

## Inhaltsverzeichnis

<b>Erstes Kapitel. Chemotherapie – Definition und Geschichte . . . . .</b>	<b>1</b>
1. Der Begriff Chemotherapie . . . . .	3
2. Die Entwicklung der Chemotherapie . . . . .	3
2.1. Erste Studien mit Trypanosomen und Treponemen . . . . .	5
2.2. Die Postulate Paul Ehrlichs . . . . .	8
2.3. Sulfonamide: Durchbruch zur antibakteriellen Chemotherapie . . . . .	10
2.4. Penicillin und andere Antibiotika . . . . .	12
2.5. Antifungale Chemotherapie . . . . .	14
2.6. Chemotherapie maligner Erkrankungen . . . . .	16
2.7. Antivirale Chemotherapie . . . . .	18
<b>Literatur . . . . .</b>	<b>21</b>
<b>Zweites Kapitel. Chemotherapeutische Grundbegriffe . . . . .</b>	<b>25</b>
1. Chemotherapeutika und Antibiotika . . . . .	27
2. Wie wirken Chemotherapeutika ? . . . . .	27
2.1. Wirkung <i>in vitro</i> . . . . .	27
2.1.1. Wirkungsspektrum . . . . .	27
2.1.2. Wirkungsintensität . . . . .	29
2.1.3. Wirkungstypen: Cytozidie und Cytostase . . . . .	30
2.2. Wirkung <i>in vivo</i> . . . . .	34
2.2.1. Tierversuche . . . . .	34
2.2.2. Wirkung und Toxizität: der chemotherapeutische Quotient . . . . .	36
2.2.3. Persistenz . . . . .	40
3. Klinisch-pharmakologische Aspekte . . . . .	41
3.1. Wirkstoffkonzentration <i>in vivo</i> : Blutspiegel . . . . .	41
3.2. Verteilung des Wirkstoffes im Organismus . . . . .	42
3.3. Invasion und Elimination . . . . .	45
3.4. Metabolismus . . . . .	48
3.5. Eiweißbindung . . . . .	54
3.5.1. Eiweißbindung und Wirksamkeit . . . . .	56
3.5.2. Eiweißbindung und Verteilung . . . . .	57
3.5.3. Eiweißbindung und Ausscheidung . . . . .	58
4. Strategische Aspekte der Chemotherapie am Beispiel der antimikrobiellen Chemotherapie . . . . .	58
4.1. Diagnose, Erregernachweis . . . . .	59
4.2. Feststellung der Empfindlichkeit oder Resistenz des Erregers . . . . .	61

## VIII Inhaltsverzeichnis

4.3.	Wahl des Chemotherapeutikums, Dosierung, Applikationsart . . . . .	62
4.4.	Therapiekontrolle durch Laboruntersuchungen . . . . .	64
4.5.	Chemoprophylaxe . . . . .	65
4.6.	Besonderheiten der Tumorchemotherapie . . . . .	66
Literatur . . . . .		70

## Drittes Kapitel. Wirkungsmechanismus von Chemotherapeutika und Antibiotika . . . . . 73

1.	Hemmstoffe der bakteriellen Zellwandbiosynthese . . . . .	75
1.1.	Aufbau der bakteriellen Zellwand . . . . .	75
1.2.	Bedeutung des Mureingerüstes . . . . .	79
1.3.	Die Mureinbiosynthese . . . . .	80
1.4.	Hemmstoffe der Mureinbiosynthese . . . . .	83
1.4.1.	Phosphonomycin . . . . .	85
1.4.2.	Cycloserin . . . . .	86
1.4.3.	Vancomycin . . . . .	86
1.4.4.	$\beta$ -Lactamantibiotika . . . . .	87
1.4.5.	Bacitracin . . . . .	92
1.4.6.	Phosphoglykolipidantibiotika . . . . .	93
1.4.7.	Polyoxine, Hemmstoffe der Chitinbiosynthese . . . . .	93
2.	Die Interaktion antimikrobieller Wirkstoffe mit der Zellmembran . . . . .	95
2.1.	Die Cytoplasmamembran . . . . .	95
2.2.	Polymyxine und verwandte zyklische Peptide . . . . .	97
2.3.	Polyenantibiotika . . . . .	101
2.4.	Ionophore . . . . .	103
3.	Hemmstoffe des Folsäurestoffwechsels . . . . .	108
3.1.	Sulfonamide . . . . .	110
3.2.	Hemmstoffe der Dihydrofolat-Reduktase . . . . .	112
3.2.1.	Methotrexat und Aminopterin . . . . .	113
3.2.2.	Trimethoprim und Pyrimethamin . . . . .	114
4.	Hemmstoffe und Biosynthese von Nukleinsäuren . . . . .	116
4.1.	Hemmstoffe des Nukleotidstoffwechsels . . . . .	117
4.2.	Eingriff in die Matrizenfunktion der DNS . . . . .	121
4.2.1.	Interkalierende Stoffe . . . . .	121
4.2.2.	Bindung an DNS durch andere nicht kovalente Mechanismen . . . . .	126
4.2.3.	Vernetzung der DNS-Stränge: Mitomycin und Porphirimycin . . . . .	128
4.2.4.	Alkylierende Agentien . . . . .	131
4.2.5.	Bleomycin: Erzeugung von Strangbrüchen in der DNS . . . . .	134
4.2.6.	Hemmstoffe von Polymerasen und anderen Enzymen des Nukleinsäurestoffwechsels . . . . .	136
4.2.6.1.	Hemmstoffe der RNS-Polymerase (Rifamycine) . . . . .	139
4.2.6.2.	Hemmstoffe der DNS-Polymerase . . . . .	143
4.2.6.3.	Hemmstoffe viruscodierter DNS-Polymerase . . . . .	146
5.	Hemmstoffe der Proteinbiosynthese . . . . .	147
5.1.	Der Aufbau des Ribosoms in Bakterien und höheren Zellen . . . . .	148
5.2.	Mechanismus der Proteinbiosynthese in Bakterien und in höheren Zellen . .	151
5.3.	Hemmstoffe, die an der kleinen ribosomalen Untereinheit angreifen . . . . .	155
5.3.1.	Aurintricarbonsäure . . . . .	155
5.3.2.	Aminoglykoside . . . . .	155
5.3.3.	Tetracycline . . . . .	159
5.4.	Hemmstoffe, die an der großen ribosomalen Untereinheit angreifen . . . . .	160

5.4.1.	Chloramphenicol . . . . .	160
5.4.2.	Makrolide . . . . .	161
5.4.3.	Lincosamide . . . . .	162
5.4.4.	Pleuromutiline . . . . .	163
5.4.5.	Cycloheximid . . . . .	165
5.4.6.	Fusidinsäure . . . . .	165
5.4.7.	Thiostrepton . . . . .	166
6.	Spindelgifte . . . . .	166
6.1.	Colchicin . . . . .	168
6.2.	Podophyllotoxin . . . . .	168
6.3.	Vincaalkaloide . . . . .	168
6.4.	Griseofulvin . . . . .	169
6.5.	Benzimidazole . . . . .	171
7.	Hormone als Chemotherapeutika . . . . .	172
7.1.	Biochemische Wirkungsweise von Steroidhormonen . . . . .	173
7.2.	Der Wirkungsmechanismus von Glucocorticoiden im lymphatischen Zellen .	175
<b>Literatur . . . . .</b>		<b>177</b>
<b>Viertes Kapitel. Das Problem der Selektivität in der Chemotherapie . . . . .</b>		<b>187</b>
1.	Biochemische Aspekte der Selektivität . . . . .	189
1.1.	Selektivität durch Unterschiede in den Wechselwirkungen zwischen Wirkstoff und Chemorezeptoren . . . . .	189
1.1.1.	Abwesenheit des spezifischen Chemorezeptors im Wirtsorganismus . . . . .	190
1.1.2.	Verschiedenartigkeit der relevanten Chemorezeptoren im Wirtsorganismus und im Parasiten . . . . .	191
1.1.3.	Unterschiede in der Konzentration des Chemorezeptors . . . . .	192
1.2.	Selektivität durch Unterschiede in der Wirkstoffkonzentration . . . . .	193
1.2.1.	Permeabilitätsunterschiede . . . . .	193
1.2.2.	Umwandlung eines Wirkstoffes in seine aktive Form am Ort der Wirkung .	194
1.2.3.	Geschwindigkeit des Wirkstoffabbaus . . . . .	195
1.3.	Unterschiede in den Auswirkungen der Interaktion zwischen Wirkstoff und Rezeptor . . . . .	196
1.3.1.	Vollständigkeit der Inhibierung . . . . .	196
1.3.2.	Intrazellulärer Vorrat an kritischen Metaboliten . . . . .	196
1.3.3.	Geschwindigkeit von Reparationsvorgängen . . . . .	197
1.3.4.	Funktion des Chemorezeptors für Teilung und Lebensfähigkeit der Zelle . .	198
2.	Cytokinetische Aspekte der Selektivität . . . . .	198
2.1.	Der Zyklus der Zellteilung . . . . .	199
2.2.	Zyklusspezifische und -unspezifische Wirkstoffe . . . . .	200
2.3.	Unterschiedliche Reaktionen normaler und maligner Zellpopulationen auf cytotoxische Substanzen . . . . .	201
<b>Literatur . . . . .</b>		<b>206</b>
<b>Fünftes Kapitel. Resistenzprobleme . . . . .</b>		<b>209</b>
1.	Der Resistenzbegriff . . . . .	211
1.1.	,Natürliche“ und erworbene Resistenz . . . . .	212
2.	Adaption, Mutation und Selektion . . . . .	213
3.	Genetische Mechanismen der Resistenzentstehung . . . . .	215

## X Inhaltsverzeichnis

3.1.	Mutation . . . . .	215
3.1.1.	Mutationsfrequenz . . . . .	217
3.1.2.	Einfache und mehrfache Mutationen . . . . .	217
3.1.3.	Kreuzresistenz und „kollaterale Sensitivität“ . . . . .	218
3.2.	Übertragung externer genetischer Information . . . . .	219
3.2.1.	Episomale Resistenz – Resistenzfaktoren . . . . .	222
3.2.1.1.	Entdeckung der Resistenzfaktoren . . . . .	223
3.2.1.2.	Physikochemische und genetische Eigenschaften der Resistenzfaktoren . . . . .	224
3.2.1.3.	Verbreitung und Epidemiologie . . . . .	228
4.	Biochemische Mechanismen der Resistenzentstehung . . . . .	231
4.1.	Veränderung von Zellbestandteilen . . . . .	231
4.1.1.	Herabgesetzte Bindung am Wirkort . . . . .	231
4.1.2.	Herabgesetzte Zellpermeabilität . . . . .	233
4.1.3.	Ausbleiben der „letalen Synthese“ . . . . .	234
4.1.4.	Umgehung von Biosyntheseblocks . . . . .	235
4.2.	Inaktivierung des Wirkstoffes . . . . .	236
4.2.1.	Antibiotika-inaktivierende Enzyme in Bakterien . . . . .	236
4.2.2.	Inaktivierung von Wirkstoffen in höheren Zellen . . . . .	241
5.	Vermeidung und Umgehung von Resistenz . . . . .	241
5.1.	Epidemiologisch wirksame Maßnahmen . . . . .	242
5.2.	Vermeidung enzymatischer Inaktivierungsmechanismen . . . . .	243
5.3.	Wege zur Umgehung oder Durchbrechung Plasmid-codierter Resistenz in der antibakteriellen Chemotherapie . . . . .	245
Literatur . . . . .		247
 <b>Sechstes Kapitel. Kombinierte Chemotherapie . . . . .</b>		251
1.	Additive Wirkung – Synergismus – Antagonismus . . . . .	254
2.	Biochemische Voraussetzungen für synergistische Wirkungen . . . . .	258
3.	Argumente für die Kombination antimikrobieller Wirkstoffe . . . . .	262
4.	Risiken der Kombination von Wirkstoffen in der antimikrobiellen Chemotherapie . . . . .	265
5.	Besonderheiten der Kombination von Wirkstoffen in der Tumorchemotherapie . . . . .	265
5.1.	„Therapia magna sterilans“ . . . . .	266
5.2.	Synergismus in der Tumorchemotherapie . . . . .	266
5.3.	Biochemische und cytokinethische Grundlagen für die Kombination von Wirkstoffen . . . . .	268
5.4.	Vermeidung der Selektion resistenter Klone . . . . .	270
Literatur . . . . .		271
 <b>Siebtes Kapitel. Die Suche nach neuen Chemotherapeutika . . . . .</b>		273
1.	Abwandlung bekannter Strukturen – molekulare Manipulation . . . . .	276
2.	Die Suche nach neuen Naturstoffen: Screening auf Antibiotika . . . . .	277
3.	„Gezielte“ Synthese neuer Verbindungen . . . . .	281
4.	Quantitative Struktur-Wirkungsbeziehungen . . . . .	283
5.	Blindes Screening . . . . .	284
6.	Therapeutische Ziele – adäquate Modelle . . . . .	286
Literatur . . . . .		288

<b>Achtes Kapitel. Grenzen der Chemotherapie . . . . .</b>	<b>289</b>
1. Unerwünschte Nebenwirkungen von Antibiotika und Chemotherapeutika . . . . .	291
1.1. Überempfindlichkeitsreaktionen . . . . .	292
1.2. Direkte toxische Wirkungen von Chemotherapeutika und Antibiotika . . . . .	297
1.3. Typische Nebenwirkungen antineoplastischer Substanzen . . . . .	304
2. Chemotherapie und Immunantwort . . . . .	306
2.1. Immundefekte . . . . .	307
2.2. Möglichkeiten zur Steigerung der Immunantwort . . . . .	312
3. Chemotherapie und Umwelt . . . . .	315
3.1. Einfluß der Chemotherapie auf die mikrobielle Ökologie . . . . .	315
3.2. Hospitalismus . . . . .	316
3.3. Die Verwendung von Antibiotika und Chemotherapeutika in der Landwirtschaft und Tierernährung . . . . .	323
4. Chemotherapeutika als Cancerogene . . . . .	328
Literatur . . . . .	332
<b>Sachverzeichnis . . . . .</b>	<b>337</b>