

Abb. 2.9 Ein- und Zwei-Kompartiment-Modelle und ihre Eliminationsfunktionen. Die Graphiken zeigen semilogarithmisch die Kinetik im Ein- und Zwei-Kompartiment-Modell. Es ist der Logarithmus der Konzentration des Pharmakons P gegen die Zeit t aufgetragen. Die Elimination im Zwei-Kompartiment-Modell erfolgt erst schnell, was der Kinetik des primären Eliminationsweges entspricht (gestrichelte Gerade). Danach wird kontinuierlich Arzneistoff aus dem zweiten Kompartiment in das erste Kompartiment übertragen (blaue Linie) und die Elimination verlängert sich.

Kompartimente

Ein Arzneistoff kann in mehrere **Kompartimente** aufgenommen werden. Dies bestimmt die Form der Eliminationskinetik (Abb. 2.9). Es gibt Arzneistoffe, die während der Verteilungsphase in ein lipophiles Kompartiment (z. B. Fettgewebe) aufgenommen und entsprechend langsamer eliminiert werden. Am Anfang scheint das Arzneimittel also schneller eliminiert zu werden, da es zusätzlich zur Elimination auch noch aus dem Blutplasma in ein Kompartiment verschwindet. Die Halbwertszeit verlängert sich jedoch, da der Arzneistoff nun im Sinne eines Fließgleichgewichtes langsam aus dem speichernden Kompartiment freigesetzt wird.



Praxistipp

Lithium wird intrazellulär über lange Zeit gespeichert (HWZ 10 d). Der im Blutplasma nach Lithiumgabe vorhandene Anteil wird hingegen schnell renal eliminiert. Daher sollten Lithiumspiegelbestimmungen 12 h nach der letzten Tabletteneinnahme erfolgen. So ist das überschüssige, nicht intrazelluläre Lithium bereits eliminiert, und der Blutplasmaspiegel korreliert nun mit der intrazellulär gespeicherten und dort lang wirksamen Menge an Lithium (vgl. S. 362).

Halbwertszeit

Die Halbwertszeit (HWZ, $t_{1/2}$) ist für Kinetiken 1. Ordnung eine **dosisunabhängige Größe**, die angibt, wann die Plasmakonzentration einer Substanz auf die Hälfte der Plasmakonzentration zum Ausgangs-

zeitpunkt gesunken ist (Abb. 2.10). Sie ist abhängig von der **Eliminationskonstante k**, die substanzspezifisch ist:

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k} = \frac{0,603}{k}$$

BEACHTEN

Das Konzept der HWZ ist nicht auf die Zero-Order-Kinetik anwendbar! Alkohol wird beispielsweise immer gleich schnell eliminiert.

Die Halbwertszeit hat große Bedeutung für die Abschätzung der Elimination eines Arzneistoffs, z. B. im Rahmen einer Medikamentenumstellung.

MERKE

Faustregel: Nach fünf Halbwertszeiten ist ein Pharmakon zu über 95 % eliminiert.

Aufsättigung

Umgekehrt gelten vergleichbare Zusammenhänge für die **Aufsättigung**: Eine Dosis D, die über ein Intervall τ gegeben wird, das der Halbwertszeit $t_{1/2}$ entspricht ($\tau = t_{1/2}$), wird nach jeder Gabe zu 50 % abgebaut. Die restlichen 50 % akkumulieren, bis insgesamt ein steady-state von fast 200% der Konzentration im Vergleich zur Gabe einer Einzeldosis erreicht ist. Um eine schnellere Aufsättigung zu erreichen, werden zuerst eine hohe **Aufsättigungsdosis** (Initialdosis, *loading dose*) und dann niedrige **Erhaltungsdosen** (*maintenance dose*) appliziert.

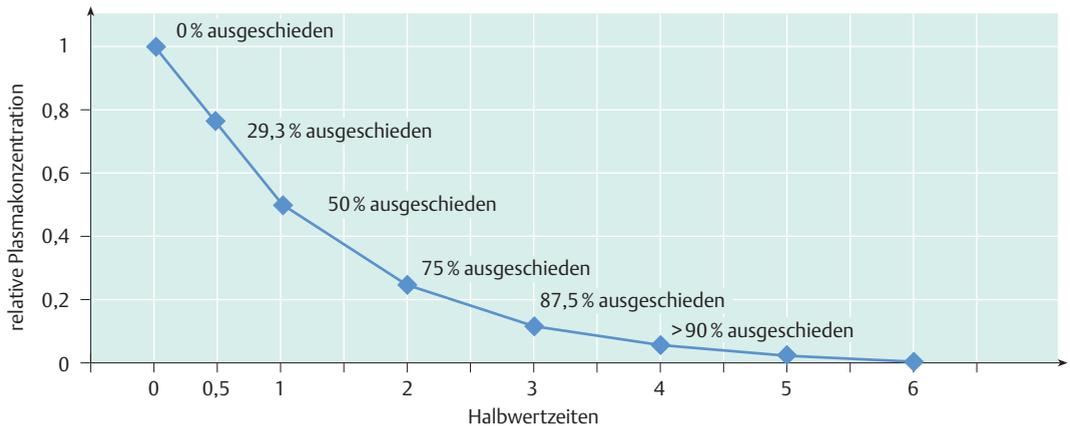


Abb. 2.10 Plasmakonzentrationsabfall über die Zeit.

Beispielsweise wird das Antikoagulanz Phenprocoumon (HWZ 6 d, s. S. 110) typischerweise initial aufgesättigt (z. B. 1. Tag: 6–9 mg; 2. Tag: 6 mg; 3. Tag: 3 mg). Die erforderliche Erhaltungsdosis beträgt meist 1,5 bis 4,5 mg, variiert jedoch individuell sehr stark (cave: Komedikation!) und muss daher in Abhängigkeit vom beabsichtigten Ausmaß der Gerinnungshemmung gesteuert werden (→ INR).

MERKE

Nach regelmäßiger Gabe eines Pharmakons über einen Zeitraum von ca. 5 Halbwertszeiten ist eine Plateauphase (steady state) erreicht.

verstehen man die relative Wirkstärke bezogen auf die maximal mögliche Wirkung an einer Zielstruktur. Grundlage ist das **Schlüssel-Schloss-Prinzip** (Abb. 2.11).

Jede **Interaktion zwischen Ligand und Zielstruktur** kann charakterisiert werden hinsichtlich:

– Affinität

- Bindungsort (ortho-/isosterisch oder allosterisch)
- Dauer (irreversibel oder reversibel)

– Wirkung

- intrinsische Aktivität (Stimulation oder Hemmung)
- Veränderung der Affinität weiterer Liganden.

BEACHTEN

Liganden können sich in ihrer Affinität und in ihrer intrinsischen Aktivität unterscheiden. Der physiologische, endogene Ligand muss dabei nicht unbedingt die größte intrinsische Aktivität haben.

2.3 Pharmakodynamik



Key Point

Welche Vorgänge löst ein Pharmakon im Körper aus? Die Pharmakodynamik beschreibt die Bindung und den Effekt von Arzneistoffen an molekulare Zielstrukturen.

Pharmakodynamik ist die Lehre der molekularen Wirkungen eines Wirkstoffes bzw. Arzneistoffes, der seine Wirkung realisieren kann durch

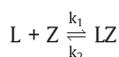
- reversible oder irreversible Bindung
- an sämtliche körpereigene (Proteine, Kohlenhydrate, Fette, DNA/RNA) oder körperfremde (Bakterien, Viren) Strukturen,
- die vielfältigen Funktionen (Rezeptor für endogene Liganden, Antikörper, Transportsystem, Enzym, Coenzym, Translationstemplate) haben können.

2.3.1 Affinität und Intrinsic Activity

Die Bindungsstärke eines Arzneistoffes wird als **Affinität** für seine Zielstruktur bezeichnet. Neben der Affinität eines jeden Pharmakons ist für seine Wirkung auch die **intrinsische Aktivität** wichtig. Hierunter

Affinität

Die Gesetzmäßigkeiten, nach denen ein Pharmakon an seine Zielstrukturen binden kann (Ligand-Zielstruktur-Bindung), sind die gleichen wie in der Chemie der **Enzymkinetik** (Substrat-Enzym-Bindung). Der Prozess kann gesättigt werden, und es gibt Geschwindigkeitskonstanten für die Assoziation (Bindung, k_1) und Dissoziation (Trennung, k_2), welche die **Affinität** von Ligand L und Zielstruktur Z festlegen:



Die **Dissoziationskonstante** K_D [mol/l oder M] ist definiert als Verhältnis zwischen freien Zielstrukturen [Z], Liganden [L] und gebundenen Ligand-Zielstruktur-Komplexen [LZ]:

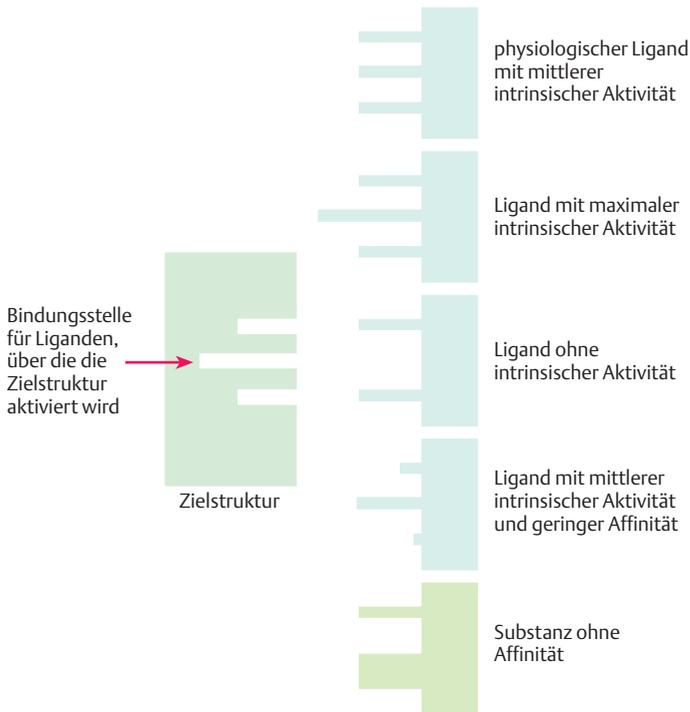


Abb. 2.11 Schlüssel-Schloss-Prinzip. Die Struktur des Liganden beeinflusst die Affinität zur Zielstruktur, aber auch die Affinität zu dem Bereich der Zielstruktur, die den Effekt vermittelt.

$$K_D = \frac{k_2}{k_1} = \frac{[L] \cdot [Z]}{[LZ]}$$

Eine **hohe Dissoziationskonstante** (im μM -Bereich oder höher) bedeutet dabei eine **niedrige Affinität**, denn nur eine hohe Dosis eines Arzneistoffes bildet eine definierte Anzahl von Ligand-Zielstruktur-Komplexen. Eine **niedrige Dissoziationskonstante** (nM) bedeutet umgekehrt eine **hohe Affinität** für die Zielstruktur.

Diese Gleichung kann zu einer Funktion abhängig von der Konzentration des Liganden [L] umgeformt werden, die die Anzahl der besetzten Zielstrukturen [LZ] beschreibt:

$$[LZ] = [T] \cdot \frac{[L]}{[L] + K_D}$$

[T]: Gesamtanzahl aller Zielstrukturen [Z] + [LZ]

In semilogarithmischer Darstellung zeigt sich dabei ein sigmoidaler (= S-förmiger) Verlauf (Abb. 2.12). Die semilogarithmische Darstellung besitzt gegenüber der linearen Darstellung den Vorteil, dass Veränderungen der Affinität viel einfacher in Form einer Rechts- oder Linksverschiebung der Kurve abgelesen werden können.

MERKE

- Hoher K_D -Wert = Rechtsverschiebung der Kurve = niedrige Affinität
- Niedriger K_D -Wert = Linksverschiebung der Kurve = hohe Affinität.

2.3.2 Bindungsort

Ortho-/isosterische Bindung | Die Bindung an die Stelle, an welche auch der endogene, physiologische Ligand bindet, wird als orthosterische Bindung bezeichnet (von gr. ορθοζ = korrekt, richtig und στεροζ = Form, Struktur). Die Bindung von Arzneistoffen an das aktive Zentrum von Enzymen wird als isosterische Bindung bezeichnet (von gr. ισοζ = gleich).

Allosterische Bindung | Eine allosterische Bindung findet an einer anderen Stelle als an der des natürlichen Liganden bzw. Substrates statt (gr. αλλοσ = anders). Eine Zielstruktur kann über mehrere pharmakologisch relevante ortho- und allosterische Bindungsstellen verfügen. Dementsprechend sind verschiedene Interaktionen zwischen endogenen und exogenen Liganden denkbar, wie am Beispiel des GABA-A-Rezeptors in Tab. 2.11 dargestellt.

2.3.3 Interaktion zwischen Liganden

Kompetitive Hemmung

Je größer die Dissoziationskonstante K_D und je niedriger damit die Affinität eines Liganden L zu seiner Zielstruktur Z ist, desto weiter verschiebt sich die Dosis-Bindungs-Kurve nach rechts (Abb. 2.12, gestrichelte Kurve). Konkurrieren zwei Liganden um eine Zielstruktur, kommt es zur kompetitiven (ortho-/isosterischen, d.h. an richtiger/gleicher Stelle bindend) Hemmung. Es stehen weniger Zielstrukturen pro individuellem Ligand zur Verfügung. Die Dissoziationskon-

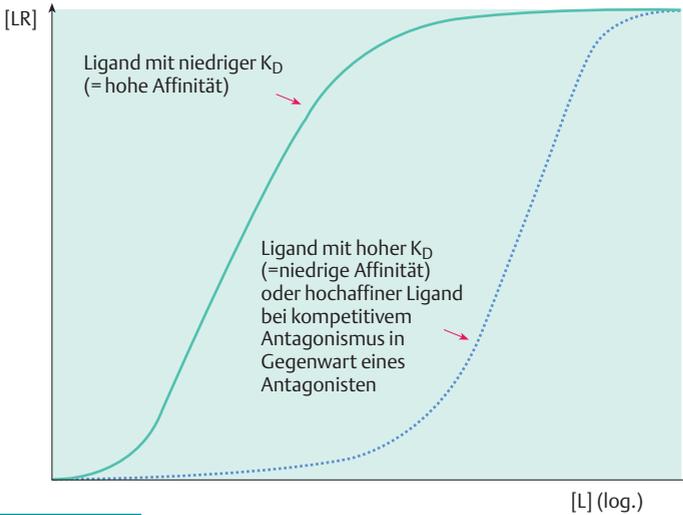


Abb. 2.12 Dosis-Bindungs-Kurve. Besetzte Bindungsstellen (Ligand-Rezeptor-Komplex LR) in Abhängigkeit von der Konzentration eines Liganden (L, logarithmisch aufgetragen).

Tabelle 2.11

Orthosterische und allosterische Bindungsstellen des GABA-A-Rezeptors		
Position	Beispiel für Agonisten	Beispiel für Antagonisten
orthosterisch	GABA (endogener Ligand)	Bicucullin (Krampfgift)
allosterisch (Benzodiazepin-Bindungsstelle)	Diazepam, Zolpidem (Sedativa)	Flumazenil (Antidot gegen Benzodiazepine und -Analoga)
allosterisch (nicht identisch mit der Benzodiazepin-Bindungsstelle)	Phenobarbital (Sedativum)	-

stante der Liganden wird auch hier größer, und die Dosis-Bindungs-Kurven verschieben sich nach rechts.

Nicht kompetitive Modulation

Arzneistoffe können allosterisch (= an anderer Stelle) an der Zielstruktur angreifen und wirken so hemmend oder stimulierend. Das ist eine Form der nicht kompetitiven Modulation, da in der Regel keine Verdrängung des orthosterischen Liganden auftritt. Bei dieser allosterischen Modulation von Zielstrukturen kann der Ligand

- eine **eigene intrinsische Aktivität** aufweisen (allosterischer Agonist/Antagonist),
- die **Affinität** der Zielstruktur zum primären Liganden **verändern** wie z. B. Benzodiazepine die Affinität von GABA zum GABA-A-Rezeptor erhöhen (allosterischer Modulator/Enhancer)
- die **Kopplung** an die nachgeschaltete Signalkaskade und damit die intrinsische Aktivität **verändern** (ebenfalls allosterischer Modulator/Enhancer genannt) oder
- sowohl intrinsisch als auch modulatorisch wirken (**ago-allosterischer Modulator**).

[L] (log.)

In der Dosis-Bindungs-Kurve stellt sich die allosterische Modulation als **Veränderung der Potenz** (rechts-links-Verschiebung) oder **Effizienz** (Stauchung/Streckung der Kurve) dar, analog zum K-Typ oder V-Typ allosterischer Effektoren in der Enzymkinetik (s. Lehrbücher der Biochemie). Allosterische Modulatoren haben den pharmakotherapeutischen Vorteil, dass sie nur in Gegenwart des endogenen Liganden wirksam sind.

2.3.4 Dauer und Stabilität der Bindung

Dauer I Die Bindung an die Zielstruktur ist üblicherweise eine lockere, nicht kovalente Bindung. Wenige Arzneistoffe, wie Penicillin, ASS, Tranylcypromin oder Phenoxybenzamin, können eine kovalente und damit **irreversible** Bindung mit ihren Zielstrukturen eingehen. Ihre Wirkung kann somit nur durch **Neusynthese** des Moleküls beendet werden! Sinkt die Anzahl der freien Rezeptoren, z. B. bedingt durch die irreversible Bindung eines anderen Liganden, wird die Dosis-Bindungs-Kurve gestaucht.

Stabilität I Das *Loose-Binding*-Konzept besagt, dass ein Arzneistoff zwar eine hohe Assoziationsgeschwindigkeit (k_1), aber auch eine hohe Dissoziationsgeschwindigkeit (k_2) hat, sodass die physiologischen Liganden den Arzneistoff einfach verdrängen können. Analog zu Enzymen können sämtliche **Zielstrukturen gesättigt** werden. Sind alle Rezeptoren besetzt bzw. alle Enzyme gebunden, ist das Maximum eines über diese Bindung induzierbaren Effekts erreicht (ceiling). Arzneistoffe, die an mehrere Zielstrukturen binden, werden auch als „dirty drugs“ bezeichnet. Arzneistoffe, die selektiv nur an eine Zielstruktur binden, heißen „clean drugs“.

MERKE

- Arzneistoffe können orthosterisch oder allosterisch jeweils mit hoher oder niedriger Affinität an ihre Zielstruktur binden.
- Nur Liganden, die den identischen Bindungsplatz der Zielstruktur nutzen, können sich gegenseitig kompetitiv verdrängen.

2.3.5 Intrinsic activity

Die **intrinsische Aktivität** gibt an, wie stark die Wirkung bei Aktivierung durch einen bestimmten Liganden ist (in Relation zum maximal möglichen, durch die Zielstruktur vermittelten Effekt).

MERKE

Intrinsic activity = Effekt des Liganden/theoretischer Maximaleffekt an dieser Zielstruktur

Die Messung des „Effekts“ ist schwierig, da die Aktivierung einer Zielstruktur meist über verschiedene Signalkaskaden zu zahlreichen Veränderungen führt, die darüber hinaus von Gewebe zu Gewebe variieren können (*pluridimensional efficacy*). Zwei Arzneistoffe, die ausschließlich über dieselbe Zielstruktur wirken, können unterschiedliche Signalkaskaden und damit unterschiedliche Wirkungen anstoßen (*agonist directed trafficking*).

EXKURS

Opioide – obwohl meist μ -Rezeptor-Agonisten – sind in ihrem Wirkprofil unterschiedlich. So wirkt Morphin z. B. stark antitussiv, aber Tilidin kaum antitussiv, obwohl ihre analgetische und obstipierende Wirkung ungefähr gleich ist. Auch die therapeutische Breite, also die Dosisrelation zwischen gewünschter Wirkung wie Analgesie oder Hustenstillung und letaler Wirkung wie Atemdepression, unterscheidet sich stark (vgl. S. 253).

Man unterscheidet reine, partielle und inverse Agonisten und Antagonisten an einer Zielstruktur (Abb. 2.13, vgl. S. 19).

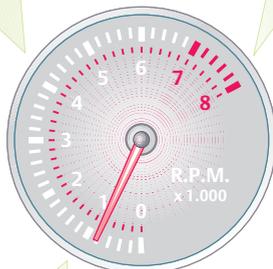
Reine (= volle) Agonisten (intrinsische Aktivität = 1) lösen an der Zielstruktur den maximal möglichen Effekt aus. „Rein“ wird hier im Sinne von ausschließlichem Agonismus, nicht im Sinne von „clean“ (s. o.) gebraucht.

Antagonisten haben eine intrinsische Aktivität = 0. Jede Zielstruktur hat einen Grundtonus. So gibt es z. B. bei ionotropen Rezeptoren (s. S. 33) immer einen gewissen Ruhestrom von Ionen. Antagonisten beeinflussen diesen Ruhestrom nicht, verhindern jedoch die Vergrößerung des Stroms, die durch Agonisten induziert wird.

Inverse Agonisten (intrinsische Aktivität < 0) setzen den Grundtonus herab und verkleinern den basalen Ionenstrom bzw. die Ruheaktivität von Enzymen oder G-Proteinen. Bei Enzymen oder metabotropen Rezeptoren liegt in Ruhe ein Gleichgewicht zwischen inaktiver Form Z und aktiver Form Z* vor. Inverse Ago-

partielle Agonisten/Antagonisten bewirken zwar eine deutliche Drehzahlsteigerung, stoßen aber nicht in den maximalen Bereich vor. Vom Leerlauf aus gesehen, sind sie **partielle Agonisten**, da sie die Drehzahl erhöhen. Von der Volllast aus gesehen sind sie **partielle Antagonisten**, da sie das System abbremsen.

reine Agonisten bringen das System auf maximale Drehzahl.



kein Bindungspartner oder reine Antagonisten lassen den Rezeptor im „Leerlauf“ (Grundtonus) laufen.

inverse Agonisten senken die Aktivität der Zielstruktur sogar unter den „Leerlauf“ (Grundtonus), so dass der Motor still steht.

Abb. 2.13 Der Drehzahlmesser eines Autos als Analogie zu Agonisten und Antagonisten.