

Michael Uhrig

PharmaSkript

Relevantes Wissen schnell erfasst

Für Medizinstudierende, Physician Assistants und
Auszubildende in medizinischen Berufen



Leseprobe

Inhaltsverzeichnis

| | | | | | |
|----------|---|-----------|----------|--|-----------|
| 1 | Pharmakokinetik und Pharmakodynamik . . . | 1 | 3.3.1 | Besonderheiten der H1- und H2-Rezeptoren | 51 |
| 1.1 | Wirkung des Organismus auf das Pharmakon . . | 1 | 3.3.2 | Antihistaminika bei allergischen Reaktionen | 52 |
| 1.2 | Invasion | 1 | 3.3.3 | Antihistaminika zur Behandlung von | |
| 1.2.1 | Liberation | 1 | | Schlafstörungen | 55 |
| 1.2.2 | Elimination | 3 | 3.3.4 | Weitere Antihistaminika | 57 |
| 1.2.3 | Wichtige Begriffe der Pharmakokinetik | 6 | | | |
| 1.3 | Wirkung des Pharmakons auf den Organismus . | 6 | 4 | Pharmaka zur Beeinflussung des | |
| 1.3.1 | Pharmakologische Angriffspunkte von | | | Gastrointestinaltrakts und Antiemetika . . . | 58 |
| | Wirkstoffen | 7 | 4.1 | Protonenpumpenhemmer und | |
| 1.3.2 | Pharmakologische Rezeptorbindung von | | | H2-Antihistaminika | 58 |
| | Wirkstoffen | 7 | 4.1.1 | Magensäureproduktion und -regulation. | 58 |
| 1.3.3 | Konzentrations-Wirkungs-Beziehung | 9 | 4.1.2 | Indikationen und Pathologien | 58 |
| 1.3.4 | Therapeutische Breite | 10 | 4.1.3 | H2-Rezeptor-Antagonisten | 60 |
| | | | 4.2 | Antiemetika | 61 |
| 2 | Pharmaka mit Wirkung auf Parasympathikus | | 4.2.1 | Brechreflex und Brechzentrum | 61 |
| | und Sympathikus | 11 | 4.2.2 | Behandlung von Übelkeit und Erbrechen | 61 |
| 2.1 | Funktionen und Wirkmechanismen des | | 5 | Diuretika | 66 |
| | vegetativen Nervensystems | 11 | 5.1 | Angriffspunkte und Funktionsweise der | |
| 2.1.1 | Freisetzung der monoaminergen | | | Diuretika | 66 |
| | Neurotransmitter | 11 | 5.2 | Osmodiuretika | 66 |
| 2.1.2 | Adrenerge Rezeptoren | 11 | 5.3 | Saluretika | 67 |
| 2.1.3 | Muskarinische Acetylcholinrezeptoren | 14 | 5.3.1 | Schleifendiuretika: Furosemid, Torasemid. | 67 |
| 2.1.4 | Nikotinerge Acetylcholinrezeptoren | 15 | 5.3.2 | Thiaziddiuretika: Hydrochlorothiazid | 68 |
| 2.2 | Pharmaka mit Wirkung auf den | | 5.3.3 | Kaliumsparende Diuretika: Triamteren und | |
| | Parasympathikus | 16 | | Amilorid | 69 |
| 2.2.1 | Parasympathomimetika | 16 | 5.3.4 | Mineralokortikoid-Antagonisten | 71 |
| 2.2.2 | Parasympatholytika | 18 | | | |
| 2.3 | Pharmaka mit Wirkung auf den Sympathikus . . | 21 | 6 | Pharmaka mit Wirkung auf das | |
| 2.3.1 | Direkte Sympathomimetika | 21 | | kardiovaskuläre System | 73 |
| 2.3.2 | Indirektes Sympathomimetikum: Methylphenidat . | 25 | 6.1 | Renin-Angiotensin-Aldosteron-System | 73 |
| 2.3.3 | Inhalative β -Sympathomimetika | 26 | 6.1.1 | Kaskade und Ablauf des RAAS | 73 |
| | | | 6.1.2 | Pharmakologische Beeinflussung des RAAS | 74 |
| 3 | Pharmaka zur Immunmodulation und | | 6.2 | Antiarrhythmika | 78 |
| | bei entzündlichen Erkrankungen | 28 | 6.2.1 | Ablauf der kardialen Aktionspotenziale | 78 |
| 3.1 | Immunsuppressiva | 28 | 6.2.2 | Antiarrhythmika | 78 |
| 3.1.1 | Adaptive Immunreaktion | 28 | 6.2.3 | Klasse-I-Antiarrhythmika – Natriumkanalblocker . | 79 |
| 3.1.2 | Interaktion zwischen T-Zelle und | | 6.2.4 | Klasse-II-Antiarrhythmika – β -Rezeptor- | |
| | antigenpräsentierender Zelle | 28 | | Antagonisten (Betablocker) | 83 |
| 3.1.3 | Hemmung der IL-2 Produktion. | 30 | 6.2.5 | Klasse-III-Antiarrhythmika – Kaliumkanalblocker: | |
| 3.1.4 | Unterdrückung der T-Zell-Proliferation | 32 | | Amiodaron | 85 |
| 3.1.5 | Unterdrückung der T-Zell-Proliferation und | | 6.2.6 | Klasse-IV-Antiarrhythmika – Kalziumkanalblocker: | |
| | Interleukin-Produktion. | 32 | | Verapamil | 87 |
| 3.1.6 | Unterdrückung des zweiten Signals | 35 | 6.2.7 | Spezielle Antiarrhythmika – Funny-Channel-Blocker: | |
| 3.2 | Biologika | 36 | | Ivabradin | 88 |
| 3.2.1 | Nomenklatur der monoklonalen Antikörper | 37 | 6.2.8 | Spezielle Antiarrhythmika: Adenosin | 88 |
| 3.2.2 | Spezielle Biologika: Monoklonale Antikörper | 37 | 6.2.9 | Herzglykoside: Digoxin, Digitoxin. | 90 |
| 3.3 | Antihistaminika | 51 | | | |

| | | | | | |
|------------|---|------------|-------------|---|------------|
| 6.3 | Gefäßwirksame Wirkstoffe | 92 | 10 | Pharmaka mit Einfluss auf hormonelle Systeme und den Metabolismus | 161 |
| 6.3.1 | NO/cGMP-Signalweg | 92 | 10.1 | Therapie von Schilddrüsenerkrankungen | 161 |
| 6.3.2 | α_1 -Rezeptor-Antagonist (α_1 -Blocker): Urapidil | 94 | 10.1.1 | Regulation der Schilddrüsenfunktion | 161 |
| 6.3.3 | α -Methyldopa | 95 | 10.1.2 | Produktion von Schilddrüsenhormonen | 161 |
| 6.3.4 | Clonidin | 95 | 10.1.3 | Wirkung der Schilddrüsenhormone | 161 |
| 6.3.5 | Kalziumkanalantagonisten | 97 | 10.1.4 | Schilddrüsenerkrankungen | 161 |
| 6.3.6 | Akrinor® | 100 | 10.2 | Sexualhormone | 167 |
| 7 | Antinfektiva | 101 | 10.2.1 | Angriffspunkte im männlichen Hormonhaushalt | 169 |
| 7.1 | Antibiotika | 101 | 10.2.2 | Angriffspunkte im weiblichen Hormonhaushalt | 171 |
| 7.1.1 | Charakteristika | 101 | 10.2.3 | Der weibliche Zyklus und die hormonelle Kontrazeption | 172 |
| 7.1.2 | β -Laktam-Antibiotika | 103 | 10.2.4 | Unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Kontraindikationen der Kontrazeptiva | 174 |
| 7.1.3 | Glykopeptid: Vancomycin | 110 | 10.3 | Kortison | 175 |
| 7.1.4 | Fosfomycin | 112 | 10.3.1 | Indikationen | 177 |
| 7.1.5 | Translationshemmer | 112 | 10.3.2 | Nebenwirkungen | 177 |
| 7.1.6 | Transkriptionshemmer: Rifampicin und Rifabutin | 118 | 10.3.3 | Wirkstärken der Wirkstoffe | 178 |
| 7.1.7 | Gyrasehemmer | 119 | 10.4 | Orale Antidiabetika | 178 |
| 7.1.8 | Radikalbildner: Metronidazol | 121 | 10.4.1 | Metformin | 179 |
| 7.1.9 | Folsäuresynthesehemmer: Cotrimoxazol | 122 | 10.4.2 | Steigerung der glukoseunabhängigen Insulinsekretion | 180 |
| 7.1.10 | Daptomycin | 123 | 10.4.3 | Steigerung der glukoseabhängigen Insulinsekretion | 181 |
| 7.1.11 | Tuberkulostatika | 124 | 10.4.4 | PPAR- γ -Induktoren – Glitazone | 183 |
| 7.2 | Virustatika | 128 | 10.4.5 | α -Glukosidase-Inhibitoren | 184 |
| 7.2.1 | Herpestherapie | 128 | 10.4.6 | SGLT2-Inhibitoren – Gliflozine | 184 |
| 7.2.2 | HIV-Therapie | 130 | 10.5 | Insulin | 186 |
| 7.2.3 | Influenzatherapie | 135 | 10.5.1 | Signalkaskade und Auswirkungen von Insulin | 187 |
| 7.2.4 | HCV-Therapie | 136 | 10.5.2 | Insuline als Therapeutika | 187 |
| 7.3 | Antimykotika | 137 | 11 | Pharmaka mit Wirkung auf das Nervensystem | 190 |
| 8 | Pharmaka mit Wirkung auf die primäre und sekundäre Hämostase | 142 | 11.1 | Benzodiazepine und Z-Substanzen | 190 |
| 8.1 | Hämostase | 142 | 11.1.1 | Benzodiazepine | 190 |
| 8.1.1 | Schritte der primären Hämostase | 142 | 11.1.2 | Flumazenil – Antidot bei Benzodiazepinen | 193 |
| 8.1.2 | Schritte der sekundären Hämostase – Gerinnungskaskade | 143 | 11.1.3 | Z-Substanzen | 194 |
| 8.2 | Thrombozytenaggregationshemmer | 144 | 11.2 | Neuroleptika | 195 |
| 8.3 | Antikoagulanzen | 148 | 11.2.1 | Klassische Neuroleptika | 195 |
| 8.3.1 | Indikationen einer antikoagulatorischen Therapie | 148 | 11.2.2 | Atypische Neuroleptika | 199 |
| 8.3.2 | Pharmakologische Angriffspunkte in der Gerinnungskaskade | 149 | 11.3 | Antidepressiva | 202 |
| 9 | Pharmaka mit Wirkung auf den Lipidstoffwechsel | 155 | 11.3.1 | Wirkmechanismen | 202 |
| 9.1 | Mechanismen und Regulation des Lipidstoffwechsels | 155 | 11.3.2 | Nichtselektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer | 203 |
| 9.2 | Therapie von Störungen im Lipidstoffwechsel | 155 | 11.3.3 | Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer | 206 |
| 9.3 | Statine | 157 | 11.3.4 | Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer | 207 |
| 9.4 | PPAR- α -Rezeptoren | 158 | 11.3.5 | Noradrenalin-Dopamin-Reuptake-Inhibitor | 208 |
| 9.5 | Hemmung des Recyclings von LDL-Rezeptoren | 159 | 11.3.6 | Tetrazyklische Antidepressiva | 208 |
| 9.6 | Hemmung der intestinalen Cholesterinaufnahme: Ezetimib | 160 | 11.3.7 | Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer) | 210 |
| | | | 11.3.8 | Phasenprophylaxe bei bipolaren Störungen: Lithium | 211 |

| | | | | | |
|--------|--|-----|---------|--|-----|
| 11.4 | Antikonvulsiva | 213 | 13.1.4 | Nebenwirkungen einer zytostatischen Therapie . . | 258 |
| 11.4.1 | Angriffspunkte und Funktionsweise von Antikonvulsiva | 213 | 13.2 | Grundbegriffe der Tumortherapie | 259 |
| 11.4.2 | Blocker von spannungsabhängigen Natriumkanälen | 213 | 13.2.1 | TNM-Klassifikation und Therapieformen | 259 |
| 11.4.3 | Kalziumkanalmodulatoren | 215 | 13.2.2 | Zytostatika-Schemata | 259 |
| 11.4.4 | GABA-verstärkende Substanz: Vigabatrin | 217 | 13.3 | Mitosehemmstoffe | 260 |
| 11.4.5 | Synaptische Vesikel- und Transmitterfreisetzungsmodulator: Levetiracetam | 218 | 13.4 | Pyrimidinanaloga | 262 |
| 11.4.6 | Multimodal wirkende Antikonvulsiva | 218 | 13.4.1 | 5-Fluoruracil | 262 |
| 11.5 | Anti-Parkinson-Wirkstoffe | 221 | 13.4.2 | Cytidinanaloga | 263 |
| 11.5.1 | Wirkmechanismen | 221 | 13.4.3 | Folsäure-Analoga: Methotrexat | 264 |
| 11.5.2 | Dopamin-Analoga | 221 | 13.5 | Topoisomerase-Hemmer | 265 |
| 11.5.3 | COMT-Inhibitoren | 223 | 13.5.1 | Irinotecan | 266 |
| 11.5.4 | MAO-B-Hemmer | 223 | 13.5.2 | Etoposid | 266 |
| 11.5.5 | NMDA-Antagonist: Amantadin | 224 | 13.5.3 | Doxorubicin | 267 |
| 11.5.6 | D2-Agonist: Pramipexol | 225 | 13.6 | Alkylantien | 268 |
| 11.5.7 | Direkte Parasympatholytika | 225 | 13.6.1 | Cyclophosphamid | 268 |
| 12 | Pharmaka in der Anästhesie und Schmerztherapie | 227 | 13.6.2 | Platinverbindungen: Cisplatin, Carboplatin | 269 |
| 12.1 | Muskelrelaxanzien | 227 | 13.7 | Triazene – Temozolomid | 271 |
| 12.1.1 | Angriffspunkte und Funktionsweise | 227 | 13.8 | Zielgerichtete Tumortherapie | 272 |
| 12.1.2 | Einteilung | 227 | 13.8.1 | Signalwege und zielgerichtete Therapien | 272 |
| 12.1.3 | Depolarisierendes Muskelrelaxans: Succinylcholin | 227 | 13.8.2 | Wirkstoffe und Einsatzgebiete | 274 |
| 12.1.4 | Nichtdepolarisierende Muskelrelaxanzien | 229 | 13.8.3 | Immun-Checkpoint-Inhibitor: Pembrolizumab | 277 |
| 12.2 | Anästhetika | 233 | 13.8.4 | Proteinkinase-Inhibitor: Imatinib | 277 |
| 12.2.1 | Intravenöse Anästhetika | 233 | 14 | Toxikologie | 281 |
| 12.2.2 | Inhalative Anästhetika | 237 | 14.1 | Grundlagen | 281 |
| 12.3 | Analgetika | 239 | 14.1.1 | Toxikokinetik und Toxikodynamik | 281 |
| 12.3.1 | Schmerz und schmerzhemmendes System | 239 | 14.1.2 | Klassifikation von Toxinen | 281 |
| 12.3.2 | Schmerztherapie | 240 | 14.2 | Akute Intoxikationen | 282 |
| 12.3.3 | Nichtopioid-Analgetika | 240 | 14.2.1 | Cholinerges Toxidrom | 282 |
| 12.3.4 | Opioid-Analgetika | 247 | 14.2.2 | Anticholinerges Toxidrom | 283 |
| 12.3.5 | Exkurs: Migräne | 251 | 14.2.3 | Sympathomimetisches Toxidrom | 284 |
| 12.4 | Lokalanästhetika | 251 | 14.2.4 | Opioidintoxikation | 285 |
| 12.4.1 | Einteilung | 252 | 14.2.5 | Serotonerges Toxidrom | 285 |
| 12.4.2 | Wirkungen | 253 | 14.2.6 | Sedativ-hypnotisches Toxidrom | 286 |
| 13 | Zytostatika | 256 | 14.2.7 | Toxine mit Wirkung auf die Atmungskette | 287 |
| 13.1 | Stellenwert und Wirkstoffgruppen | 256 | 14.2.8 | Paracetamol-Intoxikation | 288 |
| 13.1.1 | Einflussnahme auf Zellzyklus | 256 | 14.2.9 | Intoxikation mit Salizylaten | 288 |
| 13.1.2 | Protoonkogene und ihre Funktionen | 256 | 14.2.10 | Akute Intoxikation mit Alkoholen | 289 |
| 13.1.3 | Tumorsuppressorgene und ihre Funktionen | 258 | 14.3 | Therapeutische Prinzipien | 290 |
| | | | | Literatur | 292 |
| | | | | Register | 293 |

1

Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

1.1 Wirkung des Organismus auf das Pharmakon

Pharmakokinetik: Aufnahme, Verteilung, Verstoffwechslung und Ausscheidung von Wirkstoffen.

Um sich die einzelnen Abschnitte der Pharmakokinetik merken zu können, hilft das Akronym **LADME**.

- **Invasion (Anfluten):**
 - Liberation (Freisetzung)
 - Absorption (Aufnahme)
 - Distribution (Verteilung)
- **Elimination:**
 - Metabolisierung (Verstoffwechslung)
 - Exkretion (Ausscheidung)

1.2 Invasion

1.2.1 Liberation

Liberation: Freisetzung des Wirkstoffs aus der verabreichten Arzneiform.

Hier ist insbesondere der Applikationsweg (z. B. i. v., i. m., p. o.) sowie die Galenik (Zusammensetzung und Darreichungsform) eines Wirkstoffs in Form eines Arzneimittels entscheidend (➤ Tab. 1.1).

Tab. 1.1 Beispiel für verschiedene Applikationsformen eines Arzneimittels/Wirkstoffs

| Applikationsform | Erklärung |
|------------------------------|--|
| Peroral (p. o.) | Orale Einnahme eines Arzneimittels/Wirkstoffs |
| Sublingual (s. l.) | Applikation eines Arzneimittels/Wirkstoffs unter die Zunge, die Aufnahme erfolgt über die dort befindliche Schleimhaut |
| Rektal (i. R.) | Applikation eines Arzneimittels/Wirkstoffs in Form von Zäpfchen, die Aufnahme erfolgt über die dort befindliche Schleimhaut |
| Inhalativ (p. i.) | Applikation eines Arzneimittels/Wirkstoffs als inhalatives Aerosol, die Aufnahme erfolgt über die dort befindliche Schleimhaut |
| Subkutan (s. c.) | Applikation eines Arzneimittels/Wirkstoffs subkutan durch die Injektion eines Depots, typische Beispiel ist die lokale Betäubung |
| Intrathekal | Applikation eines Arzneimittels/Wirkstoffs in den Liquor, typische Beispiel ist die Spinalanästhesie |
| Intramuskulär (i. m.) | Applikation eines Arzneimittels/Wirkstoffs in die Muskulatur, der Wirkstoff diffundiert langsam in andere Körperkompartimente ab |
| Intravenös (i. v.) | Applikation eines Arzneimittels/Wirkstoffs in die Vene |
| Transdermal | Applikation eines Arzneimittels/Wirkstoffs in Form von Pflastern über die Haut, der Wirkstoff diffundiert langsam in andere Körperkompartimente ab |

Absorption (Aufnahme)

Absorption (Resorption): Aufnahme des Wirkstoffs in den Körper. Je nach Arzneiform erfolgt die Resorption über die Schleimhäute der verschiedenen Organsysteme (z. B. Magen-Darm-Trakt, Lunge, Haut) in den Blutkreislauf des menschlichen Organismus.

Die Absorption wird unter anderem von der Bioverfügbarkeit eines Wirkstoffs beeinflusst.

$$\text{Bioverfügbarkeit} = \frac{AUC_{\text{extravasal}}}{AUC_{\text{intravasal}}}$$

Bei intravenöser Anwendung liegt eine Bioverfügbarkeit von 100 % vor. Die Bioverfügbarkeit eines Wirkstoffs wird von der Membranpermeabilität des Wirkstoffs beeinflusst. Hier ist zu beachten, dass die Aufnahme eines Wirkstoffs von verschiedenen Faktoren verändert werden kann, wie z. B. der Gewebedurchblutung. Beispielweise nimmt bei Fieber die Hautdurchblutung zu, wodurch bei der Anwendung von transdermalen Pflastern höhere Wirkstoffspiegel verursacht werden können. Anders verhält es sich bei einem **Darmverschluss (Ileus)**. Wirkstoffe werden in den einzelnen Darmabschnitten unterschiedlich stark resorbiert, manche früh und manche eher in späten Dünndarmanteilen. Ein Ileus führt je nach Ausmaß dazu, dass die Magenentleerung verzögert stattfindet. In der Folge vermindern sich die Plasmaspiegel von oral zugeführten Arzneimitteln, da diese nicht resorbiert werden können.

Area under the curve (AUC): Die AUC wird ermittelt, um die Bioverfügbarkeit oral verabreichter Medikamente gegenüber der intravenösen Applikation zu vergleichen. Eine festgelegte Menge des Wirkstoffs wird intravenös verabreicht und der Wirkstoffspiegel von Beginn der Applikation bis zum Abbau des Wirkstoffs gemessen. Nach der intravenösen Applikation liegt der Plasmaspiegel des Wirkstoffs bei 100 % und nimmt dann ab, bis dieser nicht mehr nachweisbar ist. Im Vergleich hierzu kann bei der oralen Einnahme eine langsame Zunahme des Wirkstoffspiegels beobachtet werden. Nach der vollständigen enteralen Aufnahme wird ein Maximum erreicht, welches dann durch den langsamen Abbau wieder sinkt. Hierbei ist zu beachten, dass Wirkstoffe, welche dauerhaft oral eingenommen werden, einen **Steady State** erreichen müssen, um eine adäquate Wirkung zu erzielen (> Abb. 1.1, > Abb. 1.2).

In beiden Fällen entspricht die AUC der verfügbaren Wirkstoffmenge. Das Verhältnis des Integrals der oralen und der intravenösen Kurve ist die Bioverfügbarkeit. Zu beachten ist, dass die Bioverfügbarkeit eines oralen Stoffes nie einen Wert größer als "1" annehmen kann. Außerdem kommt bei enteral verabreichten Medikamenten der First Pass Effekt hinzu, welcher die Verstoffwechslung in der Leber beschreibt. Der **First-Pass-Effekt** hat bei Prodrugs eine besondere Bedeutung, da das Medikament bei der Leberverstoffwechslung in seine systemisch wirksame Form umgewandelt wird.

Die Bioäquivalenz legt fest, dass zwei Arzneimittel mit identischem Wirkstoff sich nur wenig (maximal 20 %) beziehungsweise nicht voneinander unterscheiden dürfen. In Studien wird untersucht, ob sich nach der Einnahme eines Generikums im Vergleich zum Originalpräparat ein identischer Verlauf der Plasmakonzentration einstellt. Erst dann kann das Generikum als bioäquivalent zum Originalpräparat bezeichnet werden.

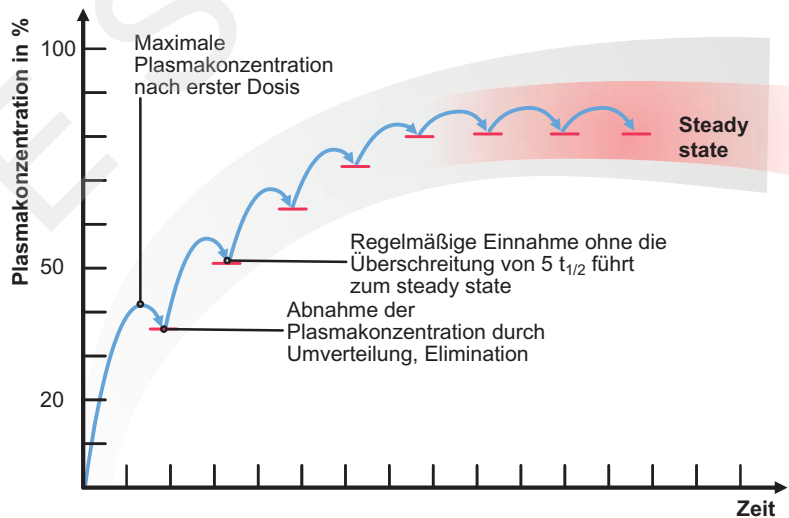


Abb. 1.1 Graphische Darstellung der Akkumulation eines regelmäßig eingenommen Medikament. [M1679]

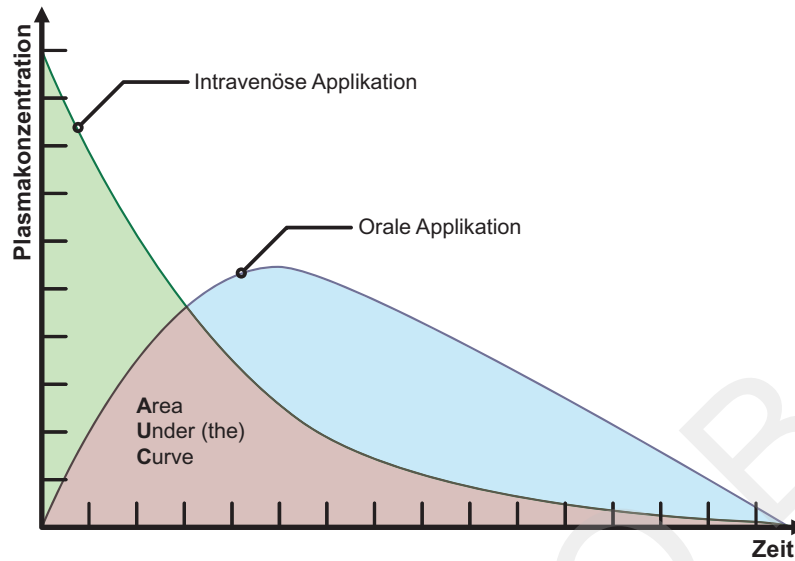


Abb. 1.2 Graphische Darstellung der Verteilung eines Wirkstoffs im Organismus. In diesem Graphen sind zwei Kurven dargestellt. Die grün hinterlegte Kurve stellt die Verteilung eines Wirkstoffs im Organismus nach intravenöser, die blau hinterlegte Kurve nach oraler Applikation dar. Die AUC (Area under the curve) ist dementsprechend je nach Applikationsart unterschiedlich. Der schraffierte Bereich symbolisiert die farbliche Überschneidung beider Kurven und hat pharmakokinetisch keine Bedeutung. [M1679]

Distribution (Verteilung)

Distribution: Auf die Absorption folgende Verteilung des Wirkstoffs im Blut sowie in den Organsystemen. Um an ihren Wirkort zu gelangen, werden Wirkstoffe im Blut sowohl frei als auch an Plasmaproteine (Albumin, α_1 -Glykoprotein) gebunden transportiert.

Um die Verteilung eines Wirkstoffs im Körper beurteilen zu können, wird folgendes Verhältnis verwendet:

- Je höher das **Verteilungsvolumen** (V_d), desto besser ist die Gewebegängigkeit eines Wirkstoffs. Lipophile Stoffe haben im Allgemeinen ein höheres Verteilungsvolumen als hydrophile Stoffe, welche sich stärker im Plasma anreichern.

$$\text{Verteilungsvolumen } (V_d) = \frac{\text{Menge des Wirkstoffs}}{\text{Plasmakonzentration des Wirkstoffs}} \text{ (l/kg)}$$

- Je höher der **Verteilungskoeffizient** (K), desto lipophiler ist der Wirkstoff, was zu einer besseren Gewebegängigkeit führt.

$$\text{Verteilungskoeffizient } (K) = \frac{\text{Konzentration des Wirkstoffs im organischen Lösungsmittel}}{\text{Konzentration des Wirkstoffs in Wasser}}$$

Entscheidend für die Wirksamkeit eines Wirkstoffs ist der ungebundene Anteil im Plasma. Der ungebundene Anteil ist die Menge eines Wirkstoffs, der nicht an **Plasmaproteine** gebunden ist. Hieraus lässt sich schlussfolgern: je höher die Plasmaproteinbindung eines Wirkstoffs ist, desto geringer ist der Anteil des Wirkstoffs, der eine potentielle Wirkung hat.

1.2.2 Elimination

Elimination: Metabolisierung und Exkretion der Ausgangssubstanz.

Bei der Elimination von Stoffen werden zwei verschiedenen Kinetik-Formen unterschieden.

- **Kinetik erster Ordnung:** Je höher die Konzentration, desto höher die Geschwindigkeit der Eliminierungsreaktion (proportionaler Verlauf). Dies trifft für alle Stoffe zu, bei denen genug Enzym vorhanden ist, um den Stoff mit maximaler Geschwindigkeit abzubauen.
- **Kinetik nullter Ordnung:** Die Substrate werden in gleichbleibender Geschwindigkeit metabolisiert, unabhängig von deren Konzentration. Wird die maximale Leistungsfähigkeit des Enzyms unterschritten, kann sich eine Kinetik erster Ordnung ausbilden.

Metabolisierung (Verstoffwechslung)

Die Metabolisierung oder auch Biotransformation wird in drei Phasen (> Abb. 1.3) unterteilt:

- **Phase-I-Reaktion:** Durch Oxidations- und Reduktionsreaktionen des Cytochrom-P450-Systems werden funktionelle Gruppen eingeführt, die das Substrat polarer machen. Darüber hinaus werden Prodrugs in ihre wirksame Form überführt. Polymorphismen im Cytochrom P450 System können Folgen hinsichtlich der Wirkung von Wirkstoffen haben.
- **Phase-II-Reaktion:** Hier wird der Metabolit mit einem körpereigenen Stoff konjugiert. Konjugiert wird v. a. mit Glucuron-, Amino-, Schwefel- oder Essigsäure. Folgen des Metabolismus sind in den meisten Fällen eine Inaktivierung und erleichterte Exkretion. Es können jedoch auch toxische Metabolite entstehen (Ameisensäure- und Formaldehydentstehung bei Methanolintoxikation > 14.2.6).
- **Phase-III-Reaktion:** Die verstoffwechselten Metaboliten werden durch Transportproteine in den Darm oder in das Blut abgegeben. Zu diesen Proteinen zählen z. B. das P-Glykoprotein (P-gp) oder das Multidrug-Resistance-Protein (MRP). An die Phase-III-Reaktion schließt sich die Exkretion an, bei der die verstoffwechselten Anteile des Wirkstoffs über die Galle oder die Niere ausgeschieden werden.

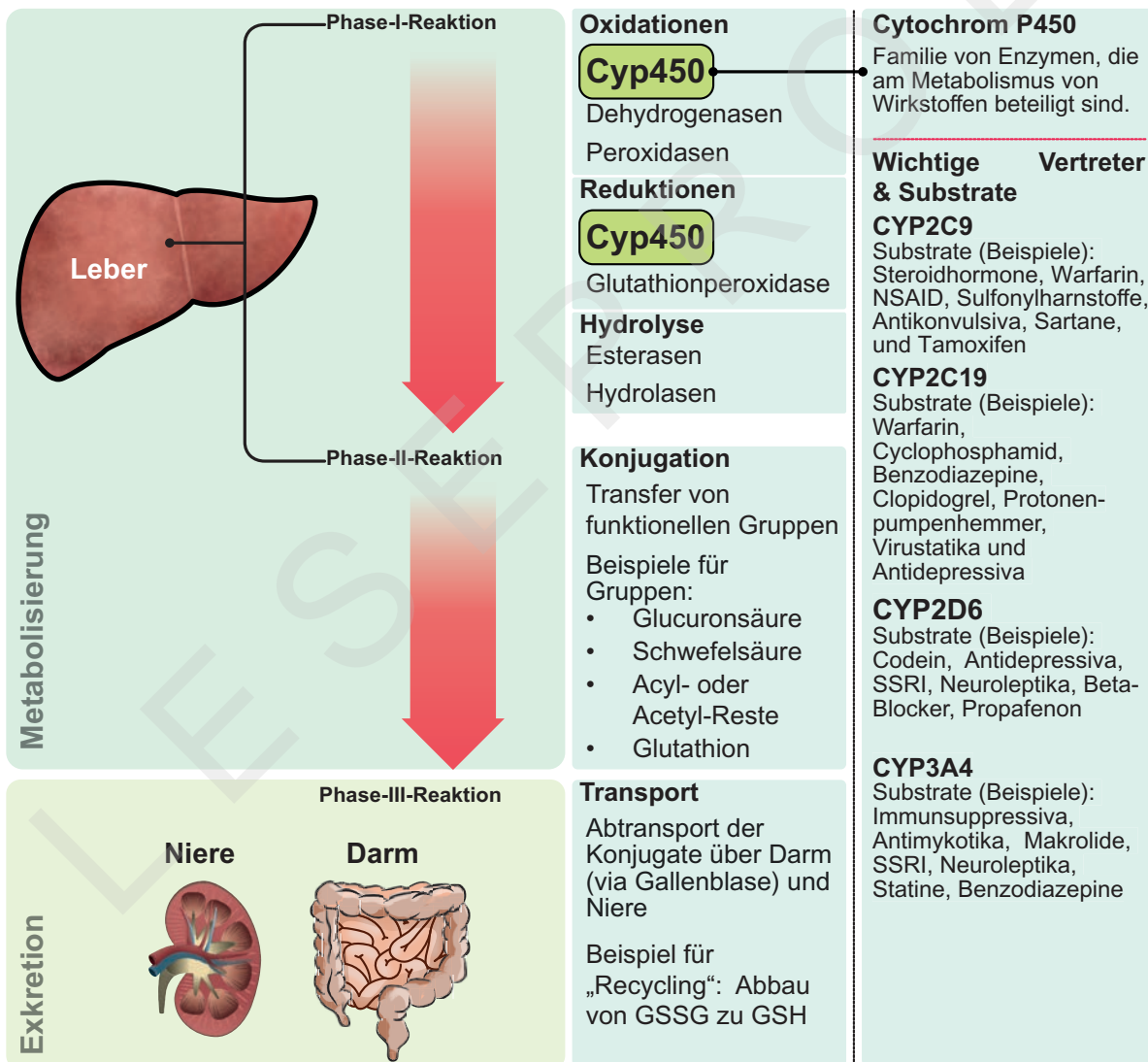


Abb. 1.3 Übersicht von Phase-I- bis Phase-III-Reaktion. Cyp450: Cytochrom P450, GSSG: Glutathiondisulfid (oxidierte Form von Glutathion), GSH: Glutathion (reduzierte Form von Glutathion, „aktives Glutathion“). [M1679]

Exkretion (Ausscheidung)

Die Ausscheidung fertig konjugierter Metabolite erfolgt hauptsächlich über die **Nieren** und den **Harn** sowie über die **Leber**, welche die Stoffe über die Gallenflüssigkeit in den Darm leitet und mit dem **Stuhl** ausscheidet. Zudem können geringe Mengen auch über Lunge (Abatmung) oder die Haut (Schwitzen) abgegeben werden. Außerdem können Stoffe in die Muttermilch übertreten, was zu Vergiftungserscheinungen bei Säuglingen führen kann.

Es können Wirkstoffe unterschieden werden, die entweder als Substrat oder als Prodrug durch **Cyp450 Enzyme** metabolisiert werden. Ist ein Wirkstoff ein Substrat von Cyp450, entstehen unwirksame Metabolite. Grundsätzlich können zwei mögliche Interaktionen der Wirkstoffe mit den Cyp450 System unterschieden werden.

- Ein **Inhibitor** hemmt das **Cyp450 Enzym**, ein Induktor verstärkt deren Wirkung. Die Wirkdauer nimmt zu, wenn der Wirkstoff über dieses Enzym zu einem unwirksamen Metaboliten verstoffwechselt wird.
- Anders verhält es sich mit Stoffen, die über Cyp450 zu ihren **aktiven Metaboliten** umgesetzt werden. So kommt es bei einer Inhibition des Cyp450 Enzyms zu einer verminderten Umsetzung einer Prodrug. Dies führt zu einer geringeren Menge an wirksamen Metaboliten.
- Bei einer **Induktion** eines **Cyp450 Enzyms** verhält es sich gegensätzlich. Ein Induktor bedingt einen gesteigerten Metabolismus über das entsprechende Enzym. So werden Substrate wie Prodrugs schneller abgebaut. Die Wirkdauer dieser Substrate wird verkürzt und die der Prodrugs wird verlängert. Prodrugs können ebenso Substrate der Cyp450 Enzyme sein. Um dies besser zu veranschaulichen, wurden diese in ➤ Abb. 1.4 getrennt dargestellt.

Die Gene der Cyp450-Enzyme können Mutationen aufweisen, die zu einer **Loss-of-Function** oder einer **Gain-of-Function** führen können. Abhängig davon, ob beide (Homozygotie) oder nur eines der Allele (Heterozygotie) z. B. eine Deletion oder Punktmutation (Loss-of-Function) aufweisen, verändert sich die Enzymaktivität. Phänotypisch resultiert daraus ein Poor Metabolizer bei Homozygotie bzw. ein Intermediate Metabolizer bei Heterozygotie. Ein Ultrarapid Metabolizer entsteht durch Duplikationen oder durch aktivierende Mutationen in den betroffenen Genen (Gain-of-Function) der Cyp450-Enzyme.

- **Poor Metabolizer** (Schwacher Metabolisierer): Personen mit stark abgeschwächter oder fehlender Enzymaktivität. In der Folge werden Wirkstoffe nicht abgebaut bzw. in die wirksame Form überführt.
- **Intermediate Metabolizer** (Intermediärer Metabolisierer): Personen mit reduzierter Enzymaktivität. Die Wirkstoffe werden verlangsamt abgebaut bzw. vermindert in die wirksamen Metaboliten umgewandelt.
- **Ultrarapid Metabolizer** (Ultraschneller Metabolisierer): Personen mit verstärkter Enzymaktivität. Durch die verstärkte Metabolisierung kann es zu Wirkverlusten bzw. beschleunigten Wirkeintritten kommen.

Ein typisches klinisches Beispiel ist Clopidogrel, das durch Cyp2C19 in seine wirksame Form überführt wird. Die bekannten unterschiedlichen Genvarianten bilden phänotypisch Poor (ca. 2–14%) bzw. Intermediate Metabolizer (ca. 25–50%)¹ aus (Castrichini et al. 2023). Daraus resultieren unzureichende Konzentrationen des aktiven Metaboliten, was weitreichende Folgen haben kann, etwa ein erhöhtes Risiko thrombotischer Ereignisse.

Pharmakokinetisch haben eine Loss-of-Function oder Gain-of-Function unterschiedliche Auswirkungen – abhängig davon, ob der Wirkstoff ein Substrat oder eine Prodrug ist (➤ Tab. 1.2).

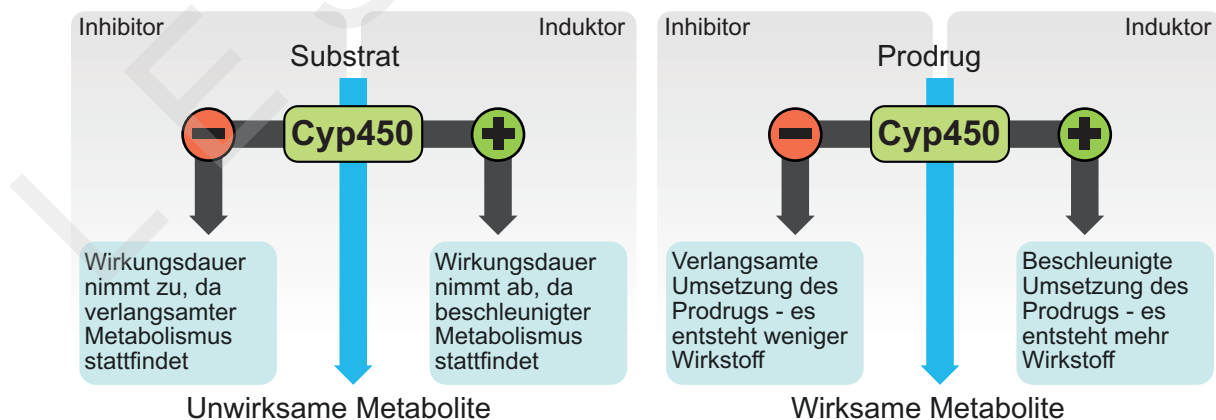


Abb. 1.4 Übersicht über den Cyp450-Metabolismus. [M1679]

¹ Homozygotie bzw. Heterozygotie für eine Loss-of-Function-Variante von CYP2C19 variiert in der Weltbevölkerung. Die angegebenen Werte beziehen sich auf die kumulierte Häufigkeit über alle Ethnien.

Tab. 1.2 Einfluss der Cyp450 Mutation auf den Metabolismus von Wirkstoffen

| Metabolismus | Loss-of-Function | Gain-of-Function |
|----------------------------------|--------------------------|-----------------------------|
| Substrat → unwirksamer Metabolit | Verlängerte Wirkdauer | Verkürzte Wirkdauer |
| Prodrug → wirksamer Metabolit | Verzögerter Wirkeintritt | Beschleunigter Wirkeintritt |

1.2.3 Wichtige Begriffe der Pharmakokinetik

> Tab. 1.3 nennt die wichtigsten Begriffe der Pharmakokinetik.

Tab. 1.3 Wichtige Begriffe der Pharmakokinetik

| Begriff | Erklärung |
|---------------------|--|
| Clearance | Plasmavolumen, welches innerhalb eines Zeitraumes vollständig von einer Substanz befreit wird. |
| Halbwertszeit | Dauer, bis die Plasmakonzentration eines Stoffes 50 % der Ursprungskonzentration erreicht hat (> Abb. 1.5) |
| 5- $t_{1/2}$ -Regel | Die 5- $t_{1/2}$ -Regel hat Bedeutung bei der Aufsättigung eines Medikamentes. Sobald die Halbwertszeit eines Wirkstoffs erreicht ist, muss die nächste Dosis eingenommen werden. Nach fünf Halbwertszeiten ist das gewünschte Gleichgewicht zwischen Zufuhr und Abbau erreicht (Steady State). Wird die Einnahme eines Medikaments abgebrochen, so ist davon auszugehen, dass nach fünf Halbwertszeiten mehr als 95 % des Wirkstoffs aus dem Organismus entfernt wurden. |
| Generikum | Ist ein Arzneimittel, welches den gleichen Wirkstoff wie das Originalpräparat enthält, jedoch nicht mehr durch das Patentrecht geschützt ist. |
| Bioäquivalenz | Ein Generikum unterscheidet sich vom Originalpräparat in maximal 20 % hinsichtlich der Wirkstoffkonzentration. |

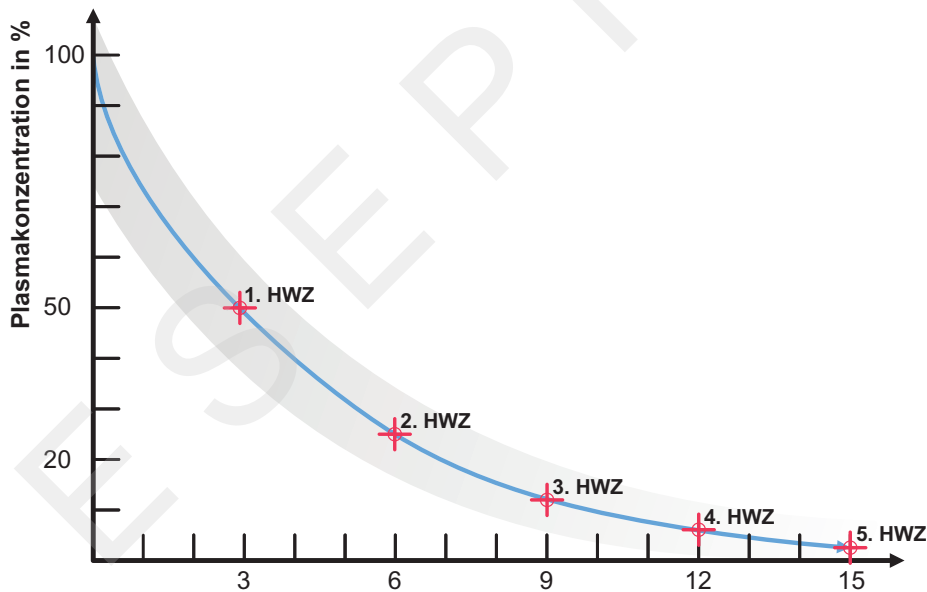


Abb. 1.5 Graphische Darstellung der 5-Halbwertszeiten-Regel. Die 5- $t_{1/2}$ -Regel ist hier anhand eines Wirkstoffs mit einer Halbwertszeit von drei Stunden dargestellt. Nach fünf Halbwertszeiten sind mehr als 95 % des Wirkstoffs aus dem System entfernt. [M1679]

1.3 Wirkung des Pharmakons auf den Organismus

Pharmakodynamik: beschreibt die Wirkmechanismen, Dosis-Wirkungsbeziehungen, Wirkprofile und Wechselwirkungen von Wirkstoffen.

Die Pharmakodynamik (> Tab. 1.4) beschäftigt sich mit den Effekten und Wirkungen eines Wirkstoffs und umfasst:

- **Art der Bindung:** Die Bindung des Wirkstoffs erfolgt z. B. reversibel oder irreversibel.
- **Zielstruktur:** Der Stoff bindet an bestimmte Rezeptoren, Kanäle oder andere Zielstrukturen (> Tab. 1.5).
- **Wirkmechanismus:** Die Bindung zeigt eine bestimmte Art der Wirkung, z. B. Agonismus oder Antagonismus (> Tab. 1.6).

Tab. 1.4 Wichtige Begriffe der Pharmakodynamik

| Begriff | Erklärung |
|-------------------------|---|
| Wirkstoff | Chemische Verbindung mit Wirkung auf Funktionen des Körpers, keine Aussage über Nützlichkeit oder Schädlichkeit. |
| Arzneistoff | Wirkstoff mit potentiell nützlicher Wirkung |
| Gift | Wirkstoff mit potentiell schädlicher Wirkung |
| Hilfsstoffe | Stoffe, die die Aufnahme in den Körper erleichtern, löslich machen oder auch verzögern (retardieren) |
| Placebo | Arzneimittel ohne Wirkstoff. Auch hier kann sich eine Wirkung zeigen, insbesondere bei psychischer Komponente |
| Originalpräparat | Patentiertes Arzneimittel, das unter geschütztem Warenzeichen vertrieben wird |
| Toleranz | Die Verringerung der Rezeptordichte sowie eine verstärkte Metabolisierung kann die Wirkung von Arzneimitteln reduzieren. Eine Dosissteigerung kann diese Effekten entgegenwirken |
| Tachyphylaxie | Diese beschreibt den übermäßigen Verbrauch von Neurotransmittern aus körpereigenen Speichern. Da erst neue Transmitter gebildet werden, ist auch durch eine Steigerung der Dosis kein Durchbrechen dieses Mechanismus möglich |

1.3.1 Pharmakologische Angriffspunkte von Wirkstoffen

Wirkstoffe binden an verschiedene Zielstrukturen im menschlichen Organismus und entfalten hierdurch eine Wirkung. Diese Zielstrukturen können Transporter, Ionenkanäle, Enzyme, Proteine oder Rezeptoren sein (➤ Tab. 1.5).

Tab. 1.5 Zielstrukturen von Wirkstoffen

| Struktur | Erklärung |
|----------------------------|--|
| Transporter/ Pumpen | Modulation von Transportern und Pumpen kann die Konzentration von Botenstoffen an Wirkorten verändern, Membranpotentiale oder Signalweiterleitung beeinflussen |
| Ionenkanäle | Durch die Modulation von Ionenkanälen wird Durchgängigkeit für verschiedene Ionen verändert. Dies hat einen direkten Effekt auf das durch die Ionenkanäle erzeugte Membranpotenzial |
| Enzyme | Bei der Beeinflussung von Enzymen kann eine Steigerung oder Hemmung der Ausschüttung des Produkts erfolgen. Die Wirksamkeit einer enzymatischen Regulation hängt immer auch vom Angebot an Substrat ab |
| Rezeptoren | Sowohl intrazelluläre Rezeptoren, welche die Proteinsynthese steuern, als auch Membranrezeptoren sind Angriffsziele von Wirkstoffen. Wirkstoffe, welche mit intrazellulären Rezeptoren (wie z. B. Kernrezeptoren) interagieren, sind meist lipophil, um die Plasmamembran durchdringen zu können. Beispiele hierfür sind Steroidrezeptoren, Schilddrüsenhormone oder Vitamin D. Membranständige Rezeptoren können ionotrop (Ionenkanäle) oder metabotrop sein. Metabotrope Rezeptoren sind Membranrezeptoren, welche nach ihrer Aktivierung über sog. Second messenger das Signal weiterleiten |

1.3.2 Pharmakologische Rezeptorbindung von Wirkstoffen

Im menschlichen Organismus finden sich auf der Zelloberfläche viele Rezeptoren. Diese können durch körpereigene Neurotransmitter gemäß dem **Schlüssel-Schloss-Prinzip** gebunden werden. Die darauffolgende Signalkaskade bestimmt, welche Zellreaktion ausgelöst wird. Wirkstoffe können auch an diese Rezeptoren binden und verschiedene Reaktionen hervorrufen. Es kann vereinfacht zwischen Agonisten und Antagonisten unterschieden werden (➤ Tab. 1.6).

Tab. 1.6 Wirkstoffe und ihre Rezeptorinteraktionen

| Begriff | Erklärung |
|---|--|
| (Volle) Agonisten | Aktivieren die Signaltransduktion an Rezeptoren („Aktivieren“ die Rezeptoren) |
| Partielle Agonisten (= partielle Antagonisten) | Lösen am Rezeptor eine schwächere Wirkung aus als ein voller Agonist. In Gegenwart eines vollen Agonisten könne sie jedoch dessen Wirkung abschwächen und somit antagonistisch erscheinen |
| Antagonisten | Hemmen oder schwächen die Wirkung des Agonisten an den Rezeptoren ab |
| Kompetitiver Antagonist (➤ Abb. 1.8) | Bindet an die gleiche Rezeptorstelle wie ein Agonist, wodurch die Bindung und Aktivierung durch den Agonisten abgeschwächt wird. Durch eine Erhöhung der Konzentration des Agonisten kann die maximale Wirkung dennoch erzielt werden, die EC_{50} (effective concentration 50 %, Versuchswert) steigt |
| Nichtkompetitiver Antagonist (➤ Abb. 1.9) | Bindet außerhalb der agonistischen Rezeptor-Bindestelle und verändert die Struktur des Rezeptors. Die maximale Wirkung kann hier nicht mehr erreicht werden, die EC_{50} bleibt jedoch gleich |
| Funktionelle Antagonisten | Beeinflussen physiologischen Funktion eines Organsystems in entgegengesetzter Weise. Typisches Beispiel wäre Adrenalin und Histamin. Adrenalin führt durch adrenerge Rezeptoren zu einer Bronchodilatation, Histamin via histaminerge Rezeptoren zu einer Bronchokonstriktion |

- **Agonisten:** können zur Verstärkung oder Aktivierung der nachgeschalteten Signalkaskade des gebundenen Rezeptors führen (> Abb. 1.6, > Abb. 1.7, > Abb. 1.10)
- **Antagonisten:** binden an einen Rezeptor und verhindern dadurch die Aktivierung der nachgeschalteten Signalkaskade durch Agonisten oder körpereigene Liganden (> Abb. 1.6, > Abb. 1.7)

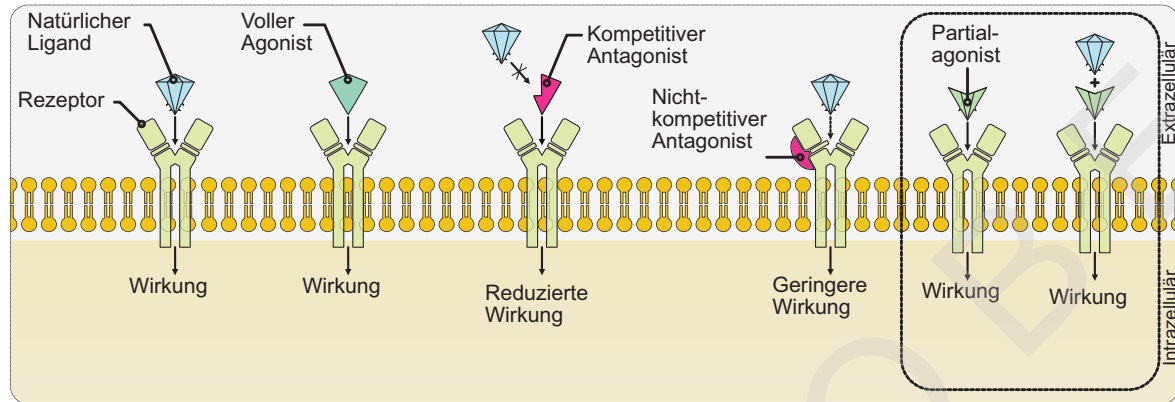


Abb. 1.6 Vereinfachte Darstellung der Angriffspunkte unterschiedlicher Agonisten und Antagonisten (mod. nach Arivazhahan et al. 2022). [M1679]

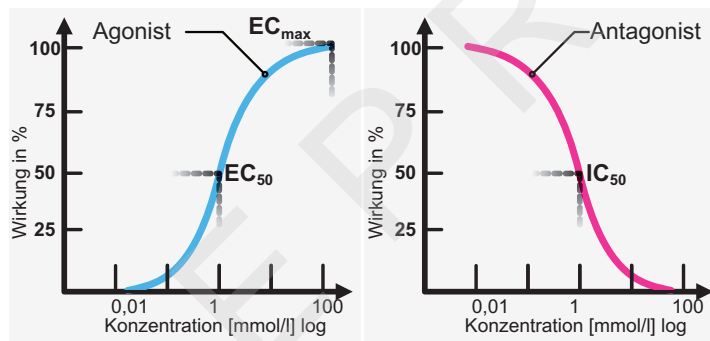


Abb. 1.7 Graphische Darstellung der Wirkungen eines Agonisten und Antagonisten (mod. nach Arivazhahan et al. 2022). In diesen beiden Graphen ist die EC_{50} und ED_{50} eines Agonisten und die IC_{50} eines Antagonisten aufgezeigt. Die IC_{50} (inhibiting concentration 50%) ist die Konzentration des Antagonisten, die eine halbmaximale Wirkung hervorruft. [M1679]

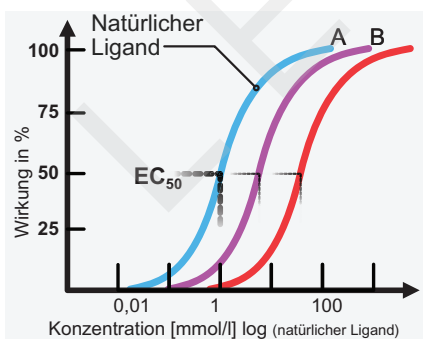


Abb. 1.8 Effekt eines kompetitiven Antagonisten (mod. nach Arivazhahan et al. 2022). Gezeigt wird die Wirkung unterschiedlicher Antagonisten-Konzentrationen im Verhältnis zur prozentualen Wirkung eines natürlichen Liganden. Die Kurve A ist der Verlauf des natürlichen Liganden (Relative Wirkung gegenüber Konzentration) in Abwesenheit des Antagonisten. Kurve B und C zeigen, dass mit steigender Konzentration des kompetitiven Antagonisten die EC_{50} steigt. [M1679]

Abb. 1.9 Effekt eines nichtkompetitiven Antagonismus (mod. nach Arivazhahan et al. 2022). Kurve A beschreibt den Kurvenverlauf eines vollen Agonisten. Kurve B und C zeigen den Verlauf der Kurve in Anwesenheit eines nichtkompetitiven Antagonisten. Kurve B bei mittlerer und Kurve C bei höherer Konzentration des Antagonisten. Die maximale Wirkung kann nicht mehr erreicht werden. Hier gilt: Je höher die Konzentration, desto stärker ist die Verminderung der Wirksamkeit des Agonisten. [M1679]

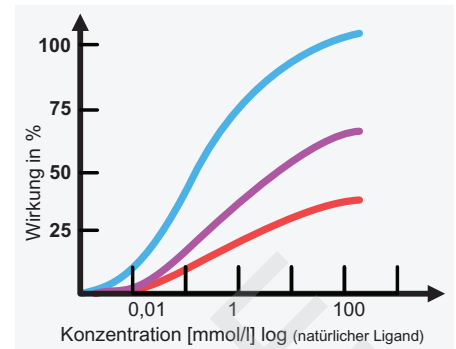
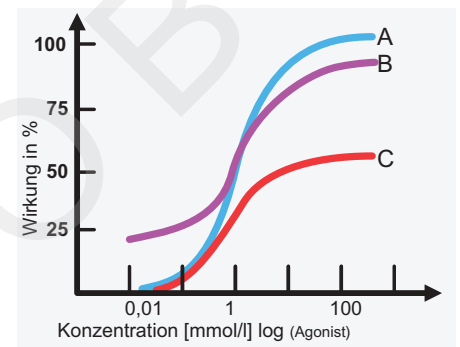


Abb. 1.10 Effekt eines Partialagonisten (mod. nach Arivazhahan et al. 2022). Kurve A stellt den Kurvenverlauf eines reinen Agonisten, Kurve C den Verlauf eines Partialagonisten dar. Kurve B zeigt die Wirkung eines Partialagonisten (durchgehend gleiche Konzentration) unter Anwesenheit eines vollen Agonisten. Effekt: Bei niedrigen Konzentrationen des Agonisten stellt sich früher eine Wirkung ein und bei steigender Konzentration nimmt die Wirkung ab. [M1679]



1.3.3 Konzentrations-Wirkungs-Beziehung

Konzentrations-Wirkungs-Kurve: Graphische Darstellung der Beziehung zwischen Konzentration und Wirkung eines Pharmakons.

Die Anwendung von Wirkstoffen erfordert fundierte Kenntnisse über Wirkungen und Nebenwirkungen. Von Interesse ist v. a. die Fragestellung, bei welcher Menge des Wirkstoffs Effekte bei den Probanden zu beobachten sind. In Studien werden Daten gesammelt und graphisch aufbereitet, wodurch eine erleichterte Interpretation ermöglicht wird.

Hierfür wird die Konzentration des Wirkstoffs gegen die beobachtete Wirkung aufgetragen. Erfolgt die Darstellung halblogarithmisch, so stellt sich eine sigmoidale Kurve dar. Am Wendepunkt dieser Kurve lässt sich die EC_{50} (effective concentration 50 %, Versuchswert) ablesen (➤ Abb. 1.11).

Die EC_{50} bei klinischen Angaben ED_{50} (für effective dose 50 %, Patientenwert²), zeigt die Dosis des Wirkstoffs an, bei welcher ein halbmaximaler Effekt beobachtet wird. Die ED_{50} gibt Aufschluss über die Potenz eines Wirkstoffs, denn die Potenz bezeichnet die Wirksam-

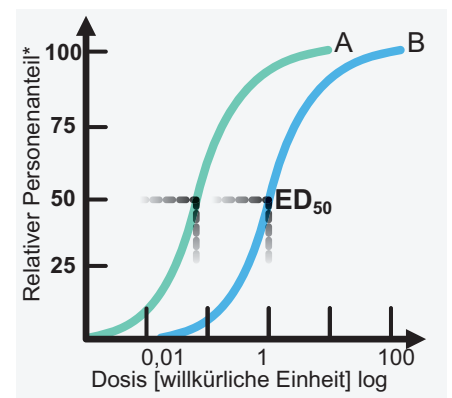


Abb. 1.11 Graphische Darstellung der EC_{50} und ED_{50} (mod. nach Arivazhahan et al. 2022). Die effektive Dosis (effective dose) zeigt, dass bei Graphen A die EC_{50} bereits bei einer deutlich geringeren Dosierung auftritt. Wirkstoff A wäre also „besser“ in der Anwendung, da eine geringere Dosis für die gewünschte Wirkung nötig ist. [M1679]

² Die Dosis, bei der in 50 % der Studienpopulation eine therapeutische Wirkung erzielt wird.

keit eines Stoffes in Relation zu seiner Dosis. Dies bedeutet: Je geringer der ED_{50} , umso niedriger die benötigte Dosis, um einen bestimmten Effekt zu erzielen, und desto höher ist die Potenz des eingesetzten Wirkstoffs.

INFO

Bei der analgetischen Potenz von Opioiden wird Morphin als Basis mit einem Wert von 1 betrachtet. Ein schwaches Opioid wie Tramadol hat eine analgetische Potenz von 0,1. Hier werden therapeutische Dosierungen um 100 mg eingesetzt. Morphin mit der analgetischen Potenz 1 ist bereits 10-fach potenter. Bei einer Schmerztherapie mit Morphin wird mit Dosierungen von 10 mg gearbeitet. Ein sehr potentes Opioid ist Sufentanil mit einer analgetischen Potenz von 500–1000. Hier werden nur noch Dosierungen im Mikrogramm Bereich verwendet.

1.3.4 Therapeutische Breite

Therapeutische Breite: Bereich zwischen der minimal wirksamen Dosis und der Dosis eines Wirkstoffs, bei der erste Nebenwirkungen bzw. toxische Effekte auftreten.

Um eine ausreichend hohe therapeutische Wirkung zu erzielen, ohne einem Patienten Schaden zuzufügen, wird die therapeutische Breite als Maß der Sicherheit eines Wirkstoffs herangezogen. Bei schweren Erkrankungen wie einem Tumorleiden wird eine geringere therapeutische Breite in Kauf genommen als bei geringfügigen Beschwerden. Um die therapeutische Breite zu ermitteln, werden (im Tierversuch) Dosis-Wirkungs-Kurven für die erwünschte Wirkung und für die toxische Wirkung ermittelt. Hieraus wird sowohl die ED_{50} als auch die LD_{50} (Dosis bei der 50 % der Versuchstiere versterben) bestimmt.

Der gebildete Quotient stellt die therapeutische Breite dar. Hieraus ergibt sich, dass die Sicherheit eines Wirkstoffs mit einer zunehmenden therapeutischen Breite steigt.

$$\text{Therapeutischer Quotient [TQ]} = \frac{LD_{50}}{ED_{50}}$$

Die **therapeutische Breite** (> Abb. 1.12) eines Medikaments ist aussagekräftig, wenn Dosis-Wirkungs- und Dosis-Letalitäts-Kurve parallel verlaufen. Trifft dies nicht zu, so kann der **therapeutische Index** zur Beurteilung verwendet werden.

$$\text{Therapeutischer Index [TI]} = \frac{LD_5}{ED_{95}}$$

Hierbei ist LD_5 die Dosierung, bei der 5 % der Versuchstiere sterben und ED_{95} die Dosierung bei der 95 % der maximalen Wirkung erzielt werden.

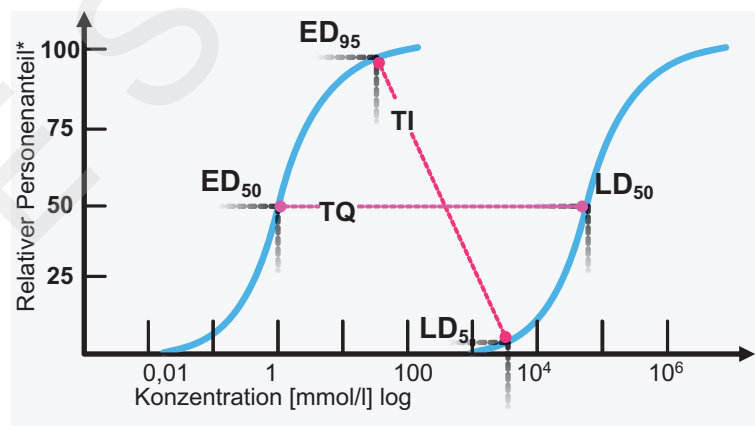


Abb. 1.12 Graphische Darstellung der therapeutischen Breite (mod. nach Arivazhahan et al. 2022). [M1679]
Effektive Dosis (ED), Lethal Dose (LD), therapeutischer Quotient (TQ), therapeutischer Index (TI).

LITERATUR

Arivazhahan A. Principles of EC50, ED50, pD2 and pA2 Values of Drugs. In: Lakshmanan M, Shewade DG, Raj GM. (eds) Introduction to basics of pharmacology and toxicology. Singapore: Springer; 2022.

Castrichini M, Luzum JA, Pereira N. Pharmacogenetics of antiplatelet therapy. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 20. 1 2023; 63:211–229.

2

Pharmaka mit Wirkung auf Parasympathikus und Sympathikus

2.1 Funktionen und Wirkmechanismen des vegetativen Nervensystems

Der **Parasympathikus** ist ein Teil des vegetativen Nervensystems. Durch diesen Anteil werden maßgeblich der Stoffwechsel, die Kreislaufregulation und die Erholung des menschlichen Organismus beeinflusst (rest and digest). Der Neurotransmitter des Parasympathikus ist prä- als auch postganglionär Acetylcholin. Dieser Neurotransmitter kann an verschiedene Rezeptoren binden und dort Signalkaskaden auslösen, welche dann die typischen Wirkungen des Parasympathikus hervorrufen. Es werden **nikotinerge Acetylcholinrezeptoren (nAChR)** von **muskarinergen Acetylcholinrezeptoren (mAChR)** unterschieden.

- Die **nAChR** sind **ligandengesteuerte Ionenkanäle**, die im ZNS, in den Ganglien des PNS und an der motorischen Endplatte zu finden sind.
- Die **mAChR** sind **G-Protein-gekoppelte Rezeptoren**, die neben dem ZNS auch an den unterschiedlichen Endorganen eine wichtige Rolle bei der Regulation des Parasympathikus übernehmen. Die Kopplung und Signalkaskaden sind in **> Abb. 2.1** dargestellt.

Der **Sympathikus** ist der Gegenspieler des Parasympathikus und reguliert Organe und Funktionen des Körpers im Sinne einer Kampf- und Fluchtreaktion. Diese Auswirkungen werden durch die Neurotransmitter Adrenalin und Noradrenalin vermittelt, wobei die postganglionäre Übertragung sowie die Innervation der Schweißdrüsen durch Acetylcholin erfolgt. Hierbei wird die neurochemische Übertragung am Endorgan durch verschiedene adrenerge Rezeptoren übernommen (α_1 -, α_2 -, β_1 - oder β_2 -Rezeptoren).

2.1.1 Freisetzung der monoaminergen Neurotransmitter

Katecholamine (Monoamine) werden stets in einer bestimmten Reihenfolge gebildet und dienen einander als Vorstufe. Die Art der verschiedenen **Synapsen** des **monoaminergen Systems** definieren sich durch ihre Enzymausstattung (**> Abb. 2.2**).

- Eine dopaminerge Synapse besitzt das Enzym DOPA-Decarboxylase, um die Syntheseschritte bis zum Dopamin zu gewährleisten.
- Eine noradrenerge Synapse verfügt neben der DOPA-Decarboxylase auch über die Dopamin-Hydroxylase. Dies befähigt die Synapse, aus Dopamin Noradrenalin zu synthetisieren.
- Die adrenerge Synapse hat ein weiteres Enzym, um aus Noradrenalin Adrenalin zu bilden. Hierbei handelt es sich um die Phenylethanolamin-N-Methyltransferase.

Sowohl die monoaminerge als auch die cholinerge Transmitterfreisetzung unterliegt der **präsynaptischen Autoregulation** (**> Abb. 2.3**). Die Freisetzung von Acetylcholin wird präsynaptisch einerseits durch M_2 -Rezeptoren (langsame Hemmung der Freisetzung) und andererseits durch nikotinerge Rezeptoren (schnelle Hemmung der Freisetzung) beeinflusst. Darüber hinaus steuern präsynaptische Heterorezeptoren wie Serotonin- (5-HT_4) und noradrenerge α_2 -Rezeptoren die Transmitterfreisetzung. Während α_2 -Rezeptoren die Acetylcholin-Liberation reduzieren, führen 5-HT_4 -Rezeptoren zu einer gesteigerten Transmitterfreisetzung. Dieser Umstand kann als Erklärungsansatz für die prokinetische Wirkung des Antiemetikums Metoclopramid herangezogen werden. Ähnlich verhält es sich mit der präsynaptischen Regulation der noradrenergen Synapse. Die Freisetzung von Noradrenalin wird sowohl durch α_2 - als auch durch M_2 -Rezeptoren reduziert.

2.1.2 Adrenerge Rezeptoren

Adrenalin und **Noradrenalin** binden an **α -Rezeptoren**, die eine zentrale Rolle im sympathischen Nervensystem spielen. Es gibt zwei Hauptuntergruppen:

- **α_1 -Adrenozeptoren** (**> Abb. 2.4**), die z. B. eine Gefäßengstellung bewirken können.
- **α_2 -Adrenozeptoren** (**> Abb. 2.5**), hemmen präsynaptisch über Gi-Proteine die Neurotransmitterfreisetzung.
- **β -Rezeptoren** finden sich an vielen verschiedenen Stellen im Körper und dienen, wie auch die α -Rezeptoren, der Vermittlung von sympathischen Wirkungen am Endorgan (z. B. Lunge und Herz). Es gibt zwei wichtige Subtypen, welche eine Rolle in der Pharmakologie spielen.

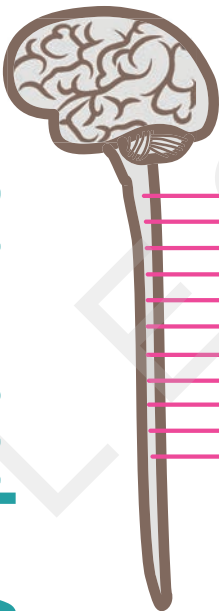
- Dies ist der β_1 -Rezeptor (> Abb. 2.6), welcher bei Aktivierung zu einer beschleunigten Herzfrequenz führt.
- Darüber hinaus vermittelt der β_2 -Rezeptor (> Abb. 2.7) die Effekte des Sympathikus an der glatten Muskulatur, beispielsweise an der Lunge eine Bronchodilatation.

Parasympathikus



| Rezeptor | Organ | Funktion |
|----------------|----------------|--|
| M ₁ | ZNS | <ul style="list-style-type: none"> • Schlaf-wach-Rhythmus • Lernprozesse • Vigilanz und Antrieb |
| M ₃ | Auge | <ul style="list-style-type: none"> • Miosis • Nahakkommodation |
| M ₃ | Speicheldrüsen | Seröse Speichelproduktion |
| M ₂ | Herz | <ul style="list-style-type: none"> • Negativ chronotrop • Negativ dromotrop |
| M ₃ | Lunge | • Bronchokonstriktion |
| M ₃ | GIT | <ul style="list-style-type: none"> • Sphinkterdilatation • Gesteigerte Motilität • Gesteigerte Magensäureproduktion |
| M ₃ | Pankreas | Gesteigerte Insulin- und exokrine Sekretion |
| M ₃ | Gefäße | Indirekte Sympathikusdämpfung |
| M ₃ | Harnblase | <ul style="list-style-type: none"> • Sphinkter: Relaxation • Detrusor: Kontraktion |
| M ₃ | Schwellkörper | Vasodilatation der zuführenden Venen |

Sympathikus



| Rezeptor | Organ | Funktion |
|----------------|-------------------|--|
| β_2 | Auge | <ul style="list-style-type: none"> • Mydriasis • Fernakkommodation |
| α_1 | Speicheldrüsen | Muköse Speichelproduktion |
| β_1 | Herz | <ul style="list-style-type: none"> • Positiv chronotrop • Positiv dromotrop • Positiv inotrop |
| β_2 | Lunge | • Bronchodilatation |
| α_1 | GIT | <ul style="list-style-type: none"> • Sphinkterkontraktion • Verminderte Motilität |
| α_2 | Pankreas | ↓ Insulinsekretion |
| β_2 | | ↑ Insulinsekretion |
| α_1 | Gefäße | Vasokonstriktion |
| β_2 | | Relaxation |
| M ₃ | Schweißdrüsen | Schweißsekretion |
| N _n | Nebenniere | Vasodilatation der zuführenden Venen |
| α_1 | Harnblase | Sphinkter: Kontraktion |
| β_2 | | Detrusor: Relaxation |
| α_1 | Geschlechtsorgane | Mann: Ejakulation |
| β_2 | | Frau: Wehenhemmung |

Abb. 2.1 Angriffspunkte des Parasympathikus und Sympathikus. [M1679]

α_1 : α_1 -adrenerger Rezeptor, α_2 : α_2 -adrenerger Rezeptor, β_1 : β_1 -adrenerger Rezeptor, β_2 : β_2 -adrenerger Rezeptor, GIT: Gastrointestinaltrakt, M₁: muskarinerges Acetylcholinrezeptor 1, M₂: muskarinerges Acetylcholinrezeptor 2, M₃: muskarinerges Acetylcholinrezeptor 3, N_n = nAChR: nikotinerges Acetylcholin Rezeptor, ZNS: Zentrales Nervensystem.

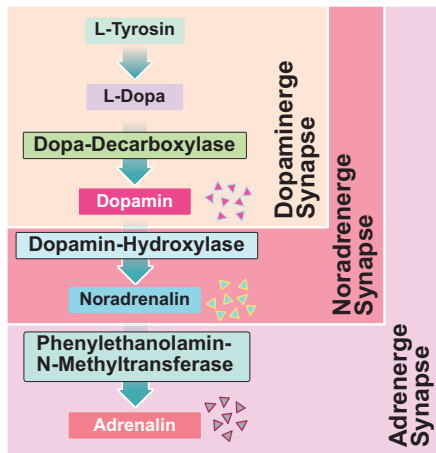


Abb. 2.2 Enzymatische Schritte der monoaminergen Synapse. [M1679]

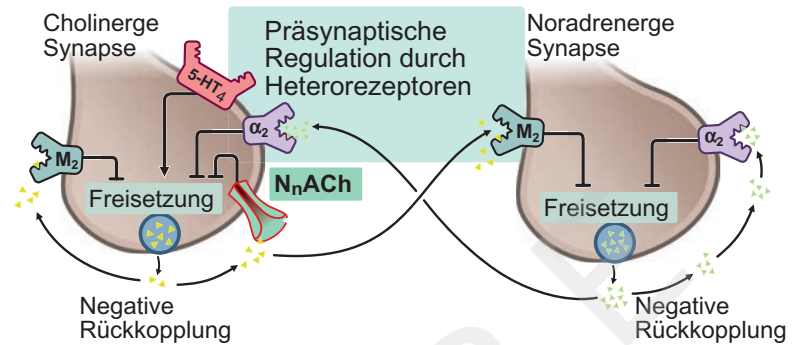


Abb. 2.3 Präsynaptische Autoregulation durch Heterorezeptoren. [M1679]
5-HT₄: 5-Hydroxytryptamin-4-Rezeptor (serotonerger Rezeptor 4), M₂: muskariniger Acetylcholinrezeptor 2, nAChR: Neuronentyp des nikotineren Acetylcholin-Rezeptors, α₂: α₂-adrenerger Rezeptor.

Abb. 2.4 Wirkmechanismus des α₁-Rezeptors. [M1679]

Vorkommen: glatte Muskulatur, Herz

Wirkung: Durch Aktivierung der PLC werden aus dem membranständigen Molekül Phosphoinositolbisphosphat, Diacylglycerin und Inositoltriphosphat abgespalten. Als Second messenger wird aus dem sarkoplasmatischen Retikulum Kalzium freigesetzt. Zusätzlich aktiviert DAG die PKG, welche weitere Enzyme in einen aktiven Zustand überführt. Kalzium vermag zusammen mit Calmodulin die MLCK zu aktivieren. Dies führt zu mehr phosphoryliertem Myosin und damit zu einer gesteigerten Kontraktion.

Agonist: Noradrenalin

Antagonist: Urapidil (> 6.3.2)

DAG: Diacylglycerin, IP₃: Inositol-3-phosphat, MLCK: Myosin-Leichtketten-Kinase, PIP₂: Phosphoinositolbisphosphat, PKC: Proteinkinase C, PLC: Phospholipase C

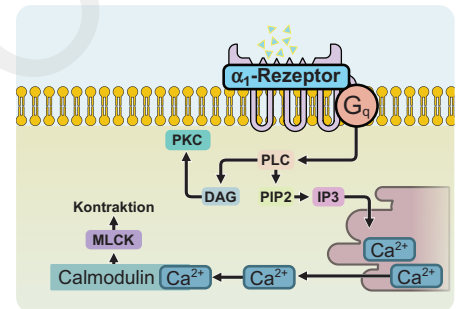


Abb. 2.5 Wirkmechanismus des α₂-Rezeptors. [M1679].

Vorkommen: v. a. präsynaptisch

Wirkung: Die Adenylatcyclase wird gehemmt, woraus eine Absenkung des cAMP-Spiegels resultiert. Ergänzend wird die PDE aktiviert, welches zusätzlich cAMP abbaut. Einer der Effekte des α₂-Rezeptors ist die Autoregulation der freigesetzten Transmitter. Dies geschieht einerseits über G_i-Protein regulierte Kalium-Kanäle. Die Aktivierung jener Kanäle führt zu einer Hyperpolarisation. Andererseits werden Kalziumkanäle inhibiert. Beides zusammen vermag die Fusion der Vesikel mit der präsynaptischen Membran zu unterbinden.

Agonist: Clonidin

Antagonist: Yohimbin

ATP: Adenosintriphosphat, cAMP: cyclisches Adenosinmonophosphat, Ca_v: spannungsabhängiger Kalziumkanal, GIRK: G-Protein-gekoppelter einwärtsgerichteter Kaliumkanal (G protein-coupled inwardly rectifying potassium [K⁺] channel), PDE: Phosphodiesterase

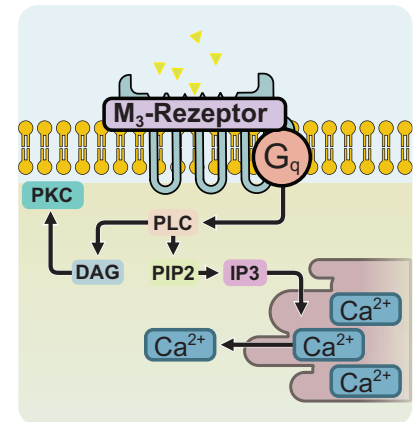


Abb. 2.6 Wirkmechanismus des β₁-Rezeptors [M1679].

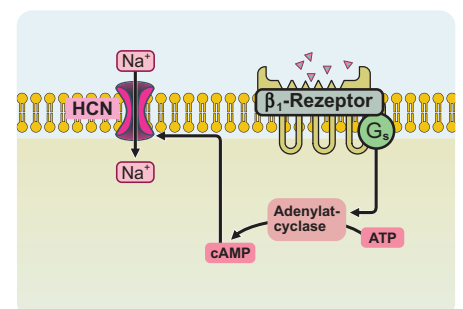
Vorkommen: Herz und Niere

Wirkung: Durch Aktivierung der Adenylatcyclase wird vermehrt ATP in cAMP umgesetzt. Am Sinusknoten des Herzens sind besondere Kanäle exprimiert: die If-Kanäle (HCN4-Kanäle). Diese werden durch Hyperpolarisation und zyklische Nucleotide aktiviert. Die Aktivierung des G_s-Protein führt durch die Adenylatcyclase zu einem erhöhten cAMP/ATP Quotienten. Kurz und knapp: erhöhter cAMP/ATP-Quotient → gesteigerte Aktivität der HCN4-Kanäle → positive Chronotropie.

Agonist: Adrenalin (Noradrenalin)

Antagonist: Metoprolol

ATP: Adenosintriphosphat, cAMP: cyclisches Adenosinmonophosphat, HCN: Hyperpolarisationsaktivierter zyklischer Nucleotid-gesteuerter Kanal (engl.: Hyperpolarisation cyclic nucleotid-gated channel), PKA: Proteinkinase A



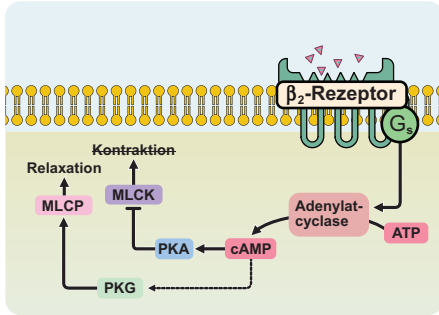


Abb. 2.7 Wirkmechanismus des β_2 -Rezeptors [M1679].

Vorkommen: glatte Muskulatur

Wirkung: Durch Aktivierung der Adenylatcyclase wird vermehrt ATP in cAMP umgesetzt. Ein höherer cAMP-Spiegel aktiviert die Proteinkinase A (PKA). Die PKA ist im Stande, die MLCK zu phosphorylieren, wodurch diese gehemmt wird. cAMP aktiviert nicht nur die PKA, sondern auch die Proteinkinase G. Hierdurch wird die MLCP phosphoryliert, wodurch diese aktiviert wird. Das Ergebnis dieses Signalweges ist eine Relaxation der glatten und der Uterusmuskulatur.

Agonist: Salbutamol

Antagonist: Carvedilol (unselektiv)

ATP: Adenosintriphosphat, cAMP: cyclisches Adenosinmonophosphat, Cav: spannungsabhängiger Kalziumkanal, GIRK: G-Protein-gekoppelter einwärtsgerichteter Kalium-Kanal (engl.: G protein-coupled inwardly rectifying potassium [K⁺] channel), MLCK: Myosin-Leichtketten-Kinase, MLCP: Myosin-Leichtketten-Phosphatase, PDE: Phosphodiesterase

2.1.3 Muskarinische Acetylcholinrezeptoren

Muskarinische Acetylcholinrezeptoren gehören funktionell zum Parasympathikus. Es handelt sich um membranständige metabotrope Rezeptoren, die durch Acetylcholin aktiviert werden und so parasympathische Effekte am Erfolgsorgan vermitteln. Sie finden sich sowohl im peripheren als auch zentralen Nervensystem und nehmen Einfluss auf die Gehirnfunktion sowie die Funktionen verschiedener weiterer Organsysteme (z. B.: Herz, Lunge, Magen-Darm-Trakt sowie Gefäße).

Die muskarinischen Acetylcholinrezeptoren werden mit „M“ abgekürzt sowie dem Suffix 1–3, die den Subtyp kennzeichnen.

- **M₁-Rezeptoren** finden sich im zentralen Nervensystem (**Gehirn**), und nimmt hier z. B. Einfluss auf Lernprozesse (> Abb. 2.8).
- **M₂-Rezeptoren** kommen sowohl am **Herzen** als auch an präsynaptischen sympathischen Nervenfasern vor.
 - Sympathische Nervenfasern: Die Aktivierung von M₂-Rezeptoren führt an der Präsynapse von sympathischen Neuronen zur Hemmung der Transmitterfreisetzung.
 - Herz: M₂-Rezeptoren sind für die parasympathische Regulation der Herzfunktion von zentraler Bedeutung. Ihre Aktivierung setzt eine intrazelluläre Signalkaskade in Gang (G_i), die zu einer Verlangsamung der atrioventrikulären Überleitung (negativ dromotrop), einer Abnahme der Herzfrequenz (negativ chronotrop) sowie einer verminderten Kontraktionskraft der Vorhöfe (negativ inotrop) führt (> Abb. 2.9).
- **M₃-Rezeptoren** finden sich an verschiedenen Organsystemen (z. B. Drüsen, glatte Muskulatur, Bronchien sowie den Belegzellen des Magens) (> Abb. 2.10).

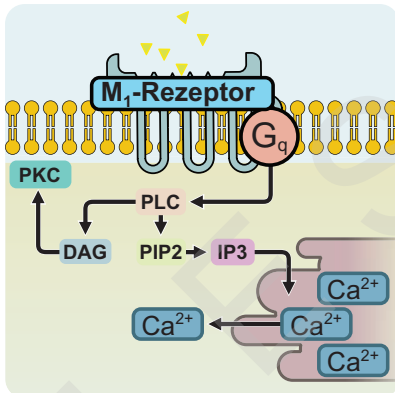


Abb. 2.8 Wirkmechanismus des M₁-Rezeptors. [M1679].

Vorkommen: ZNS (Cortex, Hippocampus & Basalganglien).

Wirkung: Durch Aktivierung der PLC werden aus dem membranständigen Molekül Phosphoinositolbisphosphat, Diacylglycerin und Inositoltriphosphat abgespalten. Die Second messenger bedingen dann ein verzögertes EPSP (Exzitatorisches Postsynaptisches Potential). Die cholinerge Übertragung spielt v. a. beim Schlaf-wach-Rhythmus, bei Lernprozessen und beim Antrieb eine besondere Rolle.

Agonist: Arecolin (Betelnuss)

Antagonist: Biperiden

DAG: Diacylglycerin, IP3: Inositol-3-phosphat, PKC: Proteinkinase C, PLC: Phospholipase C, PIP2: Phosphoinositolbisphosphat

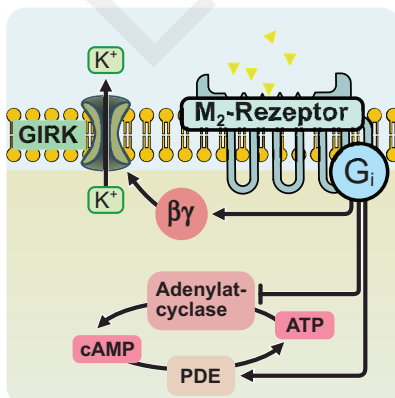


Abb. 2.9 Wirkmechanismus des M₂-Rezeptors. [M1679].

Vorkommen: Herz, ZNS

Wirkung: Absenkung der cAMP-Spiegel durch Hemmung der Adenylatcyclase & Aktivierung der Phosphodiesterase. Zusätzlich werden GIRK-Kanäle (G-Protein-activated inwardly rectifying K⁺ Channel) geöffnet, wodurch sich eine Hyperpolarisation einstellt. Außerdem wird durch eine verminderte cAMP-Konzentration die Aktivität von HCN4-Kanälen gedrosselt, welche für die Erregungsbildung am Herzen mit verantwortlich sind.

Agonist: Muskarin

Antagonist: Atropin

ATP: Adenosintriphosphat, cAMP: cyclisches Adenosinmonophosphat, GIRK: G-Protein-gekoppelter einwärtsgerichteter Kalium-Kanal (G protein-coupled inwardly rectifying potassium [K⁺] channel), PDE: Phosphodiesterase

Abb. 2.10 Wirkmechanismus des M_3 -Rezeptors. [M1679].

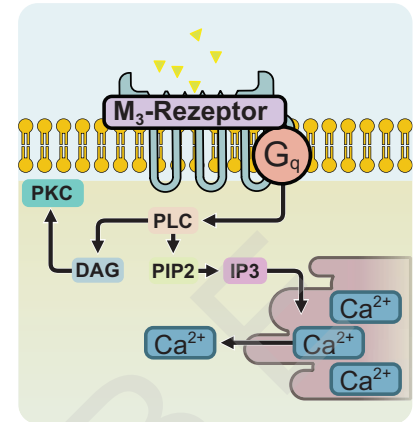
Vorkommen: > Abb. 2.1

Wirkung: Durch Aktivierung der PLC werden aus dem membranständigen Molekül Phosphoinositolbisphosphat, Diacylglycerin und Inositoltriphosphat abgespalten. Als Second messenger wird aus dem sarkoplasmatischen Retikulum Kalzium freigesetzt. Zusätzlich aktiviert DAG die PKC, welche weitere Enzyme in einen aktiven Zustand überführt. Der M_3 -Rezeptor findet sich v. a. an Endothelzellen und ist eng an die eNOS (endotheliale NO-Synthase) gekoppelt.

Agonist: Pilocarpin

Antagonist: Atropin

DAG: Diacylglycerin, IP3: Inositol-3-phosphat, PKC: Proteinkinase C, PLC: Phospholipase C, PIP2: Phosphoinositolbisphosphat



2.1.4 Nikotinerge Acetylcholinrezeptoren

Nikotinerge Acetylcholinrezeptoren (> Abb. 2.11) finden sich als membranständige Rezeptoren im peripheren und zentralen Nervensystem und der motorischen Endplatte. Die Aktivierung erfolgt durch Acetylcholin und führt z. B. an der motorischen Endplatte zur Depolarisation der Membran und somit zur Muskelkontraktion.

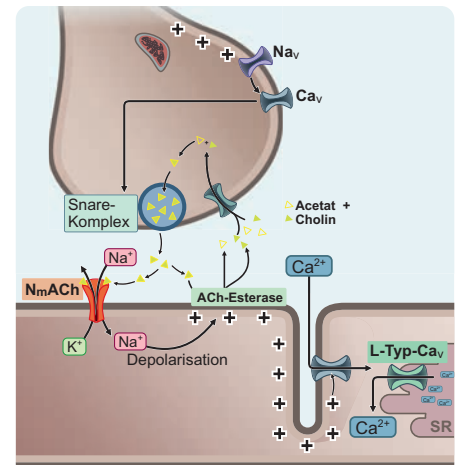
Abb. 2.11 Wirkmechanismus des nikotinergen Acetylcholinrezeptors. N_m -Rezeptor. [M1679].

Vorkommen: motorische Endplatte, peripheres Nervensystem, ZNS

Wirkung: Die Bindung von Acetylcholin bedingt die Öffnung eines Kanals, der für Natrium und Kalium durchlässig ist. Der Natrium-Einstrom spielt hierbei eine größere Rolle als der des Kaliums, da hierdurch eine Depolarisation der postsynaptischen Membran entsteht. Die Abbildung zeigt die physiologischen Vorgänge an der motorischen Endplatte. Die Ionenströme führen auch hier zu einer Depolarisation und damit zur Muskelkontraktion.

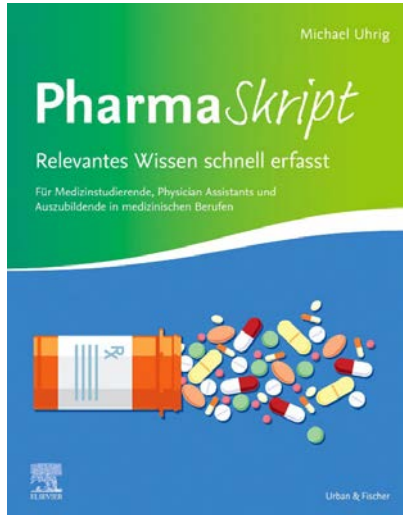
Agonist: Succinylcholin, Carbachol

Antagonist: Tubocurarin, Pancuronium



Pharma-Skript

Michael Uhrig



1. Auflage geplant für: 14.07.2026.
300 Seiten, 127 farb. Abb., Kartoniert
€ (D) 29,00
ISBN 9783437414398

Pharmakologie kompakt. Klinisch gedacht. Nachhaltig gelernt.

Pharmakologie und Toxikologie sind komplex – müssen aber nicht kompliziert sein. Das Pharma-Skript bietet dir einen strukturierten Einstieg ins Fach und hilft dir, Arzneimittel wirklich zu verstehen: über 280 Wirkstoffe – von Aspirin bis Zolpidem – praxisnah erklärt und konsequent aufs Wesentliche fokussiert.

Du lernst, Wirkmechanismen, Nebenwirkungen und Kontraindikationen systematisch herzuleiten – eine Fähigkeit, die sich in Prüfungen ebenso auszahlt wie im klinischen Alltag.

Dabei unterstützen dich:

- einheitlich aufgebaute Kapitel für schnelle Orientierung
- über 100 einprägsame Abbildungen zu zentralen Wirkmechanismen
- rund 275 kompakte Wirkstofftabellen mit allen prüfungsrelevanten Informationen
- klinische Fallbeispiele, die das pharmakologische Denken fördern
- ein eigenes Kapitel zur Toxikologie mit typischen Toxidromen und Therapieansätzen

Das Pharma-Skript ist ein zuverlässiger Begleiter für Studierende der Human- und Zahnmedizin, Physician Assistants, sowie für Auszubildende in medizinischen Berufen.

Für alle, die Arzneimittel nicht nur lernen, sondern verstehen wollen.

Stand: Mar-26. Irrtümer und Preisänderungen vorbehalten.
€-Preise gültig in Deutschland inkl. MwSt., ggf. zzgl. Versandkosten.



ELSEVIER

elsevier.de