

## 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
Literatur . . . . .	21
 <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 Mureingerüsts	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 Porfiromycin	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
Literatur		177

#### **Viertes Kapitel. Das Problem der Selektivität in der Chemotherapie** 187

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
Literatur		206

#### **Fünftes Kapitel. Resistenzprobleme** 209

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

## Sechstes Kapitel. Kombinierte Chemotherapie . . . . . 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 Chemo- therapie . . . . .	265
5.	Besonderheiten der Kombination von Wirkstoffen in der Tumorchemotherapie	265
5.1.	„Therapia magna sterilisans“ . . . . .	266
5.2.	Synergismus in der Tumorchemotherapie . . . . .	266
5.3.	Biochemische und cytokinetische Grundlagen für die Kombination von Wirk- stoffen . . . . .	268
5.4.	Vermeidung der Selektion resistenter Klone . . . . .	270
Literatur	. . . . .	271

## Siebttes Kapitel. Die Suche nach neuen Chemotherapeutika . . . . . 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> . . . . .	289
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> . . . . .	337