht gleichmäßig ab. Außerdem lagern sich die Stoffe an verschiedene Strukturen an oder in diese ein (Plasmaproteine, Blutzellen, Rezeptoren, Zellmembranen). Im Blutplasma liegen Pharmaka zum Teil als freie, gelöste Substanz vor oder sind an Proteine gebunden. Nur der ungebundene, freie Anteil ist in der Lage, das Gefäßsystem zu verlassen, und kann die Wirkorte erreichen.

Verteilungsprozess

Aufgrund des Konzentrationsgefälles vom Blut zum Gewebe sind die mit dem Blut transportierten Stoffe bestrebt, die Blutbahn zu verlassen und sich in allen Geweben zu verteilen, bis sich schließlich ein **Verteilungsgleichgewicht** einstellt, in dem das Verhältnis der Stoffkonzentrationen, die in den einzelnen Flüssigkeitsräumen herrschen, konstant bleibt.

Folgende Variablen beeinflussen – wie bei der Resorption – den **Substanzübertritt** vom Blut ins Gewebe:

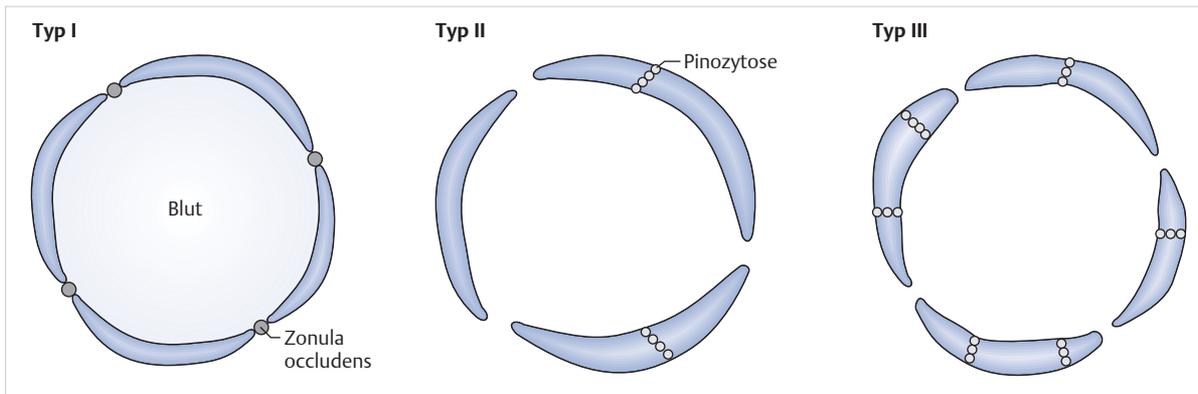


Abb. 1.15 Kapillarendotheltypen.

- substanzabhängig:
 - Molekülgröße
 - physikochemische Eigenschaften
 - Bindung an Plasma- und Gewebeproteine
- organismusabhängig:
 - Durchblutung der Organe bzw. Gewebe
 - Membranpermeabilität
 - pH-Differenz zwischen Plasma und Gewebe

Durchblutung

Zunächst ist die Verteilung nur vom Herzzeitvolumen und dem Durchblutungsanteil der einzelnen Organe abhängig. Daher gelangen Pharmaka schnell und in größerer Menge zu den sehr gut und gut durchbluteten Organen wie *Gehirn, Herz, Lunge, Nieren und Leber* („initiale Verteilung“). Infolgedessen können sich hier rasch hohe Konzentrationsgradienten vom Blut zum Gewebe hin aufbauen. Anschließend findet eine langsamere Verteilung in die *Skelettmuskulatur und die Haut* und erst zuletzt in das nur gering durchblutete *Fettgewebe* statt („terminale Verteilung“). Am Ende des Verteilungsprozesses stellt sich ein Gleichgewichtszustand (Steady State) zwischen dem Blut und den verschiedenen Körperkompartimenten ein, in dem es zu keinem Nettotransport der Substanz mehr kommt (Einzelheiten s. Kap. 1.3.8).

Verteilungsräume

Für die Verteilung von Pharmaka ist das Blut oder genauer gesagt das Blutplasma verantwortlich. Man bezeichnet es deshalb als *zentrales* Kompartiment.¹² Von hier aus gelangen die Substanzen in die tieferen bzw. *peripheren* Kompartimente Interstitium und Intrazellulärraum (vgl. ► Abb. 1.16). Auffällig ist, dass das zentrale Kompartiment im Vergleich zu den anderen sehr klein ist

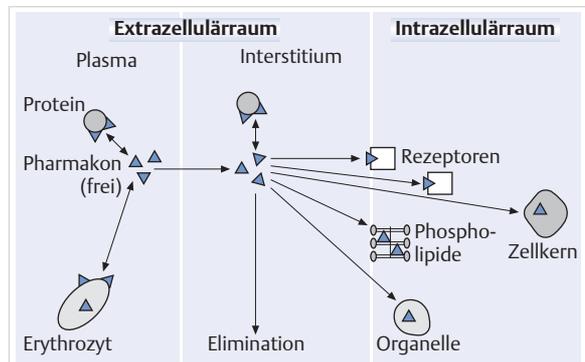


Abb. 1.16 Überblick über die mögliche Verteilung von Pharmaka.

(► Tab. 1.7). Daneben existieren weitere periphere Kompartimente, die aber wegen besonderer Barrieren nicht so leicht zugänglich sind, wie z. B. das zentrale Nervensystem (→ Blut-Hirn-Schranke), der Embryo oder Fetus (→ Plazentaschranke), das Kammerwasser des Auges und die Endolymphe des Innenohrs.

Endothelbarriere

Die Endothelzellen der Kapillaren bilden die morphologische Grenze zwischen Plasma und Interstitium und damit die *erste* Barriere für die Pharmakonverteilung. Sie sind untereinander durch sog. Zonulae occludentes („tight junctions“) verbunden. An den Stellen, wo diese Verbindungen fehlen, entstehen kleinere Poren bis hin zu größeren Fenstern. Je nach Durchlässigkeit können so im Wesentlichen 3 Endotheltypen unterschieden werden (► Tab. 1.8, ► Abb. 1.15). Da die Endothelien der meisten Organe interzelluläre Poren haben oder gefenstert sind oder aber eine hohe pinozytotische Aktivität zeigen, lassen sie viele Substanzen relativ ungehindert oder nur abhängig von deren Molekülgröße durchtreten. Aus diesem Grund können Plasma- und Interstitium für *niedermolekulare* Arzneistoffe

¹² Streng genommen ist nur das Blutplasma als zentrales Kompartiment anzusehen, die Blutzellen dagegen gehören zum Intrazellulärraum. Deshalb sollte man exakt auch von Plasma- und nicht von Blutkonzentrationen sprechen.

Tab. 1.7 Hauptverteilungsräume.

Kompartiment		Flüssigkeitsanteil am Körpergewicht*
zentral	Blutplasma	ca. 4 %
peripher	Interstitium	ca. 15 %
	Intrazellulärraum	ca. 40 %

* gesunde Erwachsene im mittleren Lebensalter

Tab. 1.8 Kapillarendotheltypen.

Typ	Besonderheit	Durchlässigkeit	Vorkommen
I	keine interzellulären Poren, kaum Pinozytose	nur sehr gering für hydrophile Substanzen	Blut-Hirn-Schranke, periphere Nerven, Plazenta
II	interzelluläre Poren, Pinozytose	hoch	Herz, Lunge, Skelettmuskulatur, Fettgewebe
III	interzelluläre Fenster, hohe Pinozytose	sehr hoch, zum Teil auch für große Makromoleküle (z. B. Leber)	Nierenglomerula, Leber, Darm, endokrine Organe, zirkumventrikuläre Organe*

* z. B. Area postrema, Eminentia mediana und Plexus chorioideus im Gehirn

Tab. 1.9 Klassifizierung von Substanzen nach ihrer Verteilung.

Verteilungsraum	Substanzen	Besonderheiten
Plasma	Makromoleküle > ca. 70 000 Dalton	gelangen ins MPS ¹ der Leber
EZR ²	hydrophile Moleküle, Ionen	IZR ³ -gängig nur mithilfe spezieller Transportsysteme
EZR ² + IZR ³	lipophile Moleküle	liquorgängig

¹ mononukleäres phagozytierendes System (früher: retikuloendotheliales System); ² Extrazellulärraum; ³ Intrazellulärraum

unter kinetischen Aspekten auch als *ein* Kompartiment angesehen werden („Extrazellulärraum“).

Zum **Extrazellulärraum** gehört auch die sog. *transzelluläre Flüssigkeit* (Liquor cerebrospinalis, Kammerwasser, Endolympe, Flüssigkeiten in Körperhöhlen und Hohlorganen), die normalerweise nur 1–2% des Körpergewichts ausmacht, bei pathologischen Zuständen (z. B. Ileus/Peritonitis → Aszites) jedoch erhebliche Ausmaße annehmen kann.

Zellmembranbarriere

Die äußeren Zellmembranen grenzen den Extrazellulärraum (EZR) vom Intrazellulärraum (IZR) ab (► Abb. 1.16) und bilden somit die *zweite* Barriere für die Pharmakonverteilung. Wie bereits erwähnt, sind Zellmembranen für elektrisch geladene bzw. für hydrophile Teilchen im Grunde undurchlässig.

Verteilungsklassen

Im Hinblick auf die Verteilung auf die einzelnen Kompartimente lassen sich 3 Typen von Arzneistoffen unterscheiden, nämlich solche, die sich

- nur im Plasma,
- nur im Extrazellulärraum oder
- im Extra- und Intrazellulärraum

verteilen (► Tab. 1.9). Die wenigsten Pharmaka verteilen sich ausschließlich im Plasmaraum. Hierbei handelt es

sich im Wesentlichen um *Makromoleküle*, wie sie z. B. in einigen kolloidalen Plasmaersatzmitteln enthalten sind (HES 130 000, 200 000 etc.; s. Kap. 6.1.3). Sie müssen erst in kleinere Fragmente gespalten werden, um nach extravasal gelangen zu können (→ glomeruläre Filtration als Voraussetzung für die renale Ausscheidung). Für niedermolekulare Substanzen spielt dagegen die Bindung an Plasmaproteine eine Rolle (s. u.). Eine extrem hohe Bindungsrate führt dazu, dass diese Stoffe den Plasmaraum nur schwer verlassen können. Eine Verteilung, die sich auf den Extrazellulärraum beschränkt, ist ebenfalls selten. Sie kommt lediglich für *rein hydrophile Verbindungen* in Betracht (z. B. osmotische Diuretika). Die *meisten Substanzen* verteilen sich dagegen sowohl im Extra- als auch im Intrazellulärraum. Während für das Verlassen des Plasmaraums neben substanzabhängigen Variablen (Molekülgröße etc.) die Textur des Kapillarendothels entscheidend ist, sind für die Aufnahme in die Zelle neben den physikochemischen Substanz- und Membraneigenschaften zum Teil auch spezifische membranale Transportsysteme maßgebend.

Spezielle Kompartimente

In Kapillargebieten mit lückenlos verbundenen Endothelien (und Basalmembranen) ist wie zwischen EZR und IZR ein freier Stoffaustausch nicht möglich. Hier finden sich die für membrangetrennte Räume typischen Verteilungscharakteristika. Solche Räume können gut von lipidlösli-

chen Substanzen erreicht werden, von lipidunlöslichen hingegen nur dann, wenn besondere Transportmechanismen vorhanden sind. Als Barriere in diesem Sinne sind vor allem die *Blut-Hirn-Schranke* und die *Plazentaschranke* von Bedeutung.

Blut-Hirn-Schranke

Die Blut-Hirn-Schranke trennt den Plasmaraum vom Liquor- bzw. interstitiellen Raum im gesamten zentralen Nervensystem (ZNS). Sie wird daher oft auch als *Blut-Liquor-Schranke* bezeichnet. Pharmaka müssen diese Barriere überwinden, um in das Hirngewebe und in das Rückenmark vorzudringen. Hinter dieser Schranke befinden sich jedoch nicht nur die Neuronen und Gliazellen, sondern auch die Zellen der Gefäßmuskulatur, was besondere Bedeutung für die Wirkung vasoaktiver Substanzen hat, denn deren zerebrovaskuläre Wirksamkeit setzt Liqörgängigkeit voraus (s. Kap. 6).

Unter *pathologischen* Bedingungen, beispielsweise bei Entzündungen (Meningoenzephalitis, Sepsis), Trauma oder bei Einwirkung von Toxinen (z. B. Nieren-/Leberinsuffizienz), können sich die Verbindungen des Endothelverbands lockern. Dadurch entstehen kapillare Lecks und die Permeabilität steigt entsprechend an („*Schrankenstörung*“).

Einige kleinere Areale des Gehirns liegen nicht hinter der Blut-Hirn-Schranke, sondern haben direkten Kontakt zum Plasma. Sie werden gemeinhin als *zirkumventrikuläre Organe* bezeichnet. Hierzu gehört die *Area postrema*. Sie ist aus physiologischer und pharmakologischer Sicht besonders interessant, denn ihr gefenestertes Kapillarendothel ist extrem durchlässig. Die *Area postrema* besteht aus einer Ansammlung von Chemorezeptoren, über die das ZNS direkt Informationen aus und über das Plasmamilieu erhält. Diese sind unter anderem für die Steuerung des Atemzentrums von Bedeutung. Weitere Verbindungen führen zum Brechzentrum in der *Formatio reticularis* des Rhombenzephalons.¹³ Das Brechzentrum selbst liegt zwar, ebenso wie das Atemzentrum, hinter der Blut-Hirn-Schranke, kann aber durch Reizung dieser vorgelagerten Chemorezeptoren (und anderer Rezeptoren) stimuliert werden. Auf diese Weise können auch nicht liqörgängige Substanzen zentrales Erbrechen auslösen.

Plazentaschranke

Zwischen dem maternalen Blut und dem embryonalen bzw. fetalen Blutkreislauf befindet sich ein trennender Zellverband, der als *Plazentaschranke* bezeichnet wird. In diesem Zellverband sind zwar ebenfalls keine interzellulären Poren vorhanden, es findet jedoch ein ausgiebiger *transzytotischer Stoffaustausch* statt, sodass die Permeabilität der Plazentaschranke insgesamt höher ist als die der Blut-Hirn-Schranke. Dies bedeutet, dass nicht nur lipo-

phile Pharmaka, die die Blut-Hirn-Schranke überwinden können, leicht die Plazenta passieren, sondern durch die Transzytose vermehrt auch solche, die wegen ihrer Hydrophilie sonst zurückgehalten würden. Das hat erhebliche Auswirkungen auf die Pharmakotherapie während der Schwangerschaft. Hier müssen Substanzen vermieden werden, die potenziell teratogen wirken oder die Organentwicklung beeinträchtigen, die Plazentafunktion negativ beeinflussen oder perinatal Anpassungsstörungen des Neonatus auslösen können (z. B. Atemdepression durch Opioide). Bei der perinatalen Applikation sind zudem die noch unreifen Eliminationsmechanismen des Neugeborenen zu berücksichtigen, die im Vergleich zum Erwachsenen zu einer deutlich verlängerten Wirkung von Medikamenten führen können.

Proteinbindung

Einen wesentlichen Einfluss auf die Verteilung von Pharmaka hat deren Bindung an Blut- und Gewebeproteine. Die wichtigsten Proteine sind in diesem Zusammenhang

- die Plasmaproteine,
- das Hämoglobin,
- die Muskelproteine und
- die Nukleoproteine.

Es gilt der Grundsatz, dass der an Proteine gebundene Anteil eines Arzneistoffs umso größer ist, je weniger die Substanz wasserlöslich ist. Hydrophobe Pharmaka, wie z. B. intravenöse Hypnotika und die Benzodiazepine, zeigen dementsprechend eine hohe Proteinbindung bzw. Bindungsrate (vgl. ► Tab. 1.10). Es sei angemerkt, dass man zur Kennzeichnung der Proteinbindung in *quantitativer* Hinsicht korrekt den Begriff „Proteinbindungsrate“ (PBR) verwenden müsste. Der Ausdruck „Proteinbindung“ wird hierfür allerdings oft synonym gebraucht, obwohl er eigentlich nur den Vorgang beschreibt.

Bei der Proteinbindung von Pharmaka handelt es sich um eine *unspezifische* Bindung, die innerhalb weniger Millisekunden reversibel ist. Sie wird hauptsächlich über *hydrophobe* Wechselwirkungen vermittelt, d. h. durch eine Assoziation von Pharmakon und Protein aufgrund von Van-der-Waals-Kräften, und über Wasserstoffbrückenbindungen (s. Kap. 1.2.4). An den Proteinen befinden sich 2 Gruppen von Bindungsstellen, die eine für lipophil saure und die andere für lipophil basische Stoffe.

Der an Plasmaproteine gebundene Anteil einer Substanz bildet funktionell ein Depot oder einen Puffer und steht mit dem ungebundenen, freien Anteil im Gleichgewicht (► Abb. 1.17). Jedoch ist nur dieser freie Anteil für die Verteilung im Gewebe verfügbar. Die Konzentration der freien Fraktion im Plasma bestimmt damit auch die Substanzkonzentration in den nachgeordneten Kompartimenten Interstitium und Intrazellulärraum. Im Gewebe findet wiederum eine Bindung an Proteine, die Gewebeproteine, statt, und es entwickelt sich erneut ein Gleichgewicht zwischen proteingebundener und freier Fraktion.

¹³ Rhombenzephalon = Medulla oblongata und Metenzephalon.

Tab. 1.10 Bindung von Anästhetika und Adjuvantien an Plasmaproteine bei gesunden Erwachsenen.

	Albumin	Saures α_1 -Glykoprotein	Hämoglobin	Lipoproteine	PBR* (%)
Hypnotika	+++		++	(+)	
• Thiopental					97
• Methohexital					85
• Propofol					98
• Etomidat					80
Ketamin	+	++			25–50
Benzodiazepine	+++		++		>95
„Narkose“-Opiode		+++		+	70–90
• Fentanyl		kontrovers	++	++	ca. 80
Lokalanästhetika		+++			
• Prilocain					45
• Bupivacain					98
• Ropivacain					95
Muskelrelaxanzien				(+)	ca. 30
• Vecuronium					ca. 60

* Proteinbindungsrate insgesamt

Hinweis: Die in der Tabelle angegebenen Bindungsraten gelten nur unter der Voraussetzung, dass die Bindungsstellen noch nicht alle besetzt sind!

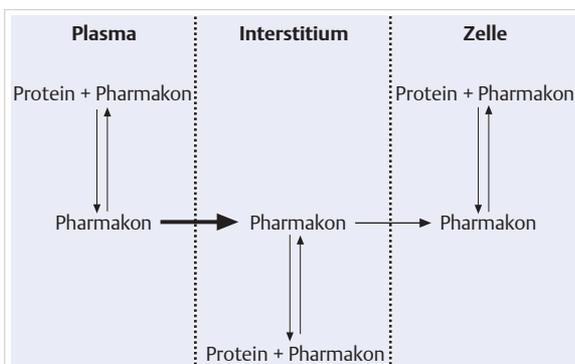


Abb. 1.17 Einfluss der Proteinbindung auf die Verteilung eines Pharmakons.

Nur der freie Anteil führt schließlich zu der pharmakologischen Wirkung. Er wird deshalb auch als der pharmakologisch aktive Teil bezeichnet.

Merke

Nur der nicht proteingebundene, freie Anteil einer Substanz kann biologische Membranen passieren und pharmakologische Wirkungen hervorrufen („free drug hypothesis“).



Merke

Die **Proteinbindungsrate** ist kein absoluter Wert für eine Substanz, sondern ändert sich bei fortschreitender Besetzung der Bindungsstellen mit der Substanzkonzentration.



Das **Ausmaß der Proteinbindung** eines Pharmakons wird bestimmt von

- seiner Affinität zu den Proteinbindungsstellen (abhängig vom Grad seiner Hydrophobie),
- seiner Konzentration im Plasma bzw. im Gewebe,

- der Konzentration der bindenden Proteine,
- den Milieubedingungen wie Temperatur und pH-Wert sowie
- der Injektionsgeschwindigkeit (nur bei niedrigpotenten Pharmaka mit hoher PBR).

Solange nicht alle Bindungsstellen besetzt sind, bleibt der prozentual proteingebundene Anteil eines Pharmakons in einem weiten Bereich der Substanzkonzentration annähernd konstant. Bei **Besetzung sämtlicher Bindungsstellen** kommt es jedoch mit Zunahme der Substanzkonzentration zu einem Anstieg der freien Fraktion. Dieses wird in praxi jedoch nur bei Pharmaka mit *niedriger* pharmakologischer Potenz relevant, denn diese müssen zur Erzielung eines bestimmten Effekts hoch dosiert werden. Dabei kann sich die „Pufferkapazität“ der Proteine erschöpfen, sodass nicht wirkungsangepasste Dosen oder Wiederholungsgaben dann leichter zu Überdosierungserscheinungen führen können.

Ebenso von praktischer Bedeutung ist die Tatsache, dass bei einigen Substanzen die Proteinbindungsrate bei intravenöser Applikation von der **Injektionsgeschwindigkeit** abhängt. Bei hoher Injektionsgeschwindigkeit durchmischt sich die Substanz zunächst nur mit wenig Plasma.

Hierin kommt es vorübergehend zu einer Besetzung aller Bindungsstellen, sodass sich der freie, also der „wirkende“ Substanzanteil kurzfristig erhöht. Auch dieser Effekt betrifft nur die niedrigpotenten Pharmaka mit hoher Proteinbindungsrate. So führt die Bolusinjektion einer „Normdosis“ *Thiopental* (nicht aber Methohexital) zu einer geringen Beschleunigung der Narkoseeinleitung, was allerdings mit einer erhöhten Gefahr vor allem kardiovaskulärer Nebenwirkungen verbunden ist.

Merke

Um akute Überdosierungsphänomene zu vermeiden, sollen **intravenöse Hypnotika** zur Narkoseeinleitung generell **langsam und nach Wirkung** appliziert werden.



Arzneimittelinteraktionen

Da es sich bei der Bindung von Pharmaka an Proteine um eine *unspezifische* Bindung handelt, können verschiedene, gleichzeitig gegebene Arzneimittel um die (Plasma-)Proteinbindungsstellen konkurrieren. Aufgrund dessen kann die freie Plasmakonzentration des einzelnen Arzneimittels ansteigen, und *akute Überdosierungseffekte* können die Folge sein. Zu einer solchen „Verdrängung“ kommt es aber erst, wenn bereits sämtliche Proteinbindungsstellen mit einer Substanz besetzt sind bzw. wenn für die Anlagerung einer zweiten Substanz nicht mehr ausreichend Bindungsstellen zur Verfügung stehen. Und auch dann bleibt der Einfluss solcher Arzneimittelinteraktionen in den meisten Fällen geringer als erwartet. Wird nämlich der freie Anteil eines Pharmakons durch „Verdrängung“ z. B. um 50% erhöht, so verteilt sich die freigesetzte Menge im Allgemeinen gleichmäßig auf die Flüssigkeitsräume des Organismus. Da jedoch der Plasmaraum nur weniger als ein Zehntel des Gesamtkörperwassers ausmacht, beträgt die Zunahme der Plasmakonzentration nicht 50%, sondern rechnerisch weniger als 5%. Nur in seltenen Fällen wird sich dies in einer verstärkten Pharmakonwirkung niederschlagen. Erst wenn man die Bindung an sämtliche korpulären Blutbestandteile und die Gewebeproteine mit einbezieht, könnte der Anstieg der freien Fraktion relevant werden. Aber auch dann wäre noch zu berücksichtigen, dass durch die erhöhte Konzentration des freien Anteils im Plasma die renale Ausscheidung des Pharmakons – eine normale Nierenfunktion vorausgesetzt – zunimmt und somit die Konzentration schnell wieder reduziert wird. Dabei kann die Ausscheidung sogar beschleunigt werden, d. h., die Gesamtkonzentration des Arzneistoffs im Plasma kann unter diesen Bedingungen rascher absinken, als wenn der Arzneistoff an Plasmaproteine gebunden geblieben wäre (s. auch Kap. 1.3.5).

Merke

Die Konkurrenz zweier (oder mehrere) Substanzen um die **Proteinbindung** tritt erst in Erscheinung, wenn alle Bindungsstellen besetzt sind. Sie wird klinisch vor allem bei entsprechend hoch dosierten Pharmaka mit hoher Bindungsrate (>90%, z. B. Thiopental und viele Antibiotika) oder bei pathologischer Verminderung der Zahl der Bindungsstellen (z. B. Dysproteinämie oder chronischer Eiweißmangel [Serumgesamteiweiß << 5 g/dl]) relevant.



Zu weiteren Einzelheiten von *Arzneimittelinteraktionen* siehe Kap. 1.4.3.

Einfluss des pH-Werts

Mit zunehmendem pH-Wert, z. B. infolge einer Hyperventilation, kommt es bei basischen Substanzen, wie z. B. den Opioiden und Lokalanästhetika, zu einem Anstieg der Proteinbindungsrate, weil der nichtionisierte Anteil zunimmt. Der wirksame, freie Anteil ist dementsprechend reduziert. Umgekehrte Verhältnisse finden sich bei sauren Substanzen, wie z. B. den Barbituraten. Hier nimmt die wirksame Konzentration in der Alkalose zu und in der Azidose ab. Insgesamt fallen derartige Veränderungen jedoch erst bei extremen pH-Verschiebungen (pH < 7,0 bzw. > 7,8) ins Gewicht, sodass sie klinisch kaum relevant werden dürften.

Anästhetika und Adjuvantien werden im Blut hauptsächlich an

- Albumin,
- saures α_1 -Glykoprotein, ein Akut-Phase-Protein und
- Hämoglobin,
- in geringerem Maße auch an Lipoproteine

gebunden (► Tab. 1.10). Sie zeigen bis auf Ketamin, Prilocain und die Muskelrelaxanzien durchweg hohe Bindungsraten. Das hat zur Folge, dass kleine Veränderungen der Proteinbindung – auch schon allein die Konkurrenz um dieselben Bindungsstellen – zu großen Veränderungen des freien Anteils führen können. Hiermit muss insbesondere bei herabgesetzter Proteinbindungskapazität aufgrund von Leber- und Nierenerkrankungen oder alimentärem Eiweißmangel gerechnet werden. In diesen Fällen müssen die Medikamentendosen entsprechend reduziert werden.

Spezifische und unspezifische Verteilung

Bisher wurden die Verteilungsvorgänge in 1. Linie unter dem Aspekt der physikochemischen Substanzeigenschaften im Wechselspiel mit den Bedingungen im inneren Milieu betrachtet („unspezifische Verteilung“). Schon dabei war zu erkennen, dass die Verteilung kein homogener Prozess ist. Weder ist es so, dass sich Arzneistoffe gleich-

mäßig auf alle Kompartimente verteilen, noch verteilen sie sich gleichmäßig innerhalb eines Kompartiments. Dieses Verteilungsverhalten wird durch spezifische biologische Vorgänge noch verstärkt, wie z. B. aktive transmembranale Transportvorgänge oder die Interaktion von Substanzen mit Rezeptoren („spezifische Verteilung“). Die ungleichmäßige Rezeptorverteilung bzw. -dichte bewirkt eine entsprechend inhomogene Substanzverteilung, während aktive Transportmechanismen in der Regel zu einer Substanzanreicherung in bestimmten Kompartimenten führen. Spezifische und unspezifische Verteilung überlagern sich und bestimmen so den Gesamtprozess der Verteilung.

1.3.5 Elimination

Unter dem Begriff „Elimination“ sind alle Prozesse zu verstehen, die zum Unwirksamwerden körpereigener und körperfremder Substanzen (Letztere auch Xenobiotika genannt), also auch von Arzneistoffen, führen (► Abb. 1.18):

- die chemische Veränderung der Moleküle (Metabolisierung oder Biotransformation) und
- die Ausscheidung (Exkretion).

Hydrophile Moleküle können bis zu einer Molekülmasse von ca. 70 000 Dalton direkt über die **Nieren** ausgeschieden werden.¹⁴ Sind sie größer, so können sie – was für lipophile Moleküle generell gilt – den Organismus nicht unverändert verlassen. Sie müssen davor in kleinere Stücke gespalten und im anderen Fall außerdem in wasserlöslichen Verbindungen umgewandelt werden. Während eine (erste) Spaltung hochmolekularer Substanzen oft bereits im Plasma durch hydrolytische Enzyme erfolgt (z. B. α -Amylase \rightarrow Hydroxyethylstärke), sind die eigentlichen metabolischen Vorgänge strukturgebunden. Sie finden in den Parenchymzellen stoffwechselaktiver Organe statt. In 1. Linie handelt es sich dabei um die **Leber**, das zentrale Stoffwechselorgan. Daneben sind jedoch auch die Zellen anderer Organe zur Metabolisierung in der Lage (Nieren-, Lungen- und Darmepithelien; Endothel- und Blutzellen u. a. m.).

Metabolisierung

Metabolisierung bedeutet Umbau der Ausgangssubstanz durch enzymatisch-biochemische Prozesse. Hierdurch sollen Produkte gebildet werden, die der Organismus aus-

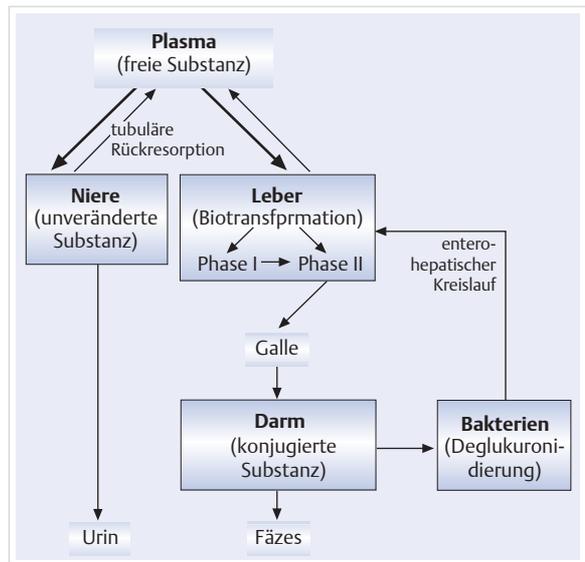


Abb. 1.18 Schematische Darstellung der Elimination von Pharmaka.

scheiden kann. Am häufigsten entstehen dabei gänzlich unwirksame Substanzen („Inaktivierung“) oder solche mit ähnlicher, aber abgeschwächter Wirkung. Arzneistoffe können jedoch auch in Verbindungen umgewandelt werden, die eine völlig andere Wirkung zeigen als die Muttersubstanz oder sogar toxische Effekte entfalten („Toxifizierung“ oder „Giftung“). Einige Substanzen liegen primär als unwirksame Vorstufe, sog. *Prodrugs*, vor (z. B. Enalapril, L-Dopa, Codein, Nitrate) und werden erst durch die chemische Veränderung im Körper in die wirksame Form überführt („Aktivierung“). Hier ist Elimination also nicht im eigentlichen, oben genannten Sinne zu verstehen, sondern bezieht sich lediglich auf die Veränderung der Primärsubstanz.

Leber

Die für die Biotransformation zuständigen Enzyme sind hauptsächlich in den Mikrosomen des endoplasmatischen Retikulums lokalisiert (z. B. Cytochrom-P450-haltige Monooxygenasen, Glukuronyltransferasen). Sie sind insgesamt nur relativ *wenig substratspezifisch*, d. h., sie können Substrate unterschiedlicher chemischer Struktur umsetzen. Die von ihnen katalysierten Reaktionen lassen sich nach dem zeitlichen Ablauf in 2 Schritte unterteilen und unterscheiden sich außerdem in der Art der chemischen Reaktion. Sie werden als

- Phase-I- und
- Phase-II-Reaktionen

bezeichnet.

Phase-I-Reaktionen

Bei den **Phase-I-Reaktionen** (Oxidation, Reduktion, Hydrolyse, Decarboxylierung) entstehen aus den Ausgangs-

¹⁴ Die Trenngrenze wird nicht nur von der *Masse* eines Moleküls bestimmt, sondern auch von dessen *Form* (z. B. länglich, verzweigt, kugelig) und dessen *Dichte* (lockerer oder kompakter Verbund), wobei ein kugelförmiger, kompakter Aufbau den Übertritt erleichtert. Daher kann die Angabe einer allgemeinen Molekülmasse nur einen groben Hinweis liefern. Im Grunde müsste die Massentrenngrenze für jeden Wirkstoff einzeln ermittelt werden.

stoffen entweder biologisch aktive oder inaktive Metaboliten. Weitaus am wichtigsten ist hierbei das „mischfunktionelle Oxidasensystem“ *Cytochrom P450 (CYP)*. Es gehört zu den Hämoproteinen und umfasst diverse Isoenzyme. Cytochrom-P450-haltige Enzyme katalysieren Oxidationsreaktionen unter Beteiligung von NADPH als Koenzym. Ihre Aktivität kann durch Krankheit oder Pharmaka gesteigert (z. B. [alkoholische] Hepatitis, Barbiturate) oder vermindert werden (z. B. Leberzirrhose, Cimetidin). Im Falle einer pharmakologischen Ursache spricht man von Enzyminduktion und Enzyminhibition. Eine *Enzyminduktion* führt zu einer verstärkten, beschleunigten Metabolisierung, eine *Enzyminhibition* bewirkt genau das Gegenteil. Phase-I-Reaktionen sind generell störanfälliger als die noch zu besprechenden Phase-II-Reaktionen, denn sie benötigen, allgemein betrachtet, mehr Energie als Letztere. So beeinträchtigt ein *Sauerstoffmangel* frühzeitig den Phase-I-Metabolismus und verlängert damit die Elimination zahlreicher Medikamente.

Die Bezeichnung **Cytochrom P450** beruht auf der starken Absorption von Licht der Wellenlänge 450 nm. Das System der Cytochrom-P450-haltigen Monooxygenasen ist phylogenetisch sehr alt (ca. 3 Milliarden Jahre). Es besteht beim Menschen aus ca. 40 Isoenzymen, die basierend auf der Übereinstimmung ihrer Primärstruktur (Aminosäuresequenz), in Familien und Subfamilien eingeteilt werden. Nomenklatorisch bezeichnet eine erste arabische Ziffer die Familie (1–4), ein lateinischer Versal die Subfamilie und eine zweite arabische Ziffer das einzelne (Iso-)Enzym. Die CYP-Enzyme bilden bei weitem das wichtigste System für die oxidative Biotransformation im menschlichen Organismus. Sie sind überwiegend in der Leber lokalisiert (90–95%), daneben noch in der Darmwand und an der Verstoffwechslung einer Vielzahl endogener und exogener Substrate beteiligt. Für den Metabolismus von Arzneistoffen sind 12 Isoenzyme aus den Familien CYP1, CYP2 und CYP3 zuständig. In diesem Zusammenhang kommt der *CYP3A-Subfamilie* quantitativ die größte Bedeutung zu (ca. 50–60% aller Arzneistoffe sind CYP3A-Substrate). Bei den zur Anästhesie verwendeten Medikamenten spielt *CYP3A4* die Hauptrolle. Dieses Enzym katalysiert unter anderem den Abbau von Opioiden, Benzodiazepinen, Lokalanästhetika und Kalziumantagonisten.

Phase-II-Reaktionen

Im Gegensatz zu den Phase-I-Reaktionen führen **Phase-II-Reaktionen** in aller Regel zur Umwandlung in unwirksame, wasserlösliche Metaboliten, die dann mit der Galle oder nach Abgabe ins Blut über die Nieren ausgeschieden werden. Die Umwandlung geschieht durch *Kopplung* an polare Komponenten. Am häufigsten ist hierbei die Konjugation mit aktivierter Glukuronsäure durch die Isoenzyme der Glukuronyltransferase (sog. Glukuronidierung). Seltener sind Sulfatierung, Acetylierung, Methylierung und andere. Phase-II-Reaktionen laufen nicht konkurrierend zu Phase-I-Reaktionen ab, sondern erst danach („Multiple-Step-Kinetik“). In sehr seltenen Fällen wird ein Pharmakon auch nur in einem einzigen Schritt inaktiviert, d. h., es findet lediglich eine Phase-II-Konjugation statt („Single-Step-Kinetik“), wie z. B. bei der Biotransformation der Benzodiazepine Oxazepam (Adumbran) und Lorazepam (Tavor).

rend zu Phase-I-Reaktionen ab, sondern erst danach („Multiple-Step-Kinetik“). In sehr seltenen Fällen wird ein Pharmakon auch nur in einem einzigen Schritt inaktiviert, d. h., es findet lediglich eine Phase-II-Konjugation statt („Single-Step-Kinetik“), wie z. B. bei der Biotransformation der Benzodiazepine Oxazepam (Adumbran) und Lorazepam (Tavor).

Merke

Die **Glukuronidierung** ist das wichtigste Prinzip im menschlichen Organismus, um Substanzen wasserlöslich und damit ausscheidbar zu machen.

Die hepatische Biotransformation kann bei *oralen* Zufuhr bereits unmittelbar nach der Invasion einer Substanz in den Blutkreislauf einsetzen, was oben unter dem Begriff „**First-Pass-Effekt**“ erläutert wurde (s. Kap. 1.3.3). Der First-Pass-Effekt betrifft besonders *lipophile* Substanzen, deren Bioverfügbarkeit hierdurch deutlich reduziert werden kann.

► **Sonderfälle.** Einige Phase-I-Reaktionen sind nicht strukturgebunden und können, da sie durch lösliche Enzyme vermittelt werden, auch in der Extrazellulärflüssigkeit stattfinden (z. B. hydrolytische Spaltung von Succinylcholin durch die nahezu ausschließlich im Plasma vorkommende Pseudocholinesterase, unspezifische Esterhydrolyse von Remifentanyl im EZR). Daneben kommen auch spontane, nicht enzymatische Hydrolysen vor (sog. Hofmann-Reaktion, z. B. bei Atracurium).

► **Spezifische Mechanismen.** Im Unterschied zu den bisher erwähnten existieren auch spezifische Inaktivierungsmechanismen. Sie kommen bei besonderen körpereigenen Wirkstoffen zum Tragen. So wird z. B. Acetylcholin durch die hochspezifische membrangebundene Acetylcholinesterase hydrolysiert und unwirksam gemacht. Das ist nötig, um eine reibungslose Informationssteuerung in bestimmten synaptischen Regelsystemen zu gewährleisten, z. B. bei der neuromuskulären Übertragung und im autonomen Nervensystem.

► **Toxifizierung.** Metaboliten mit *geno- oder zytotoxischen* Effekten entstehen vor allem dann, wenn aufgrund (zu) hoher Dosen der Ausgangssubstanzen oder durch vermehrten Abbau (z. B. Enzyminduktion) die Kapazität der inaktivierenden Biotransformationsreaktionen überschritten wird (z. B. Paracetamol-Intoxikation; s. Kap. 4.4.3). In solchen Fällen können durch Redoxvorgänge hochreaktive (Pharmakon-)Zwischenprodukte („freie Radikale“) gebildet werden, die bei unzureichender Inaktivierung (→ spezielle Enzyme) die Erbsubstanz verändern oder zellschädigende lysosomale Enzyme freisetzen. Da *Leber* und *Niere* als Eliminationsorgane besonders hohen

Konzentrationen dieser toxischen Metaboliten ausgesetzt sind, sind sie auch die bevorzugten Orte für deren schädigende Wirkungen.

► **Reaktivierung.** In seltenen Fällen führen auch Phase-II-Reaktionen nicht zu einem endgültigen Wirkungsverlust. Das gilt z. B. für den Morphinmetaboliten *Morphin-6-glucuronid* und den Midazolammetaboliten *α-Hydroxymidazolamglucuronid*. Während diese hydrophilen Konjugate bei intakter Nierenfunktion schnell ausgeschieden werden, können sie bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz kumulieren und über einen noch ungeklärten Mechanismus in eine lipophile Struktur umgeformt werden, die ins Gehirn eindringen und dort identische Wirkungen wie die Muttersubstanz auslösen kann (Näheres zu Morphin s. Kap. 4.3.5).

Ausscheidung

Arzneistoffe und ihre Metaboliten können auf unterschiedlichen Wegen aus dem Organismus entfernt werden:

- über die Nieren,
- die Gallenwege (→ Pars descendens des Duodenums),
- die Schleimhäute (Lunge [→ Gase], Magen-Darm-Trakt) sowie
- über die Haut und die Hautanhangsgebilde.

Für nicht gasförmige Stoffe kommt der *renalen* Exkretion, gefolgt von der biliären, die größte Bedeutung zu. Die Ausscheidung über die Haut, mit dem Schweiß oder dem Speichel spielt quantitativ generell keine Rolle. Während der Stillzeit kann der Übertritt von Pharmaka und deren Metaboliten in die *Milch* für den Säugling relevant werden und zu Intoxikationserscheinungen führen.

Niere

In den Primärharn gelangen *hydro- und lipophile* Substanzen gleichermaßen durch **glomeruläre Filtration**. Bei diesem Vorgang, der auch als Ultrafiltration bezeichnet wird, wird Plasmawasser mit den darin gelösten Bestandteilen (bis zu einer Molekülmasse von ca. 70 000 Dalton) *perfusiondruckabhängig* (= druckpassiv) „abgepresst“. Hierfür spielen die Löslichkeitseigenschaften keine Rolle. Gut *lipidlösliche* Verbindungen werden jedoch von der Niere nicht oder nur relativ schlecht ausgeschieden, weil während der Passage durch den proximalen Tubulus eine ständige **Rückresorption** stattfindet. Von solchen Substanzen, die in der Regel eine *hohe* Plasmaproteinbindungsrate aufweisen, gelangt außerdem von vornherein nur eine geringe Menge in das Glomerulusfiltrat, da nur der nicht proteingebundene Anteil den glomerulären Filter passieren kann. Zu einer Dissoziation des Pharmakon-Protein-Komplexes kommt es in den Glomeruluskapillaren nicht, denn bei der Ultrafiltration ändert sich die Konzentration der freien Substanz im Plasma nicht. Bei

Hypoproteinämie ebenso wie bei „*Verdrängung*“ aus der *Plasmaproteinbindung* durch ein zweites Pharmakon steigt dagegen der filtrierte Anteil, die Wirkungsdauer stark eiweißgebundener Pharmaka kann dadurch erheblich verkürzt werden.

Der nach der Ultrafiltration zweite Weg, auf dem Substanzen in den Harn gelangen können, ist die **tubuläre Sekretion**. Hierbei handelt es sich um einen *aktiven* Prozess. Über eigenständige Carriersysteme werden dissoziierte organische *Säuren und Basen* unabhängig voneinander im proximalen Tubulus gegen ein Konzentrationsgefälle ausgeschleust. Die tubuläre Sekretion steigert auf diese Weise die Effizienz der Ausscheidung *hydrophiler* Verbindungen. Säuren und Basen konkurrieren – jeweils nur untereinander – um das betreffende Transportprotein, was zu Arzneimittelinteraktionen führen kann (z. B. wechselseitige Exkretionshemmung bei Penicillinen, Sulfonamiden, Säureantiphlogistika, Sulfonylharnstoffen, Schleifen- und Thiaziddiuretika).

Während die tubuläre Rückresorption ein Prozess mit großer Leistungsfähigkeit ist, ist die Kapazität der Sekretion deutlich geringer. Dieser Unterschied ist für die Behandlung der Gicht mit *Urikosurika* wichtig. Urikosurika, wie z. B. Probenecid, werden ebenso wie die Harnsäure sowohl tubulär rückresorbiert als auch sezerniert. Um die Rückresorption der Harnsäure kompetitiv zu hemmen und damit deren Ausscheidung zu fördern, müssen sie in hoher Dosis zugeführt werden. In geringer Dosis hemmen sie nur die Harnsäuresekretion und führen damit zum entgegengesetzten Effekt, nämlich der Erhöhung der Harnsäurespiegel. Dies gilt ebenfalls für die anderen oben beispielhaft erwähnten Substanzen.

Galle

Die biliär eliminierten Konjugate verlassen den Körper mit den Fäzes. Vor der endgültigen Ausscheidung kann jedoch im Darmlumen der Wirkstoff wieder abgespalten (z. B. durch bakterielle Deglukuronidierung) und dann zumindest teilweise ins Blut rückresorbiert werden („enterohepatischer Kreislauf“).

Lunge

Gas- und dampfförmige Substanzen wie die *Inhalationsanästhetika* (Stickoxydul, Xenon, volatile Anästhetika) werden hauptsächlich in unveränderter Form mit der Atmung ausgeschieden. Nur ein geringer Teil unterliegt – im Gegensatz zu den intravenösen Hypnotika – der Bio-transformation. Da metabolisch-enzymatische Vorgänge aber mehr Zeit benötigen als eine rein pulmonale Elimination, sind die Eliminationszeiten auch der modernen, kurzwirksamen intravenösen Hypnotika immer noch deutlich länger als die der Inhalationsanästhetika.

Magen

Schwach basische Substanzen wie die Opioide liegen in der Extrazellulärflüssigkeit überwiegend in nicht ionisierter Form vor und können deshalb durch die Magenwand in das Magenlumen diffundieren. Im sauren Magensaft dissoziieren sie dann weitestgehend („Ion-trapping“). Erst im Dünndarm nimmt aufgrund des ansteigenden pH-Werts der nicht ionisierte Anteil wieder zu, sodass es hier zu einer partiellen Rückresorption kommen kann („enterogastraler Kreislauf“). Eine klinische Relevanz im Sinne einer „Remorphinisierung“ wird diesem Phänomen aber selbst nach hochdosierter Opioidgabe inzwischen nicht mehr beigemessen.

Darm

In die Fäzes gelangen Verbindungen entweder durch Ausscheidung mit der Galle oder durch Absonderung über die Darmschleimhaut. Eine *direkte* intestinale Ausscheidung von Pharmaka oder deren Metaboliten durch Übertritt vom Blut ins Darmlumen ist jedoch ausgesprochen selten (z.B. Herzglykoside). Finden sich große Mengen eines Arzneistoffs in den Fäzes, so beruht dies nahezu immer auf einer biliären Ausscheidung oder einer unvollständigen Resorption.

Einflussfaktoren

Die Eliminationsvorgänge unterliegen verschiedenen Einflussfaktoren wie

- Lebensalter,
- Leber- und Nierenfunktion sowie
- genetischen Besonderheiten (Enzymdefekte/-mangel).

Lebensalter

Beim **Neu-** und noch stärker beim **Frühgeborenen** sind Leber- und Nierenfunktion nur unzureichend ausgebildet, sodass die Elimination von Pharmaka im Vergleich zum Erwachsenen verzögert ist. Es fehlt noch an der Enzymausstattung der Leber, die renaltubuläre Rückresorption und Sekretion sind mangelhaft und die glomeruläre Filtration ist mit nur ca. 20% beim Neonatus deutlich geringer als beim Erwachsenen. Verlangsamte Eliminationsprozesse finden sich aber auch im **höheren Lebensalter**. Die Nierenfunktion verringert sich infolge einer progredienten Durchblutungsabnahme vom 20. Lebensjahr an um ca. 1% jedes Jahr. Beim 70-jährigen muss also mit einer (physiologischen) Reduktion der renalen Clearance von etwa 50% gerechnet werden. Außerdem nehmen die tubulären Funktionen im Alter ab. Die Folge ist eine verlangsamte Ausscheidung von überwiegend renal eliminierten Substanzen. Dagegen ist die metabolische Kapazität der Leber (mikrosomale Enzymaktivität) insgesamt weniger betroffen. Hier sind es vor allem die Phase-I-Reaktionen, die beim alten Menschen beeinträchtigt sind,

wohingegen die Phase-II-Konjugationen ziemlich ungestört ablaufen. So bleibt z.B. die Metabolisierung von Oxazepam, das nur durch Glukuronidierung inaktiviert wird, nahezu unverändert, während die Hydroxylierung von Midazolam als oxidative Phase-I-Reaktion stark verlangsamt ist.

Enzyminduktion

Zahlreiche Pharmaka, insbesondere solche mit *guter Lipidlöslichkeit, längerer Verweildauer* in der Leber und *hohem Dosisbedarf*, können biotransformierende Enzyme „induzieren“, d. h. deren Synthese und damit deren Aktivität steigern. Auf diese Weise beschleunigen Pharmaka nicht nur ihren eigenen Abbau, sondern auch den anderer Substanzen, soweit diese durch die gleichen Enzyme metabolisiert werden. Die Induktion betrifft die Enzyme des **Cytochrom-P450-Monooxygenasensystems** sowie die beteiligten Transportproteine. Damit verbunden ist eine Proliferation des endoplasmatischen Retikulums in der Leber. Die Aktivitätssteigerung ist relativ unspezifisch, denn es wird in der Regel nicht nur dasjenige Enzym induziert, das für den Abbau des Induktors verantwortlich ist, sondern eine ganze CYP-Familie. Zu einer messbaren Steigerung kommt es meist erst nach 2–3 Tagen, der Höhepunkt wird bei weiterer Zufuhr des Induktors in der Regel nach 3–5 Tagen erreicht. Umgekehrt wird nach dessen Absetzen das Ausgangsniveau der Abbaukapazität entsprechend der (langen) Halbwertszeit der noch vorhandenen Enzyme auch erst wieder nach einigen Tagen erreicht. Als starke Induktoren gelten neben den Barbituraten Antituberkulotika wie Rifampicin und Isoniazid, ferner Phenytoin, Carbamazepin, Steroidhormone und Ethanol. Rifampicin ist der stärkste Induktor von CYP3A4, des wichtigsten Enzyms für den Abbau zur Anästhesie verwendeter Medikamente (s. o.). Die Enzyminduktion kann als biologisch sinnvoller Mechanismus einer *negativen Rückkopplung* verstanden werden. Stoffe, die in hoher Dosis zugeführt werden, können die metabolischen Enzyme an ihre Kapazitätsgrenze führen, sodass der Organismus reaktiv die Enzymaktivität steigert.

Für die Praxis

1. Die Zufuhr eines Enzyminduktors führt nach wenigen Tagen zur Senkung der Plasmakonzentration des Induktors selbst.
2. Außerdem kann die Plasmakonzentration zahlreicher weiterer Arzneistoffe (z. B. Kontrazeptiva) und körpereigener Wirkstoffe (z. B. Cortisol) unter den therapeutisch erforderlichen Grenzwert bzw. den Normalwert abfallen.
3. Wenn die Dosis eines 2. Pharmakons zur Kompensation einer enzyminduzierten Wirkungsabschwächung erhöht wurde, kann dessen Plasmakonzentration nach Absetzen des Induktors bei Nichtreduktion der Dosis

unter Umständen in einen kritischen Bereich ansteigen (z. B. orale Antikoagulantien).

4. Durch eine Induktion von Cytochrom-P450-Monooxygenasen können vermehrt toxische Zwischenprodukte entstehen, die, wenn sie nicht ausreichend durch andere Enzymsysteme inaktiviert werden, zu Zellschädigungen führen (z. B. verstärkte Hepatotoxizität von Paracetamol bei Alkoholikern; s. Kap. 4.4.3).

Enzyminhibition

Umgekehrt zur Enzyminduktion können Pharmaka auch Metabolisierungsvorgänge hemmen. Indem sie die Aktivität abbauender Enzyme vermindern, verlängern sie nicht nur ihre eigene Wirkungsdauer, sondern auch die anderer Substanzen. Eine Enzyminhibition durch Arzneistoffe kann auf verschiedene Art entstehen:

- durch verminderte Synthese oder verstärkten Abbau des Enzyms,
- durch Konkurrenz mehrerer Pharmaka um die Bindungsstelle am aktiven Zentrum des Enzyms („Enzymkonkurrenz“ oder „Enzymblockade“) oder
- durch eine Reaktion mit Strukturbestandteilen des Enzyms (→ nicht kompetitive, zum Teil auch irreversible Hemmung).

Die größte Bedeutung hierbei haben die „**Verdrängungseffekte**“ (Einzelheiten s. Kap. 1.4.3). Sie können sich – übrigens im Gegensatz zur Enzyminduktion – schon *kurzfristig*, d. h. innerhalb von Minuten bis Stunden, nach der gleichzeitigen Gabe zweier (oder mehrerer) Pharmaka manifestieren („Erstdosisseffekte“) und unter Umständen zu einer deutlichen Wirkungsverstärkung und -verlängerung bei den beteiligten Substanzen führen.

Nierenausscheidung

Das Ausmaß der renalen Ausscheidung von Säuren und Basen ist *pH-abhängig*. So werden schwache Säuren bei Erhöhung, schwache Basen bei Erniedrigung des Urin-pH-Werts stärker ausgeschieden, da unter diesen Bedingungen jeweils ihre ionisierten Anteile zunehmen. Diese Gegebenheiten lassen sich bei der Behandlung von Intoxikationen zur Ausscheidungsverbesserung nutzen (Alkalisierung oder Azidifizierung des Urins).

Beispiel

Urinalkalisierung mit NaHCO_3 bei Intoxikation mit Barbituraten oder Salizylaten.

Genetische Faktoren

Genetische Polymorphismen oder Varianten sorgen dafür, dass die Expression insbesondere der CYP-Enzyme interindividuell sehr stark variieren kann. Das Spektrum reicht von einer Verminderung der Aktivität einzelner Enzyme bis zu deren völligem Fehlen; gelegentlich kommt auch eine Steigerung der Enzymaktivität vor. Die Funktion eines Enzyms kann zum Teil von anderen übernommen werden. In den Fällen aber, in denen ein Enzym überhaupt nicht angelegt ist („homozygote Mutation“), läuft die Metabolisierung bestimmter Substanzen erheblich verzögert ab. Die Träger solcher homozygoten Defekte nennt man „*Langsam-Metabolisierer*“. Bei ihnen wird die Wirkung von Medikamenten, die zu ihrem Abbau das betreffende Enzym benötigen, verlängert und bei wiederholter Gabe einer nicht angepassten Dosis verstärkt, was naturgemäß auch die Nebenwirkungsrate erhöht. Auf der anderen Seite kommt bei Arzneimitteln, die Prodrugs sind und im Körper in ihre wirksame Form überführt werden müssen, eine Wirkung erst gar nicht zustande, wenn das dazu erforderliche Enzym fehlt. Ein Ausbleiben des therapeutischen Effekts bei Medikamenten jedoch, die keine Prodrugs sind, die also in ihrer aktiven Form zugeführt werden, kann auf einer übersteigerten Enzymaktivität beruhen. Die dem zugrunde liegende Mutation des oder der Steuergene bezeichnet man als Genamplifikation.

1.3.6 Grundlegende pharmakokinetische Berechnungen

Die Pharmakokinetik wäre ganz leicht zu verstehen – wäre Blut eine ideale Flüssigkeit, in der sich hydro- und lipophile Arzneistoffe gleich gut lösen, gäbe es keine Eiweiße, an die sich Pharmaka binden, wären die einzelnen Flüssigkeitsräume durch Membranen getrennt, die die gelösten Substanzen frei passieren ließen, bestünden keine pH-Differenzen zwischen den Kompartimenten; und wenn dann auch noch die Elimination erst nach abgeschlossener Verteilung begänne und nicht etwa schon parallel – dann würde sich eine Substanz nach dem Eindringen in den Blutkreislauf homogen im Organismus verteilen und ihre Konzentration wäre in allen Kompartimenten schon nach kurzer Zeit gleich. Die *Konzentration* c ließe sich aus der verabreichten *Dosis* D und dem *Volumen* V , in dem sie sich verteilt, nach der einfachen Beziehung berechnen:

$$c = D/V \quad (1.6)$$

So oder so ähnlich würde man es sich als Anästhesist – die Verfasser bereitwillig eingeschlossen – nur allzu gern wünschen, wenn man mit der Pharmakokinetik konfrontiert wird. Und dennoch: Für ein Grundverständnis der pharmakokinetischen Abläufe und Zusammenhänge reichen wenige grundlegende Parameter aus.

Während wir uns bisher mehr deskriptiv mit den kinetischen Vorgängen beschäftigt haben, werden wir uns nun der Quantifizierung dieser Abläufe, d. h. der **analytischen Pharmakokinetik**, zuwenden. Sie dient der Ermittlung individuell wirkungsangepasster Dosen von Medikamenten und der Abschätzung der Dauer der hervorgerufenen Wirkungen. Das Problem dabei ist, dass für die Wirkung der Verlauf der Konzentration eines Arzneistoffs an seinem Wirkort entscheidend ist, dieser aber für Messungen nicht direkt zugänglich ist und die sich hier ergebende Konzentration von diversen Faktoren abhängt, wie

- Resorptionsquote,
- First-Pass-Effekt bzw. präsystemische Elimination,
- Organ- bzw. Gewebedurchblutung in Relation zum Herzzeitvolumen,
- Substanzkonzentration im arteriellen Blut,
- Ionisationsgrad der Substanz,
- Bindung an Plasma- und Gewebeproteine,
- Vorhandensein spezifischer und unspezifischer Bindungsstellen im Gewebe sowie
- Aktivität biotransformierender Enzymsysteme.

Für (klinische) Konzentrationsbestimmungen stehen lediglich Blut bzw. Plasma, Urin sowie evtl. Fäzes und Liquor zur Verfügung. Um trotzdem die Konzentration am Wirkort abschätzen zu können, wurden pharmakokinetische Modelle entwickelt. Sie gehen davon aus, dass die am Wirkort entstehenden Substanzkonzentrationen Folge der Plasmakonzentrationen sind und jene daher auf einfache Weise mit dem Plasmaspiegelverlauf korreliert werden können. Hierzu müssen folgende globale kinetische Größen eines Arzneistoffs bekannt sein, gemessen oder berechnet werden:

- Bioverfügbarkeit,
- Verteilungsvolumen,
- (Plasma-)Clearance und
- Plasmahalbwertszeit.

Merke

Eine zentrale Rolle für pharmakokinetische Analysen spielt die leicht zugängliche **Plasmakonzentration** (= Plasmaspiegel) eines Pharmakons.



Blutentnahmen und Konzentrations-Zeit-Kurve

Zur möglichst exakten Aufstellung pharmakokinetischer Substanzprofile aus dem Plasmaspiegelverlauf werden **arterielle** Blutproben benötigt, denn nur arterielles Blut enthält die für die systemische Verteilung repräsentative Substanzkonzentration. Außerdem ist es überaus wichtig – insbesondere während der initialen Phase –, dass die Blutentnahmen in **kurzen** Abständen aufeinanderfolgen. Wenn man die gemessenen Konzentrationen dann gra-

fisch gegen die Zeit aufträgt, ergibt sich eine typische Konzentrations-Zeit-Kurve (► Abb. 1.19a, b).

Grundbegriffe

Bioverfügbarkeit

Die Bioverfügbarkeit f ist ein Maß für den Anteil eines in einer bestimmten Dosis verabreichten Pharmakons, der in den systemischen Blutkreislauf gelangt und für die weitere Verteilung im Organismus zur Verfügung steht. Die Plasmakonzentration eines Pharmakons hängt somit von der systemisch verfügbaren Menge bzw. Dosis ab:

$$\text{Systemisch verfügbare Dosis } D_{\text{sys}} = \text{verabreichte Dosis } D_{\text{appl}} \times f \times 100 [\%] \quad (1.7)$$

Die systemisch verfügbare Dosis ist nur bei 100%iger Bioverfügbarkeit mit der verabreichten Dosis identisch, ein Wert, der in praxi allerdings kaum zu erreichen ist, nicht einmal bei intravenöser Applikation.

Die Bioverfügbarkeit lässt sich wie folgt berechnen:

$$f = D_{\text{sys}}/D_{\text{appl}} \quad (1.8)$$

Hiervon ist D_{appl} bekannt, D_{sys} kann jedoch weder gemessen noch annähernd exakt errechnet werden. Man behilft sich deshalb so: Die Bioverfügbarkeit bei **intravenöser** Injektion wird definitionsgemäß gleich 100% gesetzt (vgl. hierzu Kap. 1.3.3). Hiermit wird zwar die präsystemische „Elimination“ über die Lunge außer Acht gelassen, diese spielt aber in den meisten Fällen quantitativ keine oder keine wesentliche Rolle, denn eine Substanz, die im Lungengewebe vorübergehend gebunden wird, wird im Verlauf ja wieder in die Zirkulation freigesetzt und ist damit grundsätzlich doch systemisch verfügbar. Nur der meist geringe wirklich pulmonal metabolisierte Anteil entzieht sich dieser Betrachtung. Im nächsten Schritt wird die Plasmakonzentration der Substanz zu unterschiedlichen Zeitpunkten gemessen und der Konzentrationsverlauf grafisch dargestellt (► Abb. 1.19a, b). Die **Fläche** unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (hier gleich Plasmaspiegelkurve) reflektiert die im Organismus bioverfügbare Substanzmenge. Sie wird gemeinhin mit der Abkürzung **AUC** („area under the curve“) bezeichnet und kann durch das Flächenintegral oder ein Näherungsverfahren berechnet werden, worauf jedoch nicht weiter eingegangen werden soll. Vergleicht man nun die Plasmaspiegelkurven, die sich einmal bei intravenöser und einmal bei anderer (am häufigsten oraler) Applikation der gleichen Substanz ergeben, so kann man aus dem Verhältnis der ermittelten Flächen die sog. **absolute** Bioverfügbarkeit berechnen:

$$f_{\text{abs}} = \text{AUC}_x/\text{AUC}_{\text{i.v.}} \quad (1.9)$$

AUC_x = Fläche bei beliebiger Applikation

$\text{AUC}_{\text{i.v.}}$ = Fläche bei intravenöser Applikation

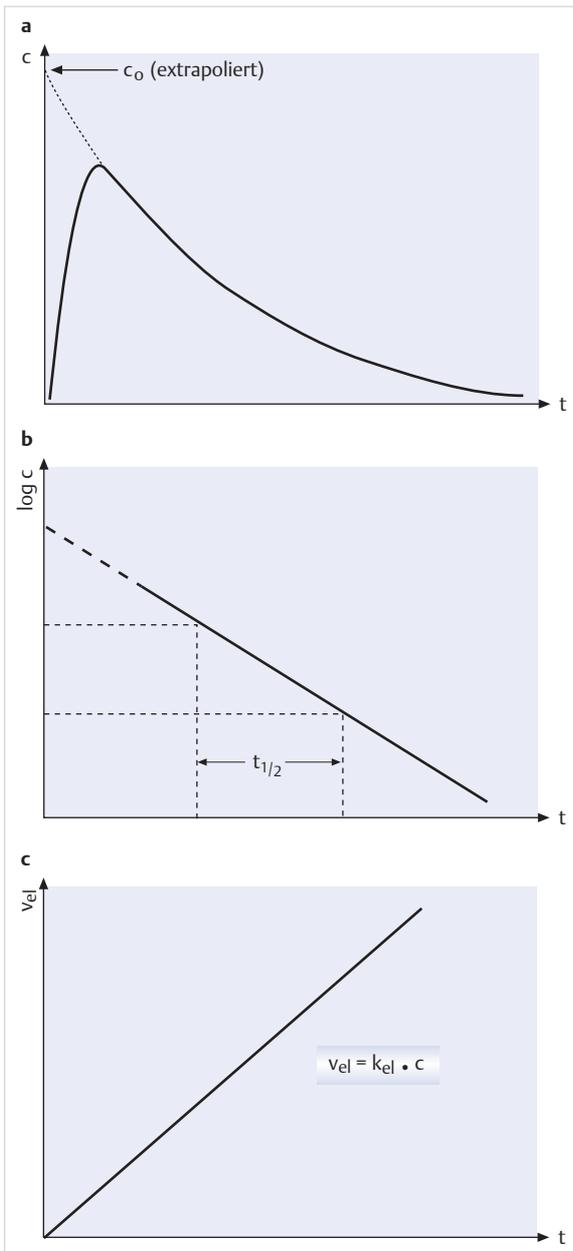


Abb. 1.19 Idealisierte Konzentrations-Zeit-Kurve für einen Arzneistoff im Plasma nach intravenöser Bolusinjektion (Kinetik 1. Ordnung, 1-Kompartiment-Modell).

- a Darstellung im linearen Maßstab.
- b Darstellung im halblogarithmischen Maßstab.
- c Graph der Ableitungsfunktion für die Geschwindigkeit des Konzentrationsabfalls.

Die intravenöse Applikation dient also immer als Referenz für die Ermittlung der Bioverfügbarkeit einer oder mehrerer Darreichungsformen einer Substanz.

Wenn keine Darreichungsform des Arzneistoffs für die intravenöse Applikation zur Verfügung steht, kann die sog. *relative* Bioverfügbarkeit (f_{rel}) bestimmt werden.

Hierbei dient die Plasmaspiegelkurve eines Standardpräparats als Referenz für diejenige des zu untersuchenden Präparats.

Merke

Die **Bioverfügbarkeit** ist ein Maß für die Menge einer Substanz, die den systemischen Blutkreislauf erreicht. Sie beschreibt das Verhältnis von systemisch verfügbarer zu applizierter Menge.

Verteilungsvolumen

Das „Verteilungsvolumen“ ist sicher ein Begriff, der immer wieder Anlass zur Verwirrung gibt. Er bezeichnet zunächst einmal nur die Größe des Raums, in dem sich eine Substanz verteilt. Das Verteilungsvolumen *im pharmakokinetischen Sinne* hängt jedoch nicht nur von der Größe der realen Verteilungsräume eines Pharmakons im Organismus ab, sondern wird von weiteren Faktoren, vor allem dem Ausmaß der Bindung eines Pharmakons an Plasma- und Gewebestrukturen, beeinflusst. In den meisten Fällen entspricht das pharmakokinetische Verteilungsvolumen daher auch nicht einem anatomischen oder physiologischen Verteilungsraum; es beschreibt lediglich einen „gedachten“ Verteilungsraum. Zur Kennzeichnung dieses Aspekts sind Begriffe wie „scheinbares“, „inapparentes“, „virtuelles“, „imaginäres“ oder „fiktives“ Verteilungsvolumen geprägt worden. Sie sollten in diesem Zusammenhang bevorzugt werden, um zu verdeutlichen, dass es sich eben nicht um das reale Verteilungsvolumen handelt.

Das *inapparente* Verteilungs- oder Distributionsvolumen (V_d) ist eine rein rechnerische Größe. Sie gibt an, in welchem Volumen sich eine Pharmakondosis verteilen müsste, wenn idealerweise überall dieselbe Konzentration wie im Plasma herrschte (wir werden noch sehen, dass dieses rechnerische Konstrukt praktisch sinnvoll ist). Diese Modellsimulation ließe auch den Begriff „ideales Verteilungsvolumen“ prägen, der aber nicht gebräuchlich ist.

Streng genommen handelt es sich bei dem Verteilungsvolumen nur um einen Umrechnungs- oder Proportionalitätsfaktor zwischen der im Organismus vorhandenen Dosis eines Pharmakons und dessen Plasmakonzentration.

Bei der Berechnung des inapparenten Verteilungsvolumens wird demnach unterstellt, dass sich der gesamte Organismus wie ein *einzig*er Verteilungsraum verhält, der die gleichen Eigenschaften wie das Blutplasma hat (\rightarrow 1-Kompartiment-Modell; s. Kap. 1.3.8). Durch Umstellung von Gleichung (1.6) ergibt sich:

$$V_{d0} = D/c_0 \quad [\text{ml oder l}] \quad (1.10)$$

Die Anfangskonzentration c_0 bezeichnet hierbei die Plasmakonzentration, die sich ergäbe, wenn sich die Substanz

(nach einer intravenösen Bolusinjektion) sofort homogen im Gesamtorganismus verteilt. Sie lässt sich durch Rückextrapolation der jeweiligen Konzentrations-Zeit-Kurve auf den Zeitpunkt t_0 ermitteln (► Abb. 1.19a, b). Das für diesen Zeitpunkt errechnete Verteilungsvolumen wird daher auch *initiales* Verteilungsvolumen (V_{d0}) genannt.

Als rechnerische Größe kann das inapparente Verteilungsvolumen das Gesamtvolumen des Körpers zum Teil erheblich übersteigen, was darauf hinweist, dass die Substanz in bestimmten Geweben angereichert wird. Dies trifft auf die meisten *lipophilen* Arzneistoffe zu, zu denen auch die intravenösen Hypnotika, die Opioide und die Lokalanästhetika gehören. Sie sammeln sich bevorzugt in der Skelettmuskulatur und im Fettgewebe an.

Beispiel

Von einer *hydrophilen* Substanz werden 10 mg in 10 ml Wasser aufgelöst. Rechnerisches und reales Verteilungsvolumen betragen somit 10 ml, und es ergibt sich eine Konzentration von 1 mg/ml. Verwendet man als Lösungsmittel nun 5 ml Wasser und 5 ml Chloroform, das schwerer ist als Wasser und sich mit diesem nicht mischt, und gibt 10 mg einer *lipophilen* Substanz hinzu, so verteilt sich der größere Teil dieser Substanz in der Chloroformphase. In Analogie zur Plasmaspiegelbestimmung wird auch in diesem Fall die Konzentration in der erreichbaren oberen, d. h. wässrigen Phase gemessen. Sie könnte dann hier z. B. nur $1 \text{ mg}/5 \text{ ml} = 0,2 \text{ mg/ml}$ betragen. Bei der Berechnung des Verteilungsvolumens V_{d0} nach Gleichung (1.10) würde ein *virtuelles* Volumen von 50 ml resultieren, das folglich wesentlich größer wäre als die eigentliche Lösungsmittelmenge.

Ein großes, das Körpergewicht weit übersteigendes inapparentes Verteilungsvolumen weist zwar auf eine Substanzanreicherung in den Organen hin, das lässt aber noch keine Aussage darüber zu, welche Organe es sind, und auch nicht, wie schnell oder langsam dieser Prozess vorstättengeht.

Die gängige Methode zur Berechnung des initialen Verteilungsvolumens ist, was die theoretische Vorstellung einer hypothetischen Anfangskonzentration c_0 und die Ableitung dieser Konzentration aus der Rückextrapolation einer Regressionsgeraden angeht, mit erheblichen Ungenauigkeiten verbunden. Die für c_0 ermittelten Werte sind nämlich abhängig von der Injektionsgeschwindigkeit, dem Injektionsort, den Zeitpunkten der Blutentnahme, interindividuellen Unterschieden im Herzzeitvolumen und dem Durchblutungsanteil der Organe. Hierauf beruhen die mitunter stark streuenden Ergebnisse für V_{d0} , die in der Literatur für ein und dieselbe Substanz zu finden sind. Ein brauchbarer Schätzwert für dieses virtuelle Volumen ließe sich dagegen, engmaschige (arterielle)

Blutentnahmen vorausgesetzt, durch Bestimmung der Fläche unter der initialen Konzentrationswelle erhalten.

Merke



Das **inapparente Verteilungsvolumen** ist ein pharmakokinetisches Maß für die fiktive Verteilung einer Substanz in einem homogenen wässrigen (plasmaähnlichen) Flüssigkeitsraum.

Verteilungsvolumen im Steady State

Bei Pharmaka, die *kontinuierlich* intravenös zugeführt werden, findet sich oft die Angabe eines (inapparenten) Verteilungsvolumens im Steady State (V_{dss}). Hiermit soll das Verteilungsvolumen zu dem Zeitpunkt gekennzeichnet werden, an dem sich Pharmakonausscheidung und zugeführte Menge im Gleichgewicht befinden (Einzelheiten s. Kap. 1.3.8).

Plasmaclearance

Unter der Plasmaclearance oder kurz Clearance (Cl) einer Substanz versteht man das Plasmavolumen, das rechnerisch pro Zeiteinheit vom Wirkstoff völlig „befreit“ wird. Insofern ist sie analog der Kreatininclearance definiert. Die Plasmaclearance darf jedoch nicht einfach mit der Ausscheidung und schon gar nicht nur mit derjenigen über die Nieren gleichgesetzt werden. Sie charakterisiert vielmehr die *gesamte* Leistung der Elimination. Um diese Tatsache zu verdeutlichen, werden oft auch Begriffe wie „totale Clearance“ (C_{tot}) oder „Gesamtkörper-Clearance“ verwendet: Plasmaclearance = totale Clearance = Summe aller an der Elimination beteiligten Vorgänge.

Die (totale) Clearance setzt sich aus den einzelnen organbezogenen Eliminationsprozessen zusammen. Hierbei spielen die renale und hepatische Clearance für gelöste partikuläre Substanzen sowie die pulmonale Clearance für gasförmige Verbindungen die größte Rolle. Im Allgemeinen wird nur zwischen der *renalen* Clearance (Cl_{ren}), die einer Berechnung aufgrund der einfachen Messbarkeit der Urinproduktion leicht zugänglich ist, und der *extrarenalen* ($Cl_{extraren}$) unterschieden. Ihrer beider Summe entspricht der **totalen Clearance**:

$$Cl_{tot} = Cl_{ren} + Cl_{extraren} \quad (1.11)$$

Da die im Urin ausgeschiedene Substanzmenge der aus dem Plasma eliminierten Menge entspricht, kann die **renale Clearance** einer Substanz wie folgt berechnet werden:

$$Cl_{ren} = c_U \times V_U / c_P \quad [\text{ml}/\text{min}] \quad (1.12)$$

c_U = Substanzkonzentration im Urin

V_U = Urinvolumen/min

c_P = Substanzkonzentration im Plasma