

3 Pharmakodynamik

Rezeptorvermittelte Pharmakonwirkungen 55 Arzneimittelwirkungen an anderen Zielmolekülen als an Rezeptoren 73 Dosierung und Dosis- bzw. Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen 74
Beziehungen zwischen der chemischen Struktur und der pharmakologischen Wirkung 79
Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik 80

Wie bereits in ▶ Kap. 1 beschrieben, ist die Pharmakodynamik die Wissenschaft von den biochemischen und physiologischen Arzneimittelwirkungen am tierischen oder menschlichen Organismus sowie an Mikroorganismen und Parasiten.

Dementsprechend umfasst die Pharmakodynamik

- die Art der Wirkung (Wirkprofil, Wirkqualität),
- den Wirkungsmechanismus,
- den Ort der Wirkung,
- die Wirkstärke (Potenz; engl. potency) und
- die Wirksamkeit (Effektivität; engl. efficacy).

Spezifisch wirkende Substanzen interagieren mit definierten körpereigenen Zielmolekülen, die von ihrer Struktur her Proteine wie Rezeptoren, Transporter und Enzyme, DNA, RNA oder Lipide sind. Sie wirken bereits in niedrigen Dosierungen bzw. Konzentrationen (meist im nano- oder mikromolaren Bereich), und ihr Effekt hängt von der chemischen Struktur und damit von der Form, Größe und stereochemischen Anordnung des Moleküls wie von der Lage funktioneller Gruppen im Molekül und der Elektronenverteilung ab.

Verbindungen mit Angriff an demselben Zielmolekül besitzen vielfach gemeinsame Strukturelemente, sog. pharmakophore Gruppen, in entsprechender räumlicher Anordnung (vgl. z. B. ACE-Hemmer ▶ S. 509, Betablocker ▶ S. 328 f.).

Zur spezifischen Wirkung gehört auch, dass ein Pharmakon möglichst selektiv an den genannten Strukturen angreift. Da bei den meisten Arzneistoffen diese Forderungen nur unvollständig erfüllt sind oder wenn die gleichen Zielmoleküle an verschiedenen Zelltypen bzw. Geweben vorkommen, muss neben der erwünschten Hauptwirkung auch mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW, Nebenwirkungen, ▶ S. 82 ff.) gerechnet werden.

Auf molekular-pharmakologischer Ebene gehört zur Spezifität, dass das Pharmakon mit ausreichender Affinität (▶ S. 58 f.) an sein Zielmolekül bindet und außerdem die Fähigkeit besitzt, infolge dieser Bindung dessen Funktion zu steigern oder zu hemmen.

Von der amerikanischen Zulassungsbehörde für Arzneimittel, der Food and Drug Administration (FDA), sind Arzneistoffe mit Angriff an etwa 650 unterschiedlichen Zielstrukturen zugelassen.

Unspezifisch wirkende Substanzen sind dadurch charakterisiert, dass sie

- nicht spezifisch mit endogenen Verbindungen reagieren und
- bei nicht zu tiefgreifender chemischer Abwandlung sich in ihrer Wirkung kaum verändern.

Allerdings gehören nur sehr wenige Verbindungen zu dieser Art von Pharmaka. Beispiele sind Osmolaxanzien bzw. Osmodiuretika (▶ S. 656) sowie einige Desinfektionsmittel (▶ S. 859 ff.).

Wirkungsmechanismen. Die meisten Pharmakawirkungen lassen sich auf wenige Wirkungsmechanismen zurückführen, von denen in □ Tab. 3.1 Beispiele zusammengestellt sind.

Arzneistoffe wirken insbesondere durch

- Interaktion mit membranständigen Rezeptoren (Rezeptorstimulation oder -blockade),
- Öffnen oder Blockieren von spannungsabhängigen oder Liganden-gesteuerten Ionenkanälen,
- Regulation der Gentranskription durch Bindung an intrazelluläre Rezeptoren,
- Beeinflussung von transmembranären oder intrazellulären Transportern,
- Hemmung oder Aktivierung von Enzymen sowie
- Störung von Biosynthesen in Mikroorganismen.

Auf weitere Wirkungsmechanismen, wie z. B. die von Antimetaboliten, Antikörpern oder mit der DNA bzw. RNA reagierenden Wirkstoffen, wird im Speziellen Teil eingegangen.

3.1 Rezeptorvermittelte Pharmakonwirkungen

Unter **pharmakologischen Rezeptoren** versteht man intrazelluläre oder membranständige Proteine bzw. aus

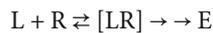
Tab. 3.1 Wirkungsmechanismen von Pharmaka

Art des Mechanismus	Beispiele
Interaktion mit membranständigen Rezeptoren	
Rezeptorstimulation	Erregung von Adrenozeptoren durch Sympathomimetika (vgl. 11.14) Erregung von Muscarin-Rezeptoren durch direkte Parasympathomimetika (vgl. 11.15)
Rezeptorblockade	Hemmung von Adrenozeptoren durch α - oder β -Adrenozeptorblocker (vgl. 11.14) Blockade von Histamin-Rezeptoren durch H_1 - und H_2 -Antihistaminika (vgl. 13.1 und 16.2)
Beeinflussung von nukleären Rezeptoren	
Stimulation von nukleären Rezeptoren	Stimulation des Schilddrüsenhormonrezeptors durch Triiodthyronin (vgl. 12.3) Stimulation von PPAR γ durch Glitazone (vgl. 12.6)
Hemmung von nukleären Rezeptoren	Hemmung des Mineralcorticoidrezeptors durch Eplerenon (vgl. 17.4)
Beeinflussung spannungsabhängiger Ionenkanäle	
Öffnung spannungsabhängiger Ionenkanäle	Öffnung von Kaliumkanälen durch Kaliumkanalöffner (vgl. 14.2)
Blockade spannungsabhängiger Ionenkanäle	Schließen von Natriumkanälen durch Lokalanästhetika (vgl. 11.7) Blockade von Calciumkanälen durch Calciumkanalblocker (vgl. 14.2)
Interaktion mit Transportern	
Hemmung von aktiven Transportprozessen	Hemmung der Wiederaufnahme von Monoaminen durch Antidepressiva (vgl. 11.2) Hemmung der vesikulären Speicherung von Monoaminen durch Reserpin (vgl. 11.14)
Hemmung von Carriern	Hemmung des Na ⁺ /K ⁺ /2Cl ⁻ -Kotransporters durch Schleifendiuretika vom Furosemidtyp (vgl. 17.4) Hemmung des Na ⁺ /Cl ⁻ -Kotransporters durch Thiazide (vgl. 17.4)
Enzymbeeinflussung	
Enzymaktivierung	Aktivierung von Plasmin durch Alteplase (vgl. 14.1) Stimulation der Guanylylcyclase durch NO (vgl. 14.3)
Enzymhemmung	Hemmung der Prostaglandinsynthese durch nichtsteroidale Antiphlogistika (vgl. 11.5) Hemmung der Acetylcholinesterase durch indirekte Parasympathomimetika (vgl. 11.15) Hemmung des Angiotensin-Konversions-Enzyms durch ACE-Hemmer (vgl. 14.2)
Beeinflussung von Biosynthesen in Mikroorganismen	
Hemmung der Zellwandsynthese von Bakterien	Bakterizide Wirkung von Betalactam-Antibiotika (vgl. 21.1)
Störung der Proteinsynthese von Bakterien	Bakteriostatische Wirkung von Tetracyclinen (vgl. 21.1)
Störung der Folsäuresynthese	Bakteriostatische Wirkung von Sulfonamiden (vgl. 21.1)

mehreren Proteinen zusammengesetzte Komplexe, die nach Bindung eines (endogenen oder exogenen) Liganden an eine spezifische Bindungsstelle entweder direkt (z. B. durch Öffnung eines Ionenkanals oder Stimula-

tion einer Rezeptor-Tyrosinkinase, ► S. 69 ff.) oder über eine Rezeptor-vermittelte Signaltransduktion (Rezeptor-Effektor-Kopplung, ► S. 64 ff.) einen Effekt (E) hervorzurufen vermögen.

Entsprechend dieser Definition lautet die Grundgleichung einer Ligand-(L)-Rezeptor-(R)-Interaktion:



Einem (pharmakologischen) Rezeptor kommt somit eine duale Funktion zu: Die

- Signalerkennung durch Wechselwirkung mit dem Liganden und Bildung des Ligand-Rezeptor-Komplexes und
- direkte oder indirekte Auslösung eines Effekts.

Die Zahl pharmakologischer Rezeptoren ist wie die anderer körpereigener, funktionaler Moleküle begrenzt, die Ligandenbindung daher sättigbar. Letztere ist ferner stereoselektiv und im Gegensatz zu enzymatischen Reaktionen ohne chemische Veränderung des Liganden reversibel.

Rezeptoren besitzen für den Pharmakologen wie die Enzyme für den Biochemiker besondere Bedeutung. Auch gibt es zahlreiche Parallelen zwischen Rezeptoren und Enzymen. In der Enzymologie unterscheidet man zwischen dem gesamten Enzymmolekül und seinem aktiven Zentrum, d. h. jenem Molekülteil, der an der Reaktion mit dem Substrat beteiligt ist. Analog dazu kann zwischen dem Rezeptormolekül als Ganzem und seinen Bindungsstellen differenziert werden.

Aufgrund dieser ähnlichen Eigenschaften werden von einigen pharmakologischen Autoren auch Enzyme zu den Rezeptoren gerechnet. Hier wird an der klassischen Rezeptordefinition und damit der Trennung von Rezeptoren und Enzymen festgehalten.

3.1.1 Rezeptorisolierung, -strukturaufklärung, -transfektion und -expression

Wegen der meist sehr geringen Rezeptordichte im Gewebe schien die Isolierung reiner Rezeptormoleküle lange Zeit utopisch. Durch gentechnologische Verfahren sowie mit aufwändigen Isolierungsmethoden (u. a. Solubilisierung der Rezeptorproteine mit nichtionischen Detergenzien, Affinitätschromatographie, Ionenaustauschchromatographie) konnten nunmehr jedoch zahlreiche Rezeptorgene kloniert, Rezeptoren isoliert und ihre Aminosäuresequenz aufgeklärt werden. Außerdem konnte durch Einbringen von Rezeptorgen in Zellen, die ursprünglich nicht über diese Art von Rezeptoren verfügten (z. B. Fibroblasten), eine entsprechende Rezeptorexpression erreicht werden. Schließlich führte die Sequenzierung ganzer Genome dazu, dass aufgrund von Homologien viele neue Rezeptoren identifiziert werden konnten, deren biologische Funktion allerdings teilweise noch nicht aufgeklärt ist und für die noch keine physiologischen oder pharmakologischen Liganden bekannt sind (sog. **Orphan-Rezeptoren**).

3.1.2 Rezeptorsubtypen

In der Enzymologie werden Enzyme, die dieselben Substrate umsetzen, sich aber in ihren K_m - und v_{max} -Werten unterscheiden, als Isoenzyme bezeichnet. In analoger Weise können auch bei den Rezeptoren verschiedene Typen und Subtypen unterschieden werden: Für praktisch jeden Neurotransmitter, aber auch für Hormone, Vitamine, Wachstumsfaktoren u. a. wurden in ihrer Struktur zwar ähnliche, aber sowohl mit klassischen pharmakologischen als auch mit molekularbiologischen Methoden eindeutig unterscheidbare Rezeptoren, d. h. Rezeptoren mit unterschiedlicher Aminosäuresequenz, nachgewiesen. Beispielsweise interagiert Noradrenalin mit α - und β -Adrenozeptoren, die nochmals in verschiedene Subtypen unterteilt werden können (► S. 318 ff.). Acetylcholin tritt mit Nicotin- und Muscarinrezeptoren (► S. 334 f.), von denen ebenfalls wieder Subtypen existieren, in Wechselwirkung. Besonders zahlreiche Subtypen wurden bei den Serotoninrezeptoren (► S. 442) gefunden. Von den Estrogen- und Progesteron-Rezeptoren (► S. 414 ff.) existieren (mindestens) jeweils zwei Subtypen (α und β). Weitere Rezeptorsubtypen sind im Speziellen Teil beschrieben.

Die Natur arbeitet somit gleichsam mit Hauptschlüsseln, den physiologischen Liganden, an Einzelschlössern, den Rezeptorsubtypen.

3.1.3 Rezeptorreserve

Zur Signalweiterleitung benötigt der aktive Rezeptor einen Effektor mit hoher Affinität zur aktiven und geringerer Affinität zur inaktiven Rezeptorkonformation. Stehen weniger Effektoren als Rezeptoren zur Verfügung, kann vielfach die maximale Wirkung durch Kopplung nur eines Teils von aktiven Rezeptoren an deren Effektoren erzielt werden. Die Rezeptoren, die nicht an der Kopplung beteiligt sind, werden als Rezeptorreserve bezeichnet. Durch Variation der Rezeptorreserve kann die Empfindlichkeit einer Zelle gegenüber einem Pharmakon erhöht oder erniedrigt werden.

3.1.4 Desensibilisierung, Rezeptor-Down- und -Up-Regulation

Die Intensität des durch eine bestimmte Ligandenkonzentration ausgelösten Signals ist nicht konstant, sondern sie kann – bei verschiedenen Rezeptoren unterschiedlich stark ausgeprägt – bei anhaltender Rezeptorstimulation abnehmen: In diesem Fall kommt es zur Desensibilisierung, d. h. zur Abnahme der Empfindlichkeit des Systems.

Der **Desensibilisierung** liegen mehrere Mechanismen zugrunde. So bewirkt beispielsweise die Aktivierung membranständiger G-Protein-gekoppelter Rezeptoren (► S. 64 ff.) nach Rezeptorstimulation außer dem eigentlichen Effekt auch eine **Rezeptor-Phosphorylierung**. Dadurch steigt die Affinität dieser Rezeptoren zu

intrazellulären Proteinen (**Arrestinen**), welche die Rezeptor-vermittelte Signaltransduktion hemmen. Konsequenz nimmt die Stärke des Signals ab. Zur Desensibilisierung trägt ferner eine erhöhte Bildung inhibitorischer G-Proteine (► S. 65 f.) sowie eine verringerte Expression der Rezeptorgene und ein beschleunigter Abbau von Rezeptor-mRNA bei. Außerdem ändert sich die Zahl der Rezeptoren in Abhängigkeit vom Funktionszustand des Organismus bzw. des betreffenden Organs. In Gegenwart anhaltend hoher Konzentrationen stimulierender Liganden findet man eine Erniedrigung der Zahl aktiver Rezeptoren durch Internalisierung und verstärkten Abbau (**Rezeptor-Down-Regulation**). Ein relevantes Beispiel einer solchen Rezeptor-Down-Regulation ist die Abnahme der β -Adrenozeptorzahl bei Herzinsuffizienz aufgrund einer Erhöhung der Catecholamin-Konzentration im Blut (Hypercatecholämie, ► S. 543).

Ein Schutz der Rezeptoren gegen Aktivierung und damit eine Senkung des Rezeptorverbrauchs, z. B. durch Gabe von Rezeptorenblockern (kompetitiven Antagonisten, ► S. 60 f.), Denervierung oder einen Mangel an Neurotransmittern, vergrößert dagegen die Rezeptorenzahl (**Rezeptor-Up-Regulation**). Wirkstoffe, die indirekt auf ein bestimmtes System einwirken, können ebenfalls dessen Rezeptorendichte verändern (**heterologe Up- bzw. Down-Regulation**). Als Beispiele seien die Zunahme der Oxytocin-Rezeptoren unter Estrogen-gabe und deren Abnahme unter Progesteroneinwirkung sowie die Zunahme der Zahl von β -Rezeptoren, beispielsweise im Herzmuskel, bei Gabe von Schilddrüsenhormonen genannt. Diesen Befunden entspricht dann eine veränderte Gewebeeempfindlichkeit gegen Oxytocin bzw. Adrenalin/Noradrenalin.

Rezeptorsysteme erweisen sich somit hinsichtlich ihrer Anpassungsfähigkeit an verschiedene Bedingungen als ebenso flexibel wie die Enzymsysteme (vgl. → Enzyminduktion oder Enzymhemmung bei Biotransformationsreaktionen).

3.1.5 Krankheitsbedingte Veränderungen der Rezeptorfunktion

Abweichungen von der normalen Rezeptorfunktion kommen bei pathologischen Zuständen vor. Ein typisches Beispiel einer Rezeptor-Autoimmunkrankheit ist die **Myasthenia gravis**, bei der Autoantikörper gegen die cholinergen Rezeptoren (n-Cholinozeptoren, ► S. 334 f.) der motorischen Endplatte gebildet werden. Durch die Bindung der Antikörper an die Rezeptoren sind diese zu einer Wechselwirkung mit dem Neurotransmitter nicht mehr befähigt. Die Folge ist eine Muskelschwäche.

Auch dem **Morbus Basedow** (► S. 363 ff.) liegt eine Rezeptor-Autoimmunkrankheit zugrunde, und zwar

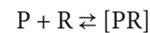
werden hierbei Antikörper gegen Thyrotropin-Rezeptoren gebildet, die – anders als die oben beschriebenen Antikörper – stimulierende Eigenschaften besitzen und somit nach Bindung an die Rezeptoren die Schilddrüse zu verstärkter Hormonproduktion anregen.

Ferner kann in diesem Zusammenhang die gestörte Bildung von LDL-Rezeptoren als Ursache der **familiär bedingten Hypercholesterolämie** (► S. 495) und der **Adiuretin-Rezeptor-Defekt** beim **renalen Diabetes insipidus** (► S. 657) genannt werden.

Der zu der Familie der epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptoren gehörende **Her2/neu-Rezeptor** spielt eine wichtige Rolle in der Diagnostik und Behandlung des **Mammakarzinoms**. In etwa 20 % aller Mammakarzinome ist er stark überexprimiert und in seiner Wirkung verstärkt, was sich in rascherem Tumorwachstum und einer ungünstigeren Prognose äußert (► S. 870 f.).

3.1.6 Agonisten, Antagonisten

In gleicher Weise wie physiologische Liganden können auch Pharmaka als exogene Liganden mit Rezeptoren interagieren. Die Voraussetzung für eine solche Pharmakon-Rezeptor-Wechselwirkung ist die Bildung eines Pharmakon-(P)-Rezeptor-(R)-Komplexes:



Ob und in welchem Ausmaß dieser Komplex gebildet wird, hängt von der **Affinität** des Pharmakons zum Rezeptor ab: Je höher die Affinität, desto größer ist die Tendenz des Pharmakons zur Bildung eines Komplexes mit dem Rezeptor. Ein Parameter für die Affinität ist die **Affinitätskonstante** K_D , die auch als **Dissoziationskonstante** bezeichnet wird. Nach dem Massenwirkungsgesetz ist

$$K_D = \frac{[P] \cdot [R]}{[PR]} = \frac{k_2}{k_1},$$

wobei [P] die freie Pharmakonkonzentration, [R] die freie Rezeptorkonzentration, [PR] die Pharmakon-Rezeptor-Komplex-Konzentration, k_1 die Assoziationsgeschwindigkeitskonstante und k_2 die Dissoziationsgeschwindigkeitskonstante bedeuten.

- Bedeutsam ist ferner die Unterscheidung zwischen
- Substanzen, die sowohl an den Rezeptor binden als auch ihn stimulieren, den **Agonisten**,



und

- Stoffen, die einen Rezeptor-vermittelten Effekt abschwächen oder ganz verhindern, den **Antagonisten**.

Pharmakon-Rezeptor-Bindung. Für die Bindung eines Wirkstoffs an einen Rezeptor kommen alle Bindungsarten (z. B. Ionenbindungen, Wasserstoffbrückenbindungen, hydrophobe Bindungen durch van-der-Waals-Kräfte) in Betracht. Fast immer sind verschiedene Bindungsarten gleichzeitig an der Interaktion beteiligt. Für die primäre Phase des Zusammentretens von Pharmakon und Rezeptor sind bei ionisierbaren Verbindungen (Basen, Säuren) Ionenbindungen von entscheidender Bedeutung, da deren Bindungskräfte – verglichen mit anderen Bindungsarten – die größte Reichweite besitzen. Für die sich daran anschließende (reversible) Fixierung sind dagegen vorwiegend Dipol-Dipol-, Wasserstoffbrücken- und hydrophobe Bindungen verantwortlich.

Zwei-Zustände-Modell. Bei der bisherigen Beschreibung der Ligand-Rezeptor-Wechselwirkung wurde nichts darüber ausgesagt, welche physiko-chemischen Veränderungen dabei auftreten. Vorstellungen hierzu, die insbesondere für G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (► S. 64 ff.) als gültig angesehen werden, wurden im Zwei-Zustände-Modell zusammengefasst (• Abb. 3.1). Danach liegt ein Rezeptor in zwei Zuständen (Konformationen), im inaktiven Ruhe- (R) und aktiven Zustand (R*), vor. Die beiden Konformationen stehen im dynamischen Gleichgewicht, das in Abwesenheit eines (endogenen oder exogenen) Liganden meist weitgehend zur inaktiven Seite verschoben ist. Die Rezeptoren, die sich auch ohne Ligand im aktiven Zustand befinden, werden als **konstitutiv aktive Rezeptoren** bezeichnet. Diese kommen physiologisch vor, können aber auch durch Mutationen entstehen.

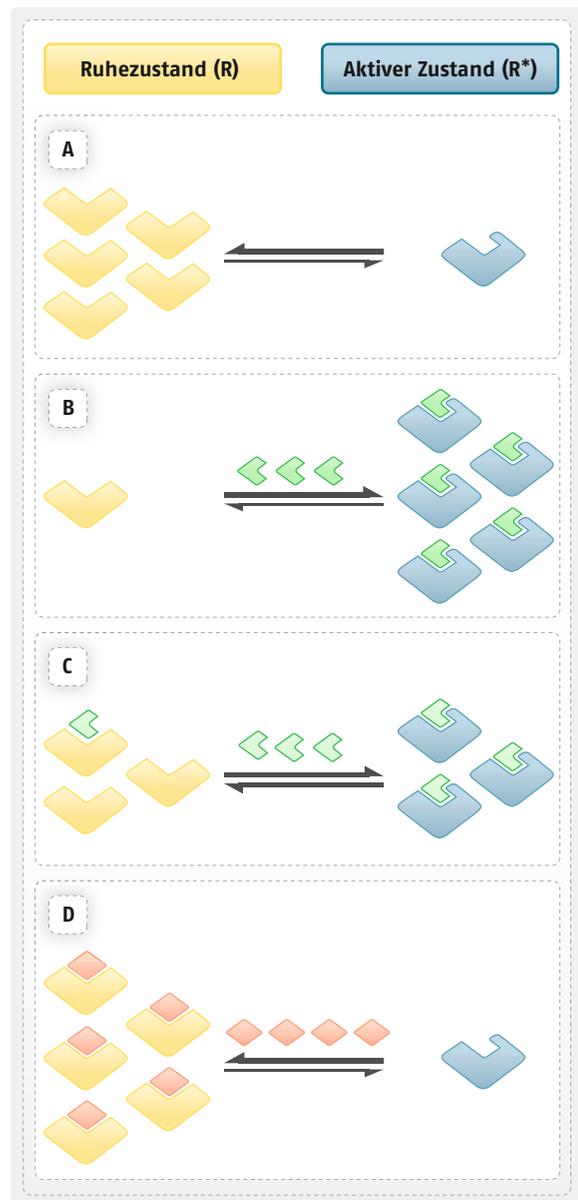
Diesem Modell entsprechend sind

- **Agonisten** Substanzen, die bevorzugt an den Rezeptor im aktiven Zustand binden und das Gleichgewicht weitgehend zu dieser Seite verschieben,
- (**kompetitive**, s. u.) **Antagonisten** Verbindungen, die durch vorrangige Interaktion mit dem inaktiven Rezeptor dessen Aktivierung verhindern, und
- **inverse Agonisten** Wirkstoffe, die an konstitutiv aktive Rezeptoren binden, das Gleichgewicht in Richtung inaktiver Zustand verschieben und den Anteil konstitutiv aktiver Rezeptoren noch stärker als im Ruhezustand erniedrigen. In der Regel wirken inverse Agonisten wie Antagonisten.

Harmalin, ein psychoaktives Indol-Alkaloid, bindet beispielsweise als inverser Agonist an GABA_A-Rezeptoren und stabilisiert dadurch die inaktive Konformation dieses Rezeptors. Die Folge ist ein angstauslösender Effekt.

3.1.6.1 Volle und partielle Agonisten

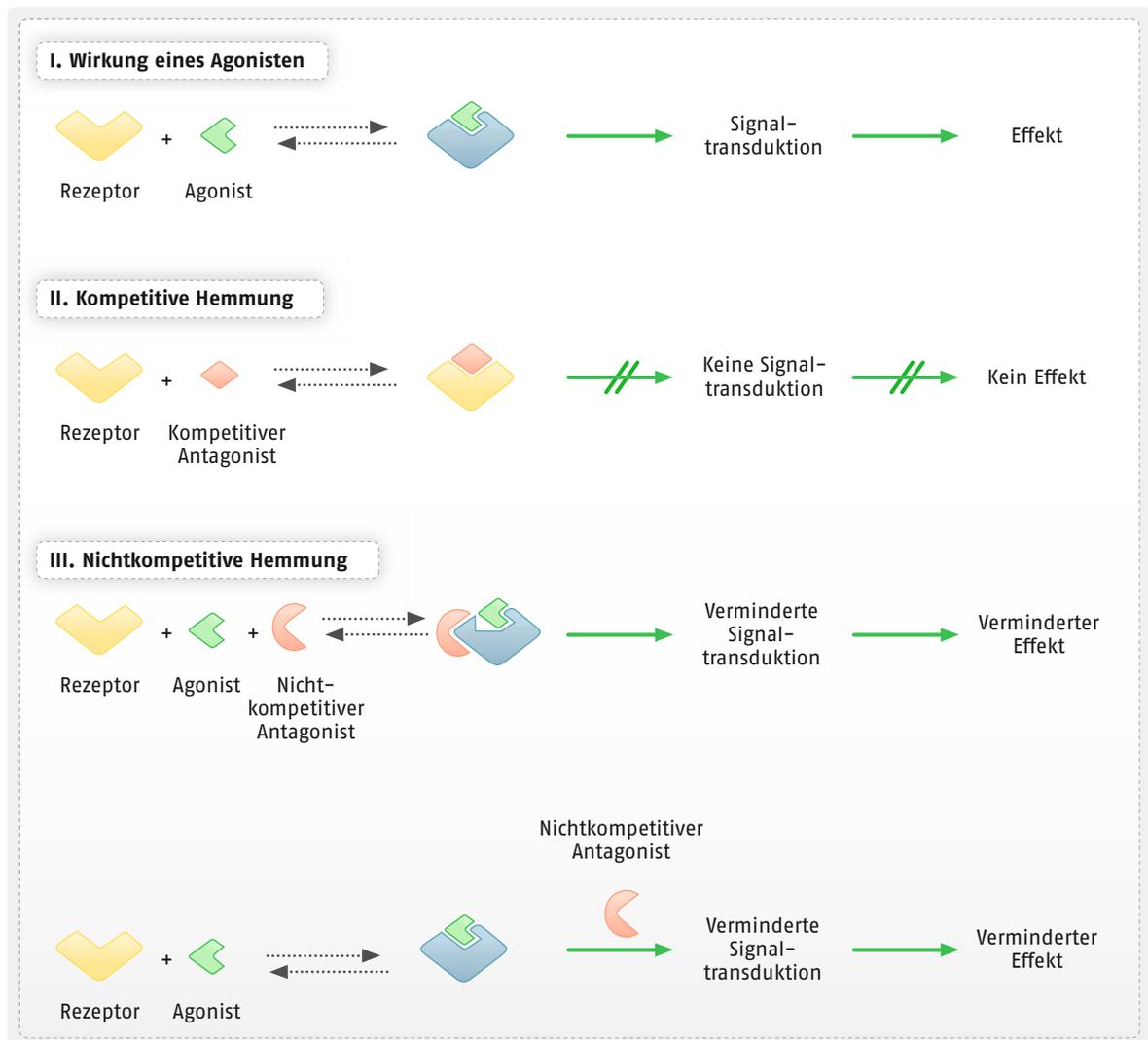
Die Fähigkeit eines Pharmakons, nach der Bildung des Komplexes mit einem Rezeptor eine Wirkung auszulö-



• **Abb. 3.1** Zwei-Zustände-Modell. **A** kein Ligand vorhanden, Rezeptoren annähernd vollständig im Ruhezustand; **B** bei Anwesenheit eines vollen Agonisten Gleichgewicht weitgehend zum aktiven Zustand verschoben; **C** bei Anwesenheit eines partiellen Agonisten/Antagonisten Gleichgewicht weniger stark zum aktiven Zustand verschoben; **D** bei Anwesenheit eines (vollen) Antagonisten Verschiebung des Gleichgewichts zum Ruhezustand

sen, wird **intrinsische Aktivität** (intrinsic activity, i. a.) genannt. Diese ist ein Maß für die maximale Wirkung, die mit einer Substanz in dem jeweiligen biologischen System erreichbar ist.

Ein **Agonist** ist ein Pharmakon, das sowohl Affinität als auch intrinsische Aktivität besitzt. Meist wird dabei die intrinsische Aktivität als **relative intrinsische Aktivität** α angegeben. Diese ist dem Quotienten aus dem



• Abb. 3.2 Schematische Darstellung von Pharmakon-Rezeptor-Wechselwirkungen (modifiziert nach Ariens)

von dem Agonisten ausgelösten Effekt E_A und dem in dem biologischen System maximal möglichen Effekt E_m proportional:

$$\alpha = \frac{E_A}{E_m}$$

Die maximale relative intrinsische Aktivität ergibt sich aus $E_A/E_m = 1$.

Agonisten mit einer i. a. von 1 werden **volle Agonisten**, Wirkstoffe mit einer i. a. größer 0 kleiner 1 **partielle Agonisten** genannt. Letztere nehmen eine Mittelstellung zwischen vollen Agonisten und Antagonisten ein, da sie wie volle Agonisten, jedoch weniger stark als diese, das Gleichgewicht von inaktivem zu aktivem Rezeptor nach rechts verlagern (vgl. • Abb. 3.1 C). Dieses Verhalten ist der Grund dafür, dass partielle Agonisten dualistisch wirken, d. h. sowohl agonistische als auch antagonistische Eigenschaften besitzen: Bei Anwesen-

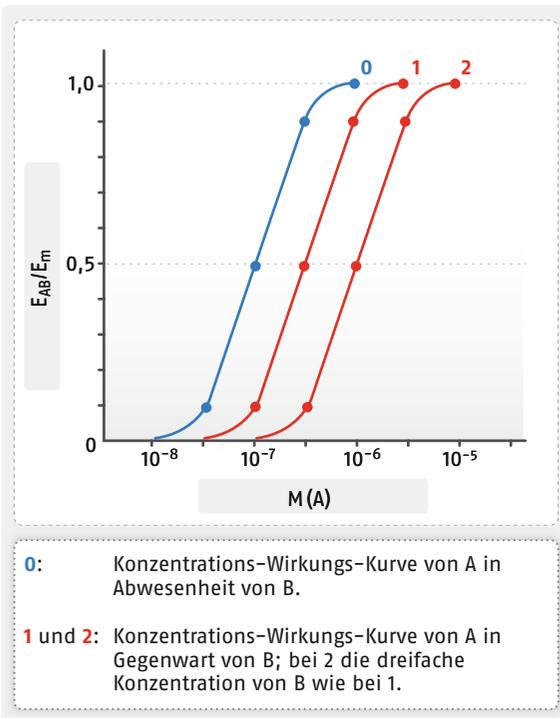
heit von Konzentrationen eines vollen Agonisten, die einen größeren Effekt hervorrufen, als es der i. a. des partiellen Agonisten entspricht, schwächt dieser die Wirkung des vollen Agonisten ab (partielle antagonistische Wirkung). Bei niedrigen Konzentrationen oder Abwesenheit eines vollen Agonisten wirkt ein partieller Agonist dagegen agonistisch.

3.1.6.2 Antagonisten

Antagonisten lassen sich in folgende Typen unterteilen: in

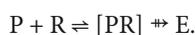
- kompetitive (• Abb. 3.2, II),
- nichtkompetitive (• Abb. 3.2, III),
- funktionelle (• Abb. 3.5) und
- chemische (• Abb. 3.6).

Kompetitive Antagonisten. Diese sind in gleicher Weise wie Agonisten in der Lage, sich an Rezeptoren anzulagern, zu denen sie Affinität besitzen. Im Gegen-



• **Abb. 3.3** Einfluss steigender Konzentrationen eines kompetitiven Antagonisten B auf die Konzentrations-Wirkungs-Kurve eines Agonisten A. Auf der Ordinate der durch A + B hervorgerufene Effekt E_{AB} im Verhältnis zum maximal erreichbaren Effekt E_m , auf der Abszisse die molare Konzentration von A (nach Ariens)

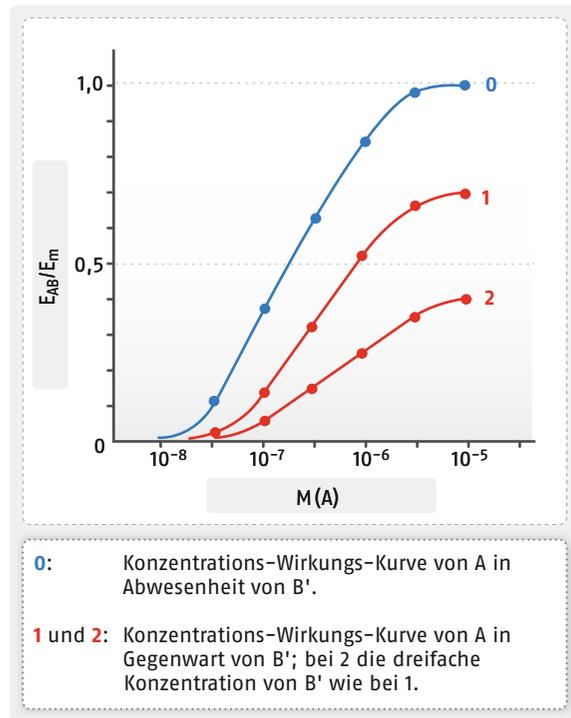
satz zu Agonisten sind sie aber nicht befähigt, einen Effekt auszulösen, sie weisen keine intrinsische Aktivität auf:



Da Agonist und kompetitiver Antagonist um denselben Rezeptor konkurrieren, kann – dem Massenwirkungsgesetz entsprechend – jeweils durch die Erhöhung der Konzentration des einen Stoffes der andere vom Rezeptor verdrängt werden.

In • Abb. 3.3 sind Konzentrations-Wirkungs-Kurven eines Agonisten aufgetragen, bei 0 ohne Zusatz eines kompetitiven Antagonisten, bei 1 und 2 mit Zusatz einer bestimmten Menge eines kompetitiven Antagonisten. Ehe der Agonist bei 1 und 2 einen Effekt auslösen kann, muss er den Antagonisten vom Rezeptor verdrängen, d. h. der Agonist muss in höheren Konzentrationen als bei 0 gegeben werden, bis es zum ersten wahrnehmbaren Effekt kommt. Ebenso sind für die Erreichung des Maximaleffekts höhere Konzentrationen des Agonisten erforderlich.

Ein wesentliches Merkmal für den kompetitiven Antagonisten ist die **Parallelverschiebung der Dosis-Wirkungs-Kurve des Agonisten nach rechts** (• Abb. 3.3).

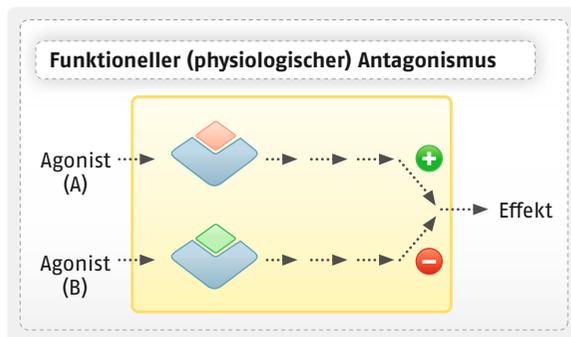


• **Abb. 3.4** Einfluss steigender Konzentrationen eines nichtkompetitiven Antagonisten (B') auf die Konzentrations-Wirkungs-Kurve eines Agonisten (A). Auf der Ordinate der durch A + B' hervorgerufene Effekt E_{AB} , im Verhältnis zum maximal erreichbaren Effekt E_m , auf der Abszisse die molare Konzentration von A (nach Ariens)

Der Grad der Parallelverschiebung der agonistischen Kurve auf der Abszisse ist ein Maß für die Affinität des Antagonisten zum Rezeptor: In entsprechender gleicher Konzentration verursachen stark wirksame Antagonisten, also solche mit hoher Affinität, eine erhebliche, schwach wirksame Stoffe nur eine geringe Parallelverschiebung.

Typische Beispiele für kompetitive Antagonisten sind α - und β -Adrenozeptorblocker (► S. 324 ff., ► S. 327 ff.), Sartane (► S. 510 ff.), Triptane (► S. 443 ff.) und Antiandrogene (► S. 412).

Nichtkompetitive Antagonisten. Wie aus • Abb. 3.2 ersichtlich, vermögen nichtkompetitive Antagonisten die Wirkung eines Agonisten auf verschiedene Weise abzuschwächen. Beispielsweise kann das Pharmakon nicht an dem Rezeptorareal, mit dem der Agonist interagiert, sondern an einer anderen Stelle des Rezeptorproteins, **allosterisch**, angreifen (• Abb. 3.2, III oben). Seine Hemmwirkung kommt dadurch zustande, dass es die Bedingungen für die Bindung des Agonisten an dessen Bindungsstelle negativ verändert. Weitere Möglichkeiten einer nichtkompetitiven Hemmung bestehen darin, dass die nach der Bildung des Agonist-Rezeptor-Komplexes ablaufenden Vorgänge beeinflusst werden

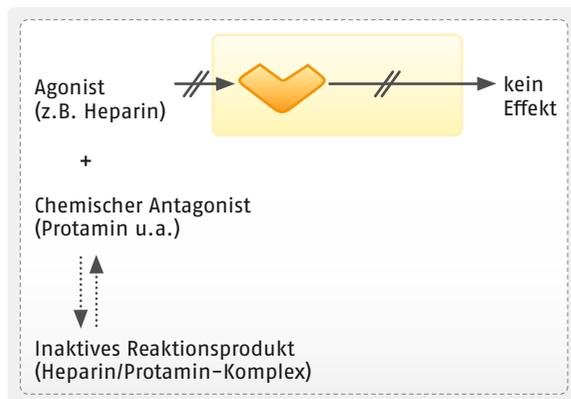


● Abb. 3.5 Funktioneller (physiologischer) Antagonismus

(● Abb. 3.2, III unten). In allen Fällen wird die Konzentrations-Wirkungs-Kurve des Agonisten durch den nichtkompetitiven Antagonisten folgendermaßen verändert (● Abb. 3.4): Die jeweiligen, durch den Agonisten induzierten Effekte werden in Abhängigkeit von der Konzentration des Antagonisten abgeschwächt, d. h. die Steigung der Kurve und der Maximaleffekt nehmen ab. Bei hohen Konzentrationen eines nichtkompetitiven Antagonisten ist schließlich der Effekt des Agonisten ganz blockiert. Obwohl eine Rezeptorbesetzung durch den Agonisten in vollem Umfang erfolgen kann, ist der Einfluss des nichtkompetitiven Antagonisten – im Gegensatz zu den kompetitiven Antagonisten – auch durch höchste Konzentrationen des Agonisten nicht aufzuheben. Das Massenwirkungsgesetz gilt hier also nicht!

Typische nichtkompetitive Antagonisten sind Ketamin (► S. 269 f.) am NMDA-Rezeptor und Palonosetron (► S. 443) am 5-HT₃-Rezeptor.

Eine Unterform des nichtkompetitiven ist der **unkompetitive Antagonismus**. Unkompetitive Antagonisten unterscheiden sich von nichtkompetitiven Antagonisten darin, dass sie eine Rezeptoraktivierung durch einen Agonisten erfordern, bevor sie durch allosterische Bindung hemmend wirken können. Die Hemmwirkung des unkompetitiven Antagonisten hängt dabei wesentlich von der Konzentration des betreffenden Agonisten



● Abb. 3.6 Chemischer Antagonismus

ab: je höher der agonistische Effekt, umso größer ist auch die antagonistische Wirkung. Beispiele für unkompetitive Antagonisten am NMDA-Rezeptor sind Amantadin und Memantin (► S. 305 ff. und 183).

Funktionelle Antagonisten. Von einem funktionellen Antagonisten spricht man dann, wenn dieser als Agonist durch einen entgegengesetzten Effekt die Wirkung eines zweiten Agonisten, der an anderen Rezeptoren angreift, abschwächt.

Ein Beispiel hierfür ist der Antagonismus zwischen cholinergen oder histaminergen Substanzen und β -adrenergen Stoffen an der Bronchialmuskulatur (● Abb. 3.5).

Chemische Antagonisten. Unter chemischen Antagonisten versteht man Substanzen, die chemisch mit einem Wirkstoff reagieren und diesen dabei – unabhängig von Rezeptoren – inaktivieren (● Abb. 3.6). Diese Art von Antagonismus ist vor allem bei der Behandlung von Überdosierungen und Vergiftungen bedeutungsvoll (Beispiele: Aufhebung der Heparinwirkung durch Protaminsulfat, vgl. ► S. 479 f.; Verhinderung der Vergiftung mit Bariumchlorid durch Gabe von Natriumsulfat, vgl. ► S. 1035; entgiftende Wirkung verschiedener Chelatbildner bei Schwermetallvergiftungen, vgl. ► S. 986 ff.). Das wesentliche Ergebnis eines chemischen Antagonismus ist die Erniedrigung der Wirkstoffkonzentration in der Biophase.

3.1.7 Intrazelluläre und membranständige Rezeptoren

Rezeptoren kommen sowohl intrazellulär als auch membranständig vor.

3.1.7.1 Intrazelluläre Rezeptoren

Zu den intrazellulären Rezeptoren, bei denen es sich um **Transkriptionsfaktoren** handelt, gehören die Rezeptoren von

- Steroidhormonen (Glucocorticoiden, Mineralocorticoiden, Androgenen, Estrogenen, Gestagenen, Vitamin-D-Hormon),
- Retinoiden und
- Schilddrüsenhormonen.

Außerdem werden zu dieser Rezeptor-Gruppe auch die Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptoren (PPAR) gerechnet, die Zielmoleküle von Fibraten (► S. 499 f.) und Glitazonen (► S. 389 f.) sind.

Intrazelluläre Rezeptoren kommen im Zytoplasma (z. B. Glucocorticoid-Rezeptoren) oder im Zellkern (z. B. Schilddrüsenhormon-Rezeptoren) vor. Im Zytoplasma sind sie mit Hitze-Schock-Proteinen assoziiert, die für die korrekte Faltung der Rezeptorproteine verantwortlich sind. Strukturell betrachtet können bei die-

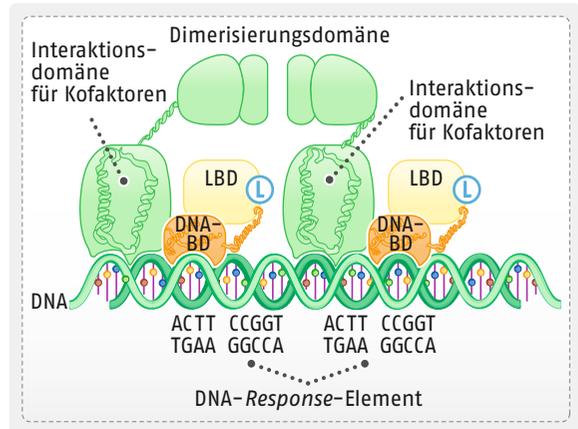
sen insbesondere drei Domänen unterschieden werden (○ Abb. 3.7),

- die DNA-Bindungsdomäne, die für die Bindung an spezifische Nucleotidsequenzen in Promotorregionen der DNA verantwortlich ist,
- der Aminoterminus, der die Genexpression reguliert (sog. transaktivierende Domäne), und
- der Carboxylterminus, der die Ligandenbindungsstelle darstellt.

Zusätzlich zu diesen drei wichtigsten Domänen weisen die intrazellulären Rezeptorproteine noch zwei weitere bedeutsame Regionen auf: eine für die Translokation des Proteins in den Zellkern verantwortliche Domäne sowie eine Dimerisierungsdomäne, mittels derer zwei Rezeptorproteine zu einem Holoprotein (s. u.) assoziieren und dadurch die Fähigkeit erlangen, an DNA-Erkennungssequenzen zu binden.

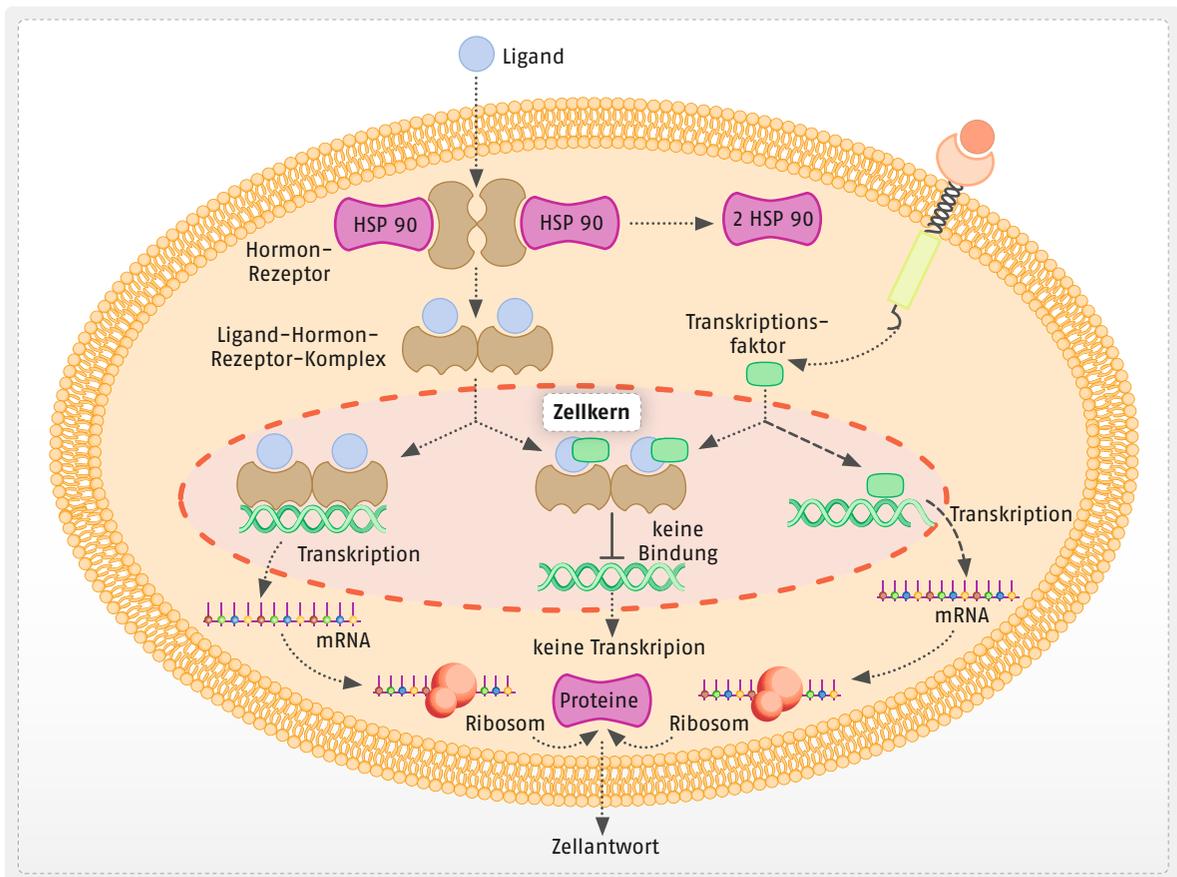
Die einzelnen Rezeptorproteine unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Funktion und der Konservierung der Aminosäuresequenz. Die höchste Übereinstimmung (Strukturhomologie) findet man in der DNA-bindenden, die geringste in der transaktivierenden Domäne.

Die erheblichen Unterschiede bei den transaktivierenden Domänen ermöglichten die Gewinnung selektiver Antikörper gegen die verschiedenen intrazellulären

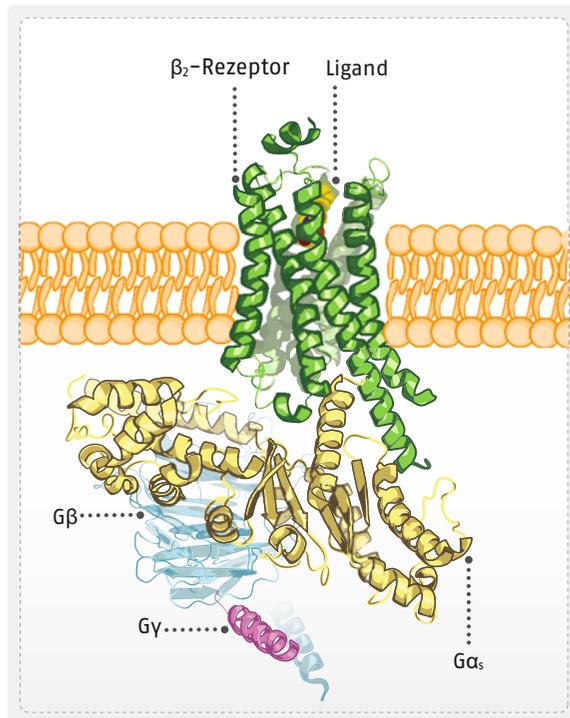


○ **Abb. 3.7** Dimer eines intrazellulären Rezeptors mit Aminoterminus (grün), DNA-Bindungsdomäne (orange) und Carboxylterminus (gelb). Bestimmte Aminosäuresequenzen in der DNA- und Ligandenbindungsdomäne sind für die nukleäre Translokation verantwortlich. DNA-BD: DNA-Bindungsdomäne, L: Ligand, LBD: Ligandenbindungsdomäne

Rezeptoren, weshalb dieses Segment, bevor man seine eigentliche Funktion erkannte, als immunogene Domäne bezeichnet wurde.



○ **Abb. 3.8** Signaltransduktion bei intrazellulären Rezeptoren. HSP: Hitze-Schock-Protein (Näheres s. Text)



● **Abb. 3.9** Kristallographisch analysierte Struktur des β_2 -adrenergen Rezeptors im aktivierten Zustand und in gerade eingetretener Interaktion mit dem heterotrimeren G-Protein. Die Bindung eines Liganden unterbricht eine ionische Interaktion zwischen Transmembrandomäne 3 und 6. Als Folge reorganisiert sich der β_2 -Rezeptor und ermöglicht die Aktivierung des G-Proteins durch Bindung von dessen α -Untereinheit in dem zwischenhelikalen Raum (modifiziert nach Chung et al. 2011, Nature 477, 611–615)

Aufgrund ihrer lipophilen Eigenschaften permeieren Steroide und Retinoide durch einfache Diffusion, Schilddrüsenhormone durch erleichterte Diffusion die Zellmembran.

Signaltransduktion. Mittels intrazellulärer Rezeptoren vermittelte Effekte kommen dadurch zustande (● Abb. 3.8), dass sich zunächst ein Ligand-Rezeptor-Komplex durch Andocken des Liganden an die ligandenbindende Domäne des Rezeptors bildet. Danach dissoziieren die Hitze-Schock-Proteine ab, und – häufig nach Dimerisierung von zwei gleichen oder zwei verschiedenen Rezeptoren (Bildung von Homo- oder Heterodimeren) – bindet nun die DNA-bindende Domäne des Rezeptors über sog. Zinkfinger an die Promotorregion der DNA. Vier Cysteine im Rezeptorprotein bilden nämlich durch Komplexierung von Zinkionen eine fingerförmige Struktur aus, die für die Bindung an spezifische DNA-Sequenzen, z. B. Estrogen- (ERE) oder Glucocorticoid-Response-Elemente (GRE), und damit für die Aktivierung der Genexpression verantwortlich sind. Verbindet sich dagegen der Hormon-Rezeptor-Kom-

plex mit einem anderen Transkriptionsfaktor, so wird dieser inaktiviert. Als Folge davon unterbleibt die entsprechende Transkription, d. h. der Wirkstoff hemmt in diesem Fall die Genexpression.

Die beschriebene Genregulation durch intrazelluläre Rezeptoren lässt sich am Beispiel der Glucocorticoide verdeutlichen. Deren antientzündliche Wirkung kommt zumindest teilweise durch verminderte Expression proinflammatorischer Genprodukte, z. B. Interleukin-2 und Cyclooxygenase-2, zustande (► S. 944).

3.1.7.2 Membranständige Rezeptoren

Die membranständigen Rezeptoren können in

- G-Protein-gekoppelte Rezeptoren,
- Ionenkanäle (spannungs-, ligandengesteuerte) und
- Rezeptorproteinkinasen (Enzym-assoziierte Rezeptoren)

unterteilt werden.

G-Protein-gekoppelte Rezeptoren

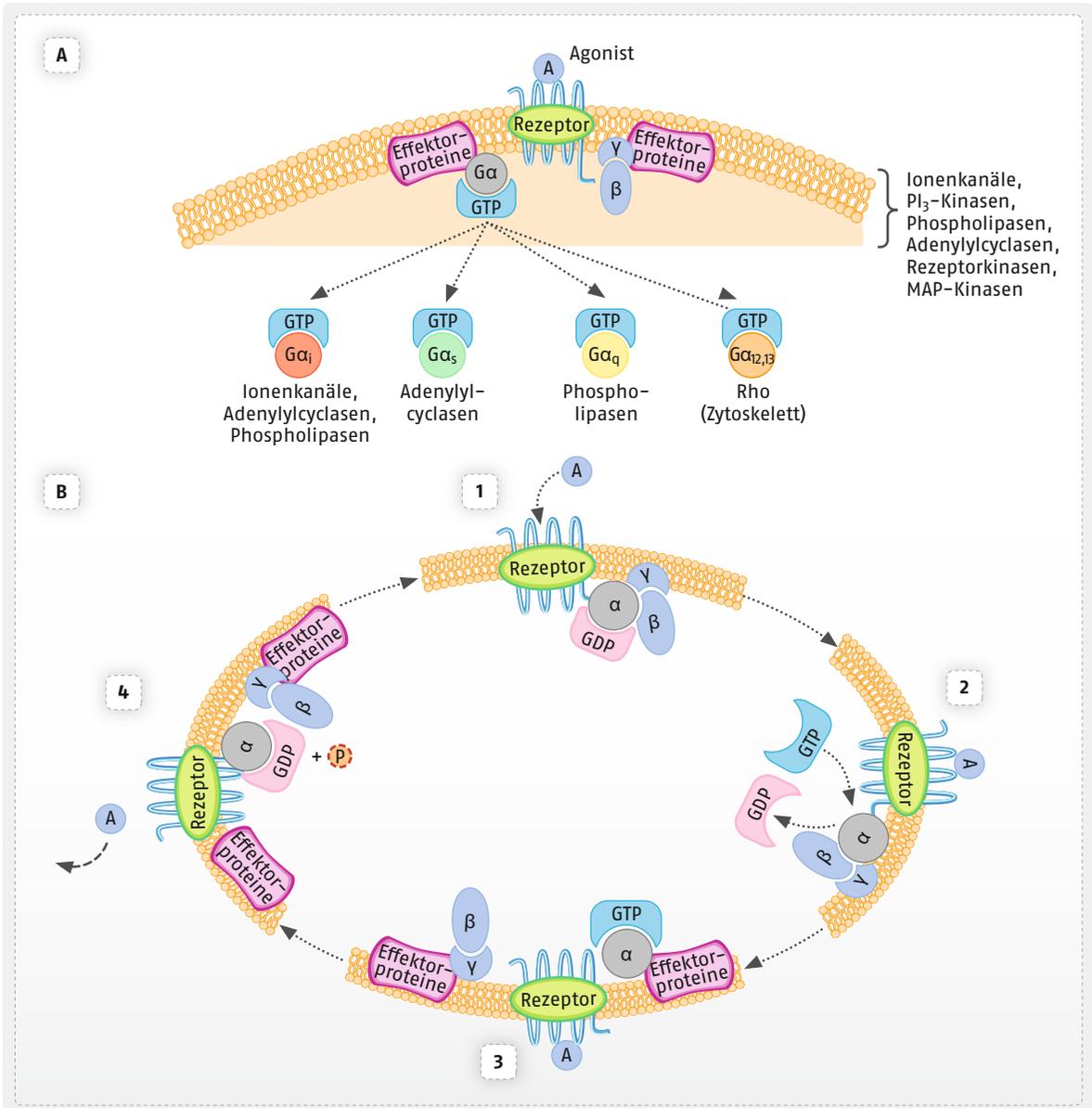
G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCRs) sind im menschlichen Genom mit 800 Genen nicht nur die größte Gruppe innerhalb der Familie der Membranrezeptoren, sondern auch die Gruppe mit der höchsten Vielfalt (Diversität). Sie vermitteln dem Zellinneren Informationen über verschiedene extrazelluläre Stimuli. Die Bezeichnung G-Protein-gekoppelte Rezeptoren rührt daher, dass sie, wie nachstehend beschrieben, mit einem Guanin-Nucleotide bindenden Kopplungsprotein (G-Protein) interagieren. Zu dieser Rezeptorgruppe gehören zahlreiche, für die medikamentöse Therapie besonders wichtige Neurotransmitter-Rezeptoren, u. a.

- Adenosin-,
- adrenerge,
- ATP- (P2Y-),
- Dopamin-,
- GABA_B-,
- metabotrope Glutamat-,
- Histamin-,
- Muscarin- (m-Cholinozeptoren),
- Opioid- und
- Serotoninrezeptoren (mit Ausnahme von 5-HT₃-Rezeptoren, s. u.).

Auch eine Reihe von Hormon- und Mediator-Rezeptoren (z. B. von Adiuretin-, Angiotensin-II-, Glucagon-, Somatostatin-, Prostaglandin-, Gonadoliberin- und Gonadotropin-Rezeptoren) zählt hierzu.

● Abb. 3.9 ist zu entnehmen, dass G-Protein-gekoppelte Rezeptoren sieben helikale transmembranäre Domänen sowie je drei extra- und intrazelluläre Schleifen aufweisen. Sie werden deshalb auch **heptahelikale Rezeptoren** genannt.

Die Signalübertragung erfolgt bei den G-Protein-gekoppelten Rezeptoren in der Weise, dass, wie erwähnt,



• **Abb. 3.10** **A** Diversität der Signaltransduktionswege G-Protein-gekoppelter Rezeptoren. Aktivierung eines G-Protein-gekoppelten Rezeptors durch einen Agonisten resultiert in der Dissoziation des heterotrimeren G-Proteins in die Gα- und die βγ-Untereinheit, nachdem an der α-Untereinheit gebundenes GDP gegen GTP ausgetauscht wurde. G-Protein-gekoppelte Rezeptoren assoziieren in der Regel mit einer bestimmten Gα-Untereinheit, von denen die vier wichtigsten dargestellt sind. Distinkte Gα-Untereinheiten aktivieren oder hemmen unterschiedliche Effektorsysteme, u. a. Ionenkanäle, Phospholipasen, Adenylylcyclasen und GTP-bindende Proteine wie Rho, welches die Struktur des Zytoskeletts reguliert. PI₃-Kinasen: Phosphatidylinositoltriphosphat-Kinasen.
B Zyklus der Aktivierung und Inaktivierung eines heterotrimeren G-Proteins. Nach Bindung des Agonisten an den 7-Transmembran-Rezeptor (1) kommt es durch Austausch von GDP gegen GTP (2) zur Dissoziation des G-Proteins (3) und nachfolgend zur Aktivierung von Effektorproteinen, die letztlich die zelluläre Antwort (Vasokonstriktion, Sekretion, Zellproliferation) vermitteln. Durch die intrinsische GTPase-Aktivität der Gα-Untereinheit wird GTP zu GDP gespalten (4). Das G-Protein assoziiert wieder zum Heterotrimer, der Agonist diffundiert vom Rezeptor ab und ist wieder im inaktiven Zustand. P: anorganisches Phosphat

ein G-Protein (Guanin-Nucleotide-bindendes Protein) nach Andocken des Liganden an den Rezeptor und der dadurch bewirkten Konformationsänderung des Rezeptor (• Abb. 3.10) die weitere Reaktionskaskade aus-

löst. Dabei kann das G-Protein einen Ionenkanal direkt beeinflussen oder durch Interaktion mit einem Enzym die Bildung eines sekundären Botenstoffes (s. u.) induzieren oder hemmen und dadurch weitere Reaktionen

hervorrufen (● Abb. 3.10). Diesen vielfältigen Funktionen entsprechend gibt es eine Vielzahl verschiedener G-Proteine, z. B. Cyclasen-stimulierende (G_s -Proteine), Cyclasen-inhibierende (G_i -Proteine) oder Phospholipase-C-aktivierende G-Proteine (G_q -Proteine). In allen Fällen ist für die Bindung des Rezeptors an das jeweilige G-Protein insbesondere die dritte intrazelluläre Schleife des Rezeptors verantwortlich. Diese entscheidet auch darüber, an welches der in der Zelle vorhandenen verschiedenen G-Proteine die Bindung erfolgt.

Die G-Proteine stellen eine Familie heterotrimerer Proteine dar, die aus einer α - und einer β, γ -Untereinheit bestehen (● Abb. 3.10). Die α -Untereinheit besitzt die Bindungsstelle für Guanin-Nucleotide [Guanosindiphosphat (GDP) bzw. -triphosphat (GTP)], die hydrophobe β, γ -Untereinheit verankert das G-Protein in der Membran. Im Ruhezustand bilden die Untereinheiten einen gemeinsamen, nicht mit dem Rezeptor verbundenen Proteinkomplex, in dem GDP an die α -Untereinheit gebunden ist. Bei Stimulation des betreffenden membranständigen Rezeptors verbindet sich zunächst das G-Protein mit dem Rezeptor und GDP wird gegen GTP ausgetauscht. Dann trennen sich die α - und die β, γ -Untereinheit, und die noch immer GTP-enthaltende α -Untereinheit sowie die davon dissoziierte β, γ -Untereinheit aktivieren (im Falle eines G_s -Proteins) oder blockieren (im Falle eines G_i -Proteins) ihre Effektor- (Ziel-)Proteine. Die Signalübertragung wird dadurch beendet, dass die α -Untereinheit nach der Bindung von GTP die Eigenschaften einer GTPase erlangt und dadurch das angelagerte GTP in GDP und anorganisches Phosphat gespalten wird. Dieser Hydrolyseprozess wird durch sog. GAP-Proteine (GTP-ase aktivierende Proteine), einer zur Superfamilie der RGS-Proteine (Regulatoren der G-Protein-Signalgebung) gehörenden Gruppe von Enzymen, erheblich beschleunigt. Mit der GTP-Spaltung kehrt das System in den Ruhezustand zurück.

Wichtige, durch G-Proteine beeinflussbare Effektorproteine sind die

- Adenylylcyclase, deren Stimulation die Bildung von cyclischem Adenosinmonophosphat (cAMP) bewirkt,
- Phospholipase C, die durch Spaltung von Phosphatidyl-inositol-4,5-diphosphat die beiden second messenger Inositol-1,4,5-triphosphat (IP_3) und Diacylglycerol (DAG) bildet,
- Phosphodiesterase VI, die das für den Sehvorgang essenzielle cGMP spaltet,
- Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3-Kinase), die über die Proteinkinase B (PKB) zahlreiche zelluläre Funktionen reguliert, und
- Kalium- und neuronale Calcium-Kanäle, deren Aktivität durch β, γ -Untereinheiten stimuliert bzw. gehemmt wird.

Die durch die Enzymreaktionen gebildeten sekundären Botenstoffe wie z. B. cAMP, IP_3 und DAG lösen dann Folgereaktionen aus, u. a. die Aktivierung von Proteinkinasen und damit die Phosphorylierung von Proteinen sowie die Freisetzung von Calciumionen.

Die Einschaltung eines sekundären Botenstoffes ermöglicht eine effektive Signalverstärkung. Außerdem können verschiedene Zielzellen, je nach ihrer Ausstattung mit Rezeptoren und (sekundären) Botenstoff-abhängigen Enzymen, unterschiedlich auf ein Hormon oder einen Transmitter reagieren.

Die beiden am häufigsten vorkommenden und am längsten bekannten sekundären Botenstoffe sind cAMP und Inositoltriphosphat (IP_3).

cAMP wirkt als Aktivator der Proteinkinase A (PKA), die zahlreiche Wirkungen im Stoffwechsel und bei der Genexpression hervorruft.

IP_3 bewirkt über die Aktivierung von IP_3 -Rezeptorkanälen im endoplasmatischen Retikulum die Freisetzung von Ca^{2+} aus intrazellulären Ca^{2+} -Speichern, Diacylglycerol ist ein Aktivator der Ca^{2+} -abhängigen Proteinkinase C (PKC).

Weitere Vertreter der Klasse der sekundären Botenstoffe sind cGMP sowie die beiden Gase NO und CO.

Ionenkanal-Rezeptoren

Ionenkanäle, an deren Bildung mehr als 150 Gene beteiligt sind, gehören zu den großen Familien der Signaltransduktionsproteine. Zahlenmäßig stehen sie nach den G-Protein-gekoppelten Rezeptoren und den Proteinkinasen an dritter Stelle. Bei einer Vielzahl biologischer Prozesse spielen sie eine wichtige Rolle, z. B. bei der Bildung von Aktionspotenzialen, Kontraktionen der Herz-, Skelett- und glatten Muskulatur, epithelalem Transport, T-Zell-Aktivierung oder Insulinsekretion. Ihre Gene sind in Säugerorganismen hochkonserviert. Andererseits sind Mutationen dieser Gene für zahlreiche Erkrankungen wie z. B. Long-QT-Syndrom, Zystische Fibrose, Migräne, kongenitalen Hyperinsulinismus oder bestimmte Epilepsieformen verantwortlich.

Die Ionenkanäle sind integrale, aus mehreren Untereinheiten zusammengesetzte Zellmembranproteine, die eine Kanalpore bilden, welche durch Konformationsänderung geöffnet oder geschlossen werden kann. Aufgrund ihrer guten Zugänglichkeit von der extrazellulären Seite stellen sie eine bevorzugte Zielstruktur für Pharmaka dar. Die Poren-bildende Untereinheit, die an ihrer engsten Stelle nur den 1- bis 2-fachen Durchmesser eines Ions aufweist, wird als α -Untereinheit bezeichnet, während Hilfsuntereinheiten die Bezeichnung β, γ usw. tragen. Aufgrund ihrer unterschiedlichen Geometrie und Ladungsverteilung lassen die Ionenkanäle – bei Öffnung – meist nur bestimmte Ionen hindurchtreten. Diesen Ionen entsprechend, für die sie (mehr oder weniger) selektiv permeabel sind, unterscheidet man Nat-

rium-, Kalium-, Calcium- und Chlorid-Kanäle. Treibende Kraft für die jeweiligen Ionenbewegungen (Ein- oder Ausstrom) ist der Konzentrationsgradient zwischen Extra- und Intrazellularraum sowie das Membranpotenzial. Die Ionenbewegungen durch die geöffnete Kanalpore erfolgen ähnlich schnell wie die Diffusion von Ionen in wässriger Lösung. Das Ausmaß des Ionenflusses hängt von der Zahl der geöffneten Kanäle, der Öffnungsdauer sowie der Permeabilität der entsprechenden Ionen, der sog. **Leitfähigkeit**, ab. Sehr häufig wird die Ionen-Passage durch einen von elektrischen oder chemischen Signalen, Temperatur oder mechanischen Reizen abhängigen „gate“-Mechanismus kontrolliert.

Werden die Kanäle durch Bindung von Liganden an die extrazelluläre Domäne eines Rezeptorkanals geöffnet oder geschlossen, bezeichnet man sie als Liganden-gesteuerte Ionenkanäle oder ionotrope Rezeptoren. Erfolgt die Öffnung oder Schließung der Kanäle dagegen durch Membran-Depolarisation oder -Hyperpolarisation, spricht man von spannungsabhängigen Ionenkanälen.

Liganden-gesteuerte Ionenkanäle. Hierzu gehören

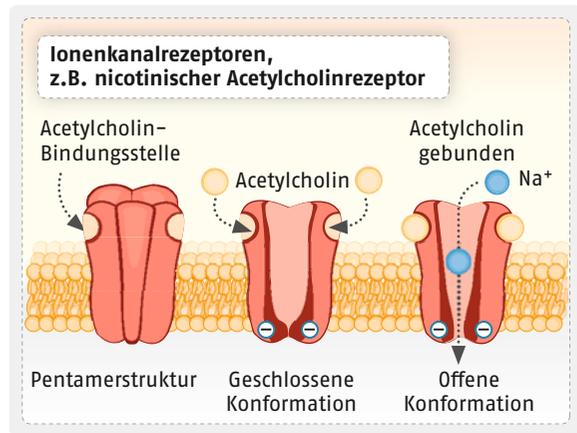
- ATP- (P2X-),
- GABA_A-,
- Glutamat- (NMDA- und AMPA-),
- Glycin-,
- 5-HT₃- und
- Nicotinrezeptoren (n-Cholinozeptoren) sowie
- K⁺ (ATP-sensitive, Ca²⁺/Calmodulin-aktivierte, G_i-Protein-regulierte „GIRK“-) Kanäle.

Die Ligand-Rezeptor-Interaktion führt bei den Liganden-gesteuerten Ionenkanälen zu einer Erhöhung oder Erniedrigung der Öffnungswahrscheinlichkeit des Kanals und als Folge davon zu einem verstärkten oder verringerten Austausch der entsprechenden Ionen. So binden z. B. Acetylcholin oder Nicotin an die α-Untereinheiten des Nicotinrezeptors, öffnen dadurch den Kanal und lösen so durch den Einstrom von Natriumionen ein Aktionspotenzial (► S. 135 f.) aus.

In ◉ Abb. 3.11 ist als Beispiel für diese Rezeptoren der Aufbau eines (muskulären) Nicotinrezeptors schematisch dargestellt. Er besteht aus zwei α-Untereinheiten und je einer β-, γ- und δ-Untereinheit, die gemeinsam einen Ionenkanal in der Lipidmembran bilden.

Die an den Ionenkanal-Rezeptoren angreifenden physiologischen Liganden bezeichnet man wegen des raschen Wirkungseintritts nach dem Andocken an den Ionenkanal als **schnelle Neurotransmitter**.

Spannungsgesteuerte Ionenkanäle. Auch spannungsgesteuerte (spannungsabhängige) Ionenkanäle können (◉ Abb. 3.12) Rezeptoren für Pharmaka sein, z. B. für Nifedipin und Verapamil als Ca²⁺- (► S. 505 ff.) und für



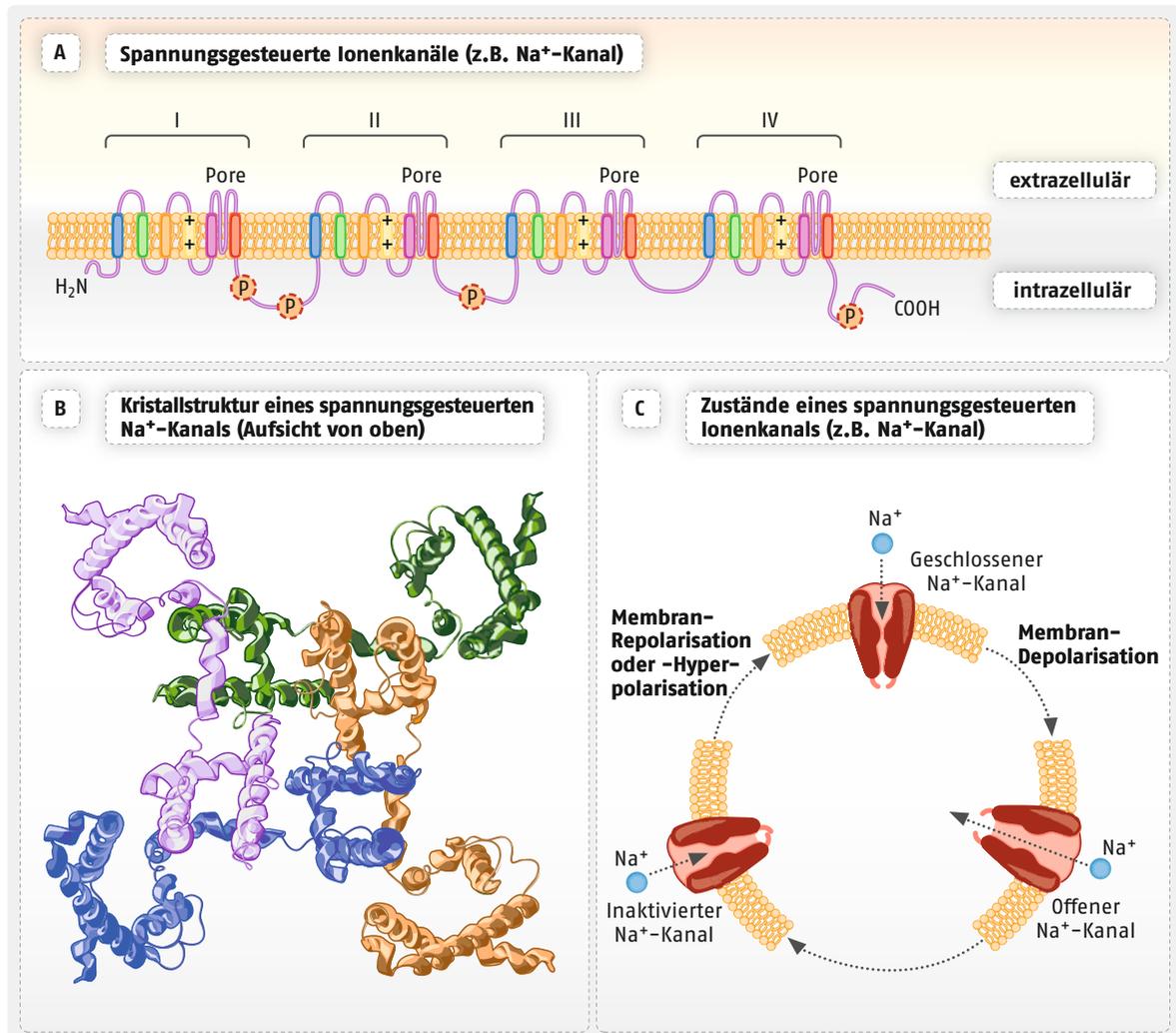
◉ **Abb. 3.11** Aktivierung des nicotinischen Acetylcholinrezeptors. Dieser Liganden-gesteuerte Ionenkanal ist ein Pentamer, das z. B. aus zwei α- und je einer β-, γ- und δ-Untereinheit besteht. Nach Bindung von zwei Molekülen Acetylcholin an die α-Untereinheiten und der dadurch bedingten Konformationsänderung kommt es zur Öffnung des Kanals. Der entlang des Diffusionsgradienten nun stattfindende Na⁺-Einstrom wird durch negativ geladene Aminosäuren an der Innenseite der Kanalöffnung erleichtert. Der präferenzielle Einstrom von Na⁺-Ionen wird durch ein Selektivitätsfilter in der Mitte der Kanalpore ermöglicht.

Lidocain als Na⁺-Kanalblocker (► S. 259 f.). Im Unterschied zu den Liganden-gesteuerten Ionenkanälen erfolgt das Öffnen und Schließen von spannungsabhängigen Ionenkanälen, wie erwähnt, durch Änderung des Membranpotenzials. Spannungsabhängige Ionenkanäle sind in erregbaren Zellen, z. B. in Neuronen und Herzmuskulatur, von essenzieller Bedeutung für die Entstehung, Weiterleitung und Beendigung einer Erregung. In den meisten Fällen werden sie durch Depolarisation geöffnet, wodurch es zu einem transienten, selektiven Einstrom von Ionen kommt. Während die Aktivierung von Na⁺- und Ca²⁺-Kanälen zu einer Erregung (Exzitation) führt, hyperpolarisiert das Öffnen von K⁺- und Cl⁻-Kanälen die Zellmembran, wodurch die Erregbarkeit abnimmt, da die Öffnungswahrscheinlichkeit von Na⁺- und Ca²⁺-Kanälen vermindert wird. Der raschen initialen Aktivierung des Ionenkanals folgt dann eine langsamere Inaktivierungsphase, die meist noch während der Depolarisations- bzw. Repolarisationsphase abgeschlossen ist.

Neben den durch Depolarisation geöffneten Kanälen existieren spannungsabhängige Ionenkanäle, die durch Hyperpolarisation der Zellmembran aktiviert werden. Diese haben eine wichtige Schrittmacherfunktion in Zellen mit rhythmischer Aktivität, z. B. im Sinusknoten und in bestimmten Neuronen.

Beispiele für spannungsgesteuerte Ionenkanäle sind

- Na⁺-,
- Ca²⁺- (L-Typ-, N-Typ-, T-Typ-, P/Q-Typ-) und
- K⁺- (K_v-, hERG-, KCNQ-, Kir-) Kanäle.



• **Abb. 3.12 A** Struktur eines spannungsabhängigen Na⁺-Kanals. Das Proteinmolekül besteht aus etwa 2000 Aminosäuren mit 4 repetitiven Domänen, die jeweils 6 Transmembransegmente enthalten. Das jeweils 4. Segment dieser Domänen weist einen hohen Anteil positiv geladener Aminosäuren wie Arginin und Lysin auf. Diese Segmente verändern die Konformation des Na⁺-Kanals, wenn ein Aktionspotenzial an der Stelle der Zellmembran eintrifft, wo sich der Na⁺-Kanal befindet. Die Schleifen zwischen den Transmembransegmenten 5 und 6 repräsentieren die Innenauskleidung der Kanalpore in der Zellmembran. Auf der zytosolischen Seite liegende Abschnitte des Kanalproteins können durch intrazelluläre Proteinkinasen phosphoryliert werden, was die Regulation der Aktivität des Kanals ermöglicht.

B Tetramere Kristallstruktur eines spannungsabhängigen Na⁺-Kanals in Aufsicht von oben, die Achse des Kanalproteins ist senkrecht zur Ansichtsebene. Die vier Domänen sind in unterschiedlichen Farben dargestellt. Die Spannungssensoren der vier Domänen umrahmen das Zentrum des Ionenkanals, sie dilatieren die zentrale Pore durch Schwenkbewegungen um ein Scharnier an der Basis der Ionenkanalpore.

C Grundsätzlich werden drei verschiedene Zustände eines spannungsabhängigen Na⁺-Kanals unterschieden. Nach Eintreffen eines Aktionspotenzials öffnet sich der Na⁺-Kanal aus dem Ruhezustand („geschlossen“), wird jedoch nach wenigen Millisekunden inaktiviert. Erst bei der Repolarisation der Zellmembran durch die Aktivierung von K⁺-Kanälen erfolgt eine Konformationsänderung, die das Kanalprotein wieder in den aktivierbaren Ausgangszustand („geschlossen“) zurückbringt (modifiziert nach Payandeh et al. 2011, Nature 475, 353–358)

Am Beispiel der Herzmuskelzelle lässt sich die Bedeutung solcher Kanäle verdeutlichen. Der Einstrom von Na⁺-Ionen in eine Herzmuskelzelle ermöglicht die rasche Depolarisation der Membran, die notwendig ist, damit sich spannungsabhängige L-Typ-Ca²⁺-Kanäle öffnen. Die dadurch in die Zelle einfließenden Calci-

umionen führen nun zur Ca²⁺-Freisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum und ermöglichen die Initiation der Kontraktion von Kardiomyozyten. Durch die Depolarisation ebenfalls aktivierte K⁺-Kanäle repolarisieren die Zellmembran und ermöglichen, dass zuvor inaktivierte Na⁺- und Ca²⁺-Kanäle durch Konformati-

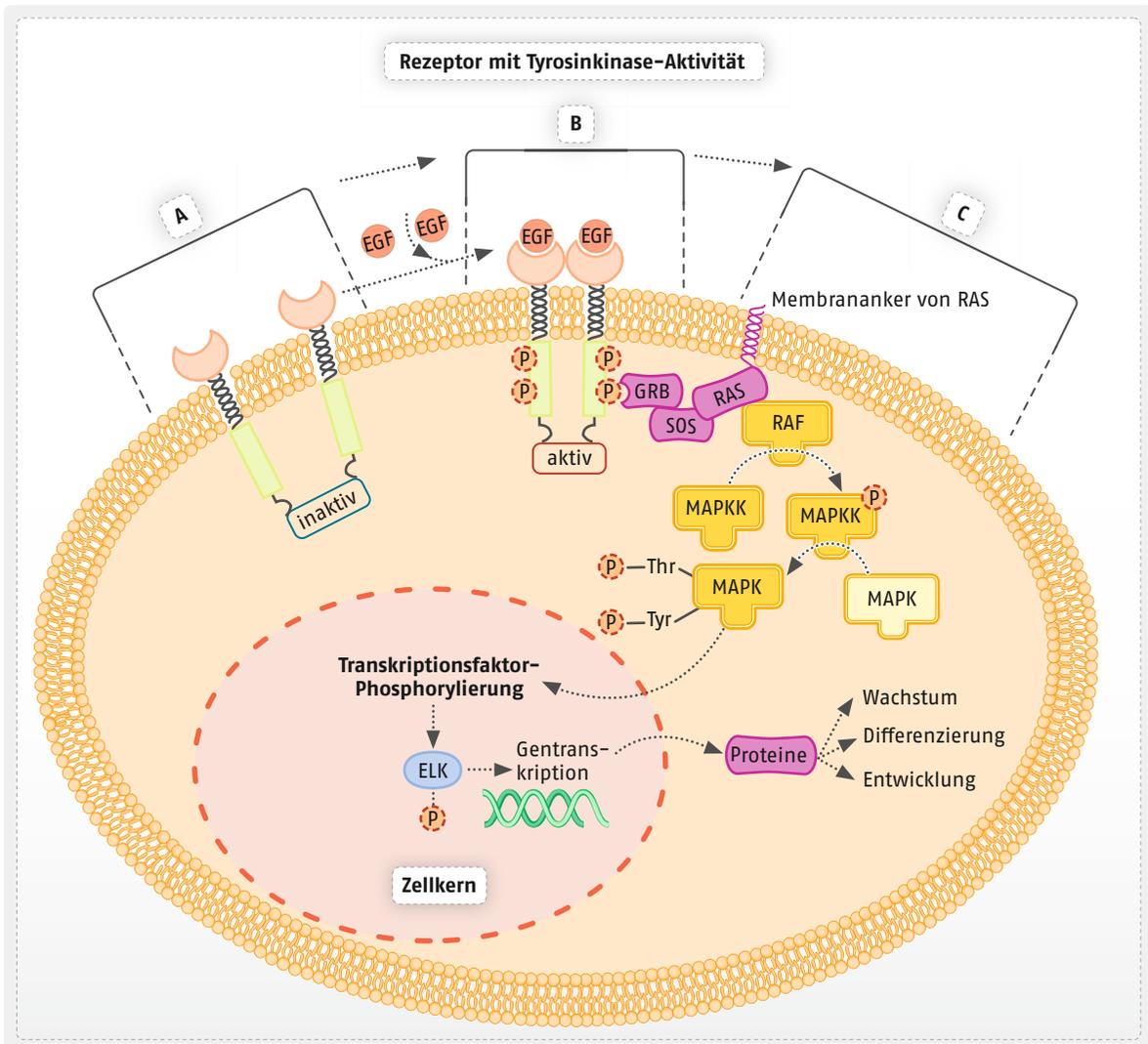


Abb. 3.13 Signaltransduktion des epidermalen Wachstumsfaktors (EGF) über den EGF-Rezeptor. **A** Nach Stimulation des Rezeptors kommt es **B** zur Dimerisierung und Autophosphorylierung von Tyrosinresten an zytosolischen Domänen des Rezeptors. Adapterproteine wie GRB und SOS werden nun rekrutiert und binden **C** an die phosphorylierten Tyrosinreste des EGF-Rezeptors. Aktiviertes SOS-Protein stimuliert das kleine GTP-bindende Protein RAS, welches wiederum die Serin-Threonin-Kinase RAF aktiviert. Dadurch wird die Mitogen-aktivierte-Proteinkinase-Kinase (MAPKK) stimuliert, welche nachfolgend die MAP-Kinase an Tyrosin- und Threoninresten phosphoryliert. Die aktivierte MAPK wird in den Zellkern transloziert und phosphoryliert unterschiedliche Transkriptionsfaktoren (ELK u. a.). Dadurch wird die Transkription Wachstumsfaktor-stimulierter Gene ermöglicht. Deren Translation in Proteine führt zur Proliferation der Zelle.

onsänderung wieder in den aktivierbaren Zustand übergehen und damit für eine nachfolgende Erregung wieder verfügbar sind.

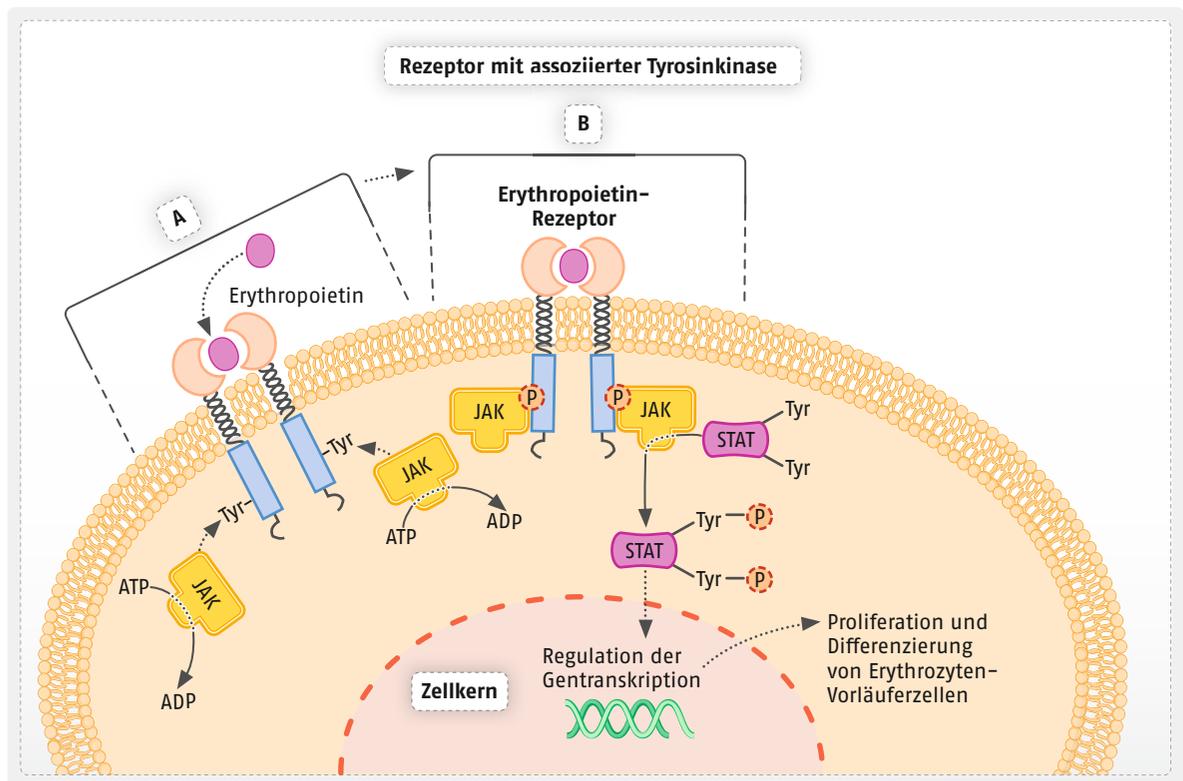
Der Durchtritt von Natriumionen durch spannungsabhängige Natriumkanäle lässt sich mit **Tetrodotoxin** bereits in einer Konzentration von 10^{-9} – 10^{-8} mol/l selektiv aufheben. Das Gift wird von Bakterien, u. a. von *Pseudomonas*-Arten, gebildet und von einer Reihe von Tieren, z. B. dem japanischen Kugelfisch Fugu, einigen anderen Kugel- und Kofferfischen, australischen Tintenfischen sowie verschiedenen Froscharten, mit der Nahrungskette oder von den Symbionten aufgenom-

men und in verschiedenen Organen, vor allem in Ovarien und der Leber, gespeichert.

Enzym-assoziierte Rezeptoren

Zu dieser Gruppe von Rezeptoren zählen die

- Rezeptoren mit Tyrosinkinase-Aktivität,
- Rezeptoren mit assoziierten Tyrosinkinasen,
- Rezeptoren mit Guanylylcyclase-Aktivität,
- Rezeptor-Serin-/Threoninkinasen sowie
- Tumornekrosefaktor-Rezeptoren (Todesrezeptoren), die programmierten Zelltod (Apoptose) auslösen.



● **Abb. 3.14** Schema eines Rezeptors mit assoziierter Tyrosinkinase (z. B. des Erythropoietin-Rezeptors). **A** Nach Aktivierung des Rezeptors durch Erythropoietin wird der Rezeptor an zytosolischen Abschnitten durch die Tyrosinkinase JAK phosphoryliert. **B** JAK bindet an die phosphorylierten Domänen des Rezeptors und ist nun in der Lage, Signalproteine wie STAT zu phosphorylieren. Aktivierte STAT-Proteine permeieren die Kernmembran und regulieren die Gentranskription, was in diesem Fall die Proliferation und Differenzierung von Erythrozyten aus Vorläuferzellen ermöglicht.

Rezeptoren mit Tyrosinkinase-Aktivität (Tyrosinkinase-Rezeptoren, ● Abb. 3.13) sind dadurch gekennzeichnet, dass sie extrazellulär eine Ligandenbindungsstelle und am zytosolischen Proteinteil eine Domäne mit der Eigenschaft einer Tyrosinkinase besitzen und somit sowohl die Funktion eines Rezeptors als auch die eines Enzyms ausüben.

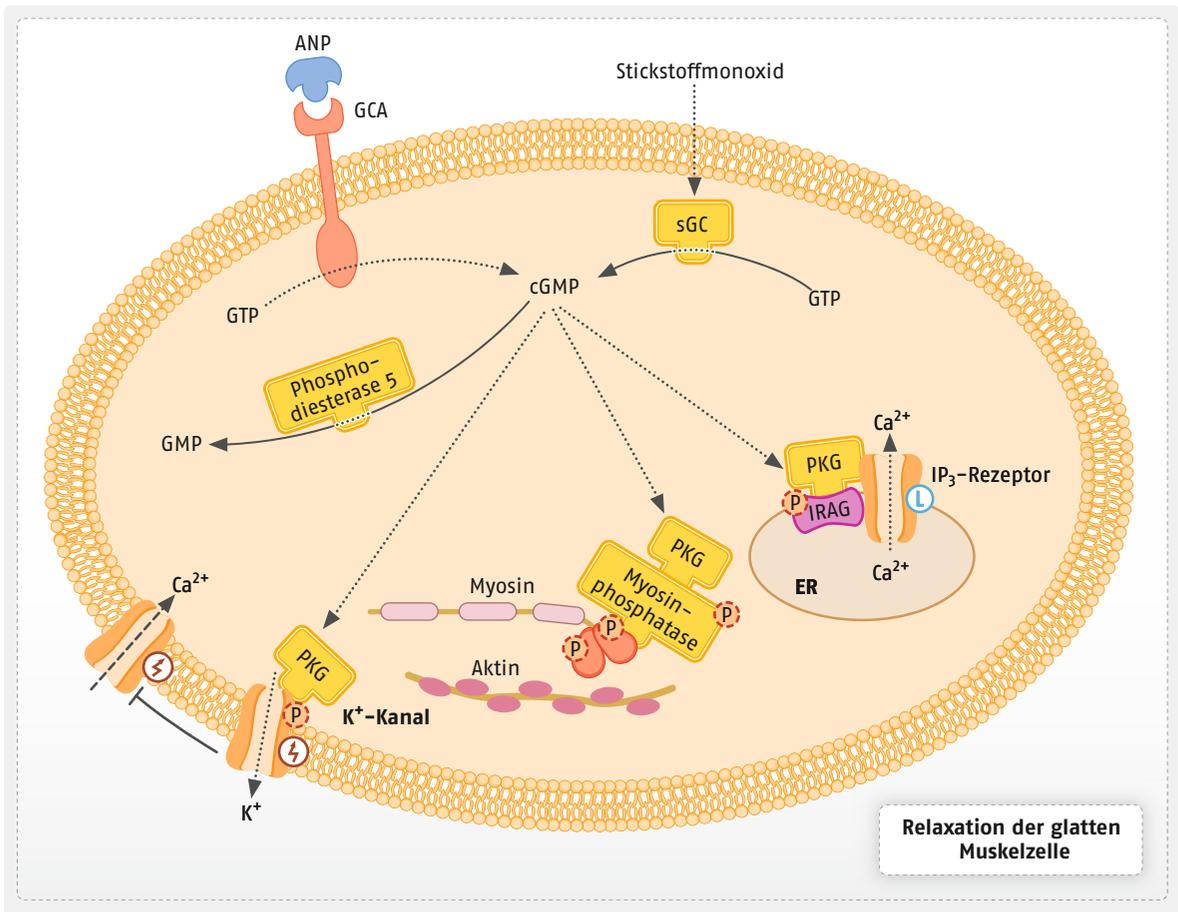
An der weiteren Signaltransduktion sind **Mitogen-aktivierte-Proteinkinasen** (MAP-Kinasen) beteiligt. Da sie eine Vielzahl zellulärer Aktivitäten wie Genexpression, Mitose, Differenzierung und Apoptose/Non-Apoptose regulieren, sind sie für den Gesamtorganismus von großer Bedeutung. So ist beispielsweise ihre proliferationsfördernde Wirkung für die Signaltransduktion der meisten Onkogene (► S. 867 ff.) entscheidend.

MAP-Kinasen werden in vier Gruppen unterteilt: in extrazelluläre Signal-regulierte Kinasen (ERK), c-Jun-N-terminale Kinasen (JNK), p38-Kinasen und als besondere ERK-Form ERK5. Die Signalkaskade von ERK wird hauptsächlich von Wachstumsfaktoren stimuliert, JNK und p38-Kinasen sind aktiv in Anwesenheit von Stress-Stimuli wie Zytokin-Freisetzung, UV-Strahlung, Hitze- oder osmotischem Schock. ERK5 wird dagegen

sowohl durch Wachstumsfaktoren als auch durch Stress-Stimuli aktiviert.

Zu den **Rezeptoren mit Tyrosinkinase-Aktivität** gehören die Rezeptoren von Insulin (► S. 375 ff.), IGF-1 (► S. 353 f.) sowie von verschiedenen anderen Wachstumsfaktoren (z. B. vaskulärem endothelalem Wachstumsfaktor, epidermalem Wachstumsfaktor, Fibroblastenwachstumsfaktor, Plättchen-abstammendem Wachstumsfaktor).

Insulin- und IGF-1-Rezeptoren sind sehr ähnlich: Sie bestehen aus je zwei α - und β -Untereinheiten, die über Disulfid-Brücken miteinander verbunden sind. Rezeptoren von anderen Wachstumsfaktoren sind dagegen monomere Proteine. Nach Ligandenbindung kommt es dann aber auch bei diesen zur Dimerisierung und anschließend wie beim Insulin- und IGF-1-Rezeptor zur Autophosphorylierung von Tyrosinresten im zytosolischen Abschnitt des Rezeptors. Dadurch werden Andockstellen für Signalproteine generiert, die an die phosphorylierten Tyrosinreste des Rezeptors binden. Auf diese Weise sind Rezeptor-Tyrosinkinasen an die Ras-Signalkaskade gekoppelt, die Zellwachstum und -proliferation steuert.

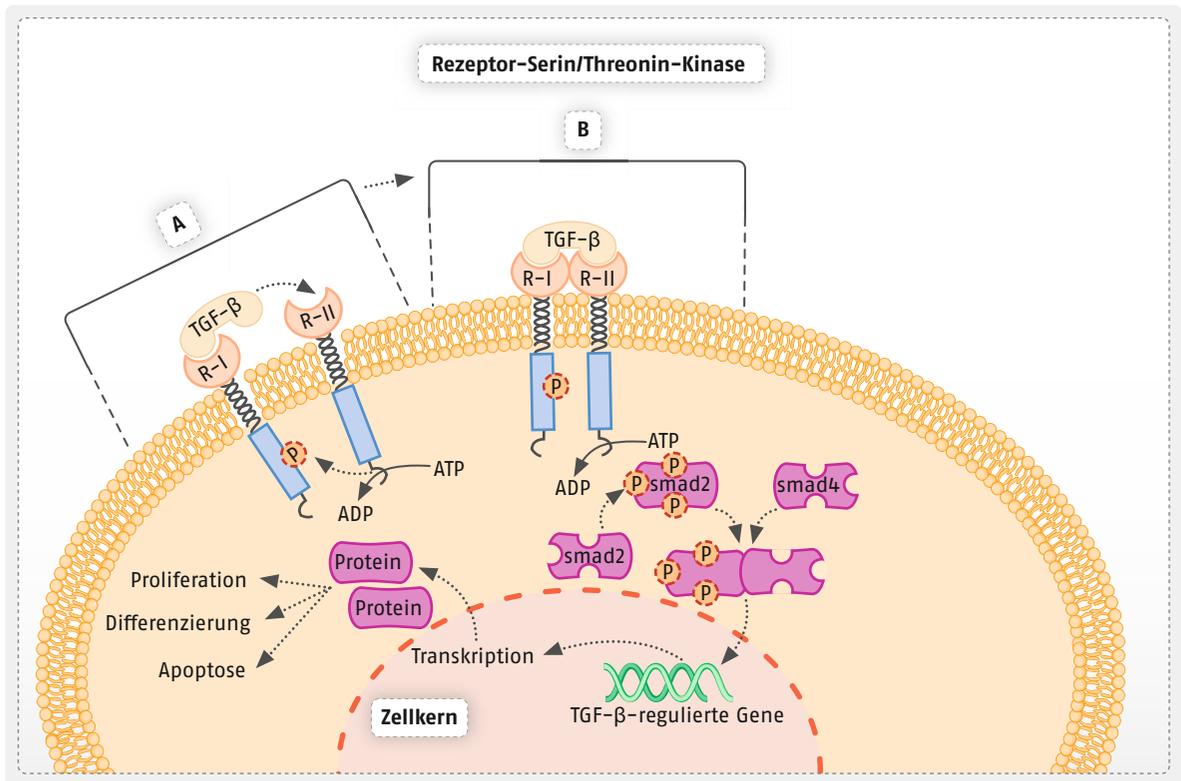


● **Abb. 3.15** Die membranständige Guanylylcyclase (GCA) als Rezeptor für das atriale natriuretische Peptid (ANP) und lösliche (sGC) Guanylylcyclase als Rezeptor für NO regulieren die zytosolische cGMP-Konzentration. Aktivierung von Proteinkinase G (PKG) durch cGMP führt über drei Hauptwege zur Relaxation glatter Muskeln, z. B. von Gefäßen: Phosphorylierung von IRAG (IP₃-Rezeptor assoziiertem PKG-Substrat) hemmt die Ca²⁺-Freisetzung aus dem Endoplasmatischen Retikulum (ER), Aktivierung der Myosinphosphatase durch PKG bewirkt eine Dephosphorylierung der Myosinköpfe und Stimulation Ca²⁺-aktivierter K⁺-Kanäle, hyperpolarisiert dadurch die Zelle und senkt die Öffnungswahrscheinlichkeit spannungsabhängiger Ca²⁺-Kanäle.

Bei den **Rezeptoren mit assoziierten Tyrosinkinasen** (● Abb. 3.14) handelt es sich wie bei den Wachstumsfaktor-Rezeptoren um monomere Membranproteine mit einer transmembranären Region, die wiederum nach Ligandenbindung dimerisieren, doch weist diese Rezeptorgruppe keine eigene Tyrosinkinasedomäne auf. Zu dieser Rezeptorgruppe zählen zahlreiche Zytokin-Rezeptoren sowie Rezeptoren von Wachstumshormon, Prolactin und Erythropoietin. Nach Aktivierung und Dimerisierung docken **JAK-** (just another kinase) **Proteine** an und phosphorylieren Tyrosinreste des Rezeptors. Als Folge kommt es zur Assoziation von **STAT-** (Signal Transducers and Activators of Transcription) **Proteinen** mit den phosphorylierten Rezeptordomänen. Die assoziierten STAT-Proteine werden anschließend durch JAK-Kinasen ebenfalls phosphoryliert. Schließlich dimerisieren die phosphorylierten STAT-

Proteine, werden in den Zellkern transloziert und aktivieren dort spezifische Gene.

Zu den **Rezeptoren mit Guanylylcyclase-Aktivität** (membranebundener Guanylylcyclase) werden insbesondere die Rezeptoren natriuretischer Peptide (► S. 635) und die des intestinalen Hormons Guanylin gerechnet. Diese monomeren Transmembranproteine besitzen wie die Rezeptoren mit Tyrosinkinase-Aktivität eine extrazelluläre Bindungsstelle für den aktivierenden Liganden und eine intrazelluläre Enzymdomäne (● Abb. 3.15). Bindet ein Ligand an Rezeptoren mit Guanylylcyclaseaktivität, wird deren Guanylylcyclasedomäne aktiviert. Als Folge davon wird aus Guanosintriphosphat (GTP) cyclisches Guanosinmonophosphat (cGMP) gebildet, das als second messenger (s. o.) weitere Reaktionen, z. B. die Erschlaffung glatter Muskelzellen oder die Sekretion von Chlorid in das Darmlumen, auslöst.



● **Abb. 3.16** Modell des Liganden-induzierten TGF- β -Rezeptorkomplexes. Rezeptoren dieser Familie spielen eine wichtige Rolle für Zellwachstum und Differenzierung. **A** Eine TGF- β -abhängige Aktivierung des TGF- β -Rezeptors I (R-I) über Phosphorylierung durch TGF- β -Rezeptor II (R-II) führt zu einer schnellen Phosphorylierung von Smad₂. Der Name der Smad-Proteine leitet sich von den sie kodierenden Genen ab, die in genetischen Studien an *Drosophila* und *C. elegans* erstmals identifiziert wurden. Das *Drosophila*-Gen wird als mad (Mother against decapentaplegic), das Gen in *C. elegans* als sma (Small body size) bezeichnet. Die Kombination dieser beiden Bezeichnungen kreiert den Namen Smad. **B** Die Phosphorylierung von Smad₂ bewirkt nach Heterooligodimerisierung mit Smad₄ eine Translokation dieses Komplexes in den Zellkern, wo dieser nach Interaktion mit weiteren nukleären Faktoren als Transkriptionsfaktor wirkt.

Bei den **Rezeptor-Serin/Threoninkinasen** (● Abb. 3.16) handelt es sich u. a. um die Rezeptoren des transformierenden Wachstumsfaktors β (Transforming Growth Factor β , TGF- β), von denen 2 Typen, TGF- β -R-I und TGF- β -R-II, existieren. Auch das Zytokin BMP2 (bone morphogenetic protein 2) entfaltet seine Wirkung mittels eines solchen Rezeptortyps. Bei TGF- β handelt es sich um ein lokales Zytokin, dessen Signalweg über TGF- β -Rezeptoren bei Heilungsprozessen und Fibrosierung von Gewebe, z. B. diabetischer Nephropathie, renaler und Lungenfibrose, sowie beim kardialen Remodeling nach Myokardinfarkt (► S. 533) eine wichtige Rolle spielt. ACE-Hemmer (s. 508 ff.) reduzieren die Freisetzung von TGF- β .

Bei den Rezeptoren des transformierenden Wachstumsfaktors β gilt folgender Transduktionsmechanismus als gesichert: Zunächst bindet das Zytokin TGF- β an TGF- β -R-II, danach bildet sich zusammen mit TGF- β -R-I ein Heterodimer. Im nächsten Schritt erfolgt eine Transphosphorylierung von TGF- β -R-II auf TGF- β -R-I, wodurch die eigentliche Signalübertragung ausgelöst

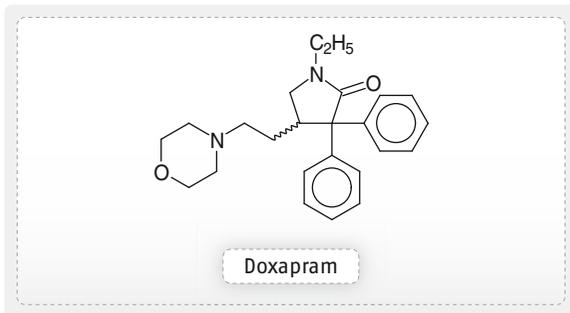
wird. Der aktivierte Rezeptorkomplex löst dann über sog. **Smad-Proteine** (vgl. ● Abb. 3.16), die in aktiver Form in den Zellkern wandern, eine Genexpression aus.

Zu den **Tumornekrosefaktor-(TNF)-Rezeptoren**, auch Todesrezeptoren genannt, zählen mindestens 20 verschiedene Rezeptorsubtypen. Sie sind in die Membran der meisten Zellen integriert. Wichtige Vertreter sind der TNF-Rezeptor 1 und FAS. Die Bindung von z. B. TNF an seinen Rezeptor führt zur Homotrimerisierung und zur Rekrutierung eines Adapterproteins (z. B. TRADD, TRAF, RIP), das mit den sog. „Todesdomänen“ der drei Untereinheiten assoziiert. Die Art des assoziierten Adapterproteins entscheidet mit darüber, welche Signalwege (z. B. Apoptose, Inflammation) die Stimulation des TNF-Rezeptors auslöst. Im Fall des **programmierten Zelltods**, der **Apoptose**, aktiviert der resultierende Komplex die Caspasen-Kaskade, die zu Inaktivierung von Enzymen und zum Abbau von Strukturproteinen sowie zur Fragmentierung der genomischen DNA führt (s. auch ► S. 873 f.).

11.4 Analeptika

Analeptika stimulieren bestimmte Abschnitte des Zentralnervensystems, vor allem das Atem- und Vasomotorzentrum in der Medulla oblongata. In höheren Dosen sind sie Krampfgifte. Ihre frühere Bedeutung haben sie verloren.

Bei Vergiftungen mit Opioiden zieht man Opioid-Antagonisten (► S. 223 f.), bei zentralem Kreislaufversagen peripher angreifende Substanzen (vgl. Sympathomimetika ► S. 321 ff.), bei Atemdepression künstliche Beatmung vor.



Doxapram (Dopram®) ist das einzige noch im Handel befindliche Analeptikum. Die Plasmahalbwertszeit beträgt 5–15 Minuten. Es wird in einer Dosierung von 0,5–1,5 mg/kg langsam i. v. oder von 1–3 mg/min als Dauerinfusion zur Atemstimulation von Patienten mit postanästhetischer oder medikamentös bedingter Atemdepression angewandt.

Als Nebenwirkungen muss u. a. mit zentralnervösen Störungen (z. B. Kopfschmerzen, Angst, Schwindel), Atembeschwerden, gastrointestinalen Symptomen und Arrhythmien gerechnet werden.

Kontraindikationen sind u. a. Epilepsien, Hypertonie, koronare Herzkrankheit, dekompensierte Herzinsuffizienz, Atemwegserkrankungen, apoplektischer Insult.

11.5 Analgetika

Analgetika sind Substanzen, die die Schmerzempfindung verringern bzw. unterdrücken, ohne eine allgemein-narkotische Wirkung (► S. 264) zu besitzen. Zwei Gruppen werden unterschieden:

- **Opioid-Analgetika** (opioide Analgetika, Opioide, Opiate, stark wirkende Analgetika) mit vorwiegend zentraler, daneben aber auch peripherer Wirkung,
- **nichtopioide Analgetika** („kleine“ Analgetika) mit peripherer und zentraler Wirkung sowie gleichzeitig antipyretischen und vielfach auch antiphlogistischen Eigenschaften.

Die frühere Einteilung in zentrale, stark wirksame, und periphere, schwach wirksame, Analgetika ist aufgrund der Erkenntnisse, dass Opioide auch periphere und nichtopioide Analgetika auch zentrale Wirkungen haben, nicht mehr gebräuchlich. Substanzen, die in der Schmerztherapie neben den eigentlichen Schmerzmitteln unterstützend eingesetzt werden (z. B. einige Antidepressiva oder Antiepileptika) werden als **Ko-Analgetika** bezeichnet.

11.5.1 Pathophysiologie des Schmerzes

Schmerz ist eines der häufigsten Symptome einer lokalen Gewebeschädigung oder einer Krankheit und der häufigste Grund für einen Arztbesuch. Dabei übt Schmerz, speziell akuter Schmerz (s. u.), eine nützliche Warn- und Schutzfunktion aus und stellt für den Arzt ein wichtiges Leitsymptom in der Diagnosefindung dar. Chronischer Schmerz allerdings ist ohne Nutzen und für den betroffenen Patienten stets quälend und belastend. Einer konsequenten Schmerztherapie kommt daher besondere Bedeutung zu. Bei manchen Erkrankungen, z. B. bei malignen Tumoren in der Endphase, ist eine adäquate Schmerzbehandlung sogar häufig die einzig mögliche ärztliche Maßnahme.

Schmerzempfindlich sind neben der gesamten äußeren Haut und großen Teilen der Schleimhaut zahlreiche Gewebe bzw. Organe im Körperinnern. Allerdings gibt es auch Organe ohne „Schmerzrezeptoren“ (Nozizeptoren), wie z. B. das Gehirn oder die Leber.

11.5.1.1 Schmerzursachen, Schmerztypen

Schmerz ist eine unangenehme Sinneswahrnehmung und entsteht dann, wenn mechanische, thermische, chemische oder elektrische Reize einen Schwellenwert (Schmerzschwelle) überschreiten und dadurch (meist) zu einer Gewebeschädigung mit Freisetzung von Schmerzmediatoren sowie konsekutiv zur Bildung von (afferenten) Schmerzimpulsen führen. Die Auslösung, Weiterleitung und zentrale Verarbeitung der Schmerzimpulse wird als **Nozizeption** bezeichnet.

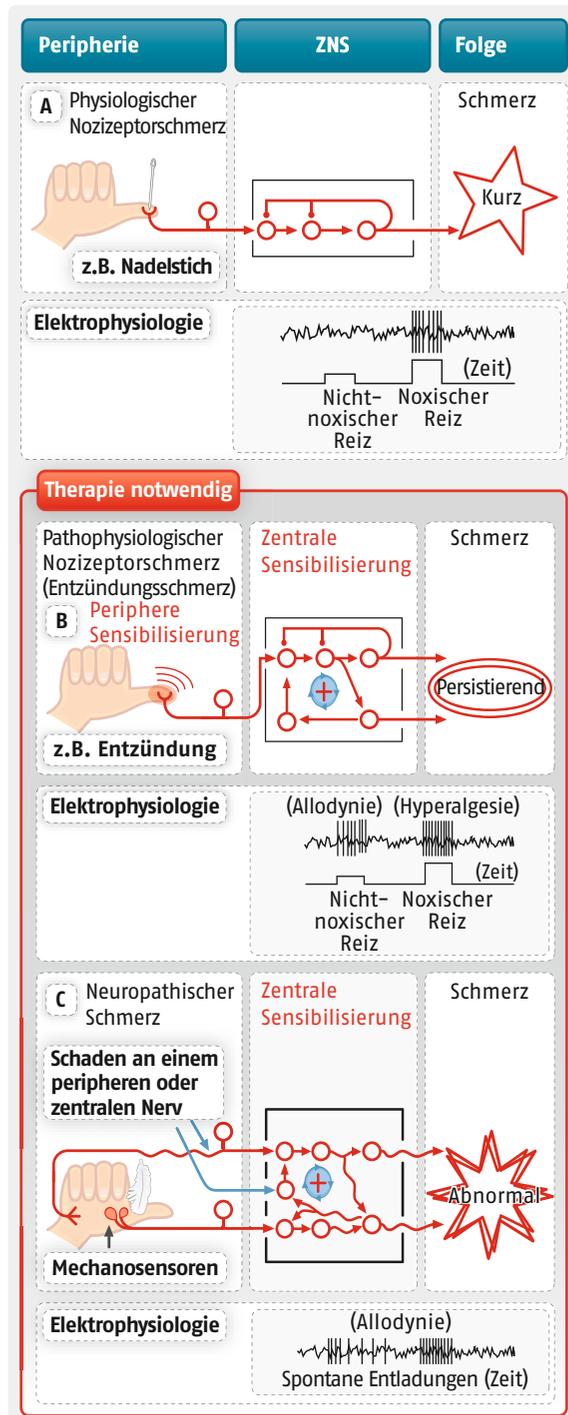
Nach ihrer Ätiologie und Pathophysiologie lassen sich folgende drei wichtige Schmerztypen unterscheiden, der

- physiologische Nozizeptorschmerz,
- pathophysiologische Nozizeptorschmerz und
- neuropathische Schmerz.

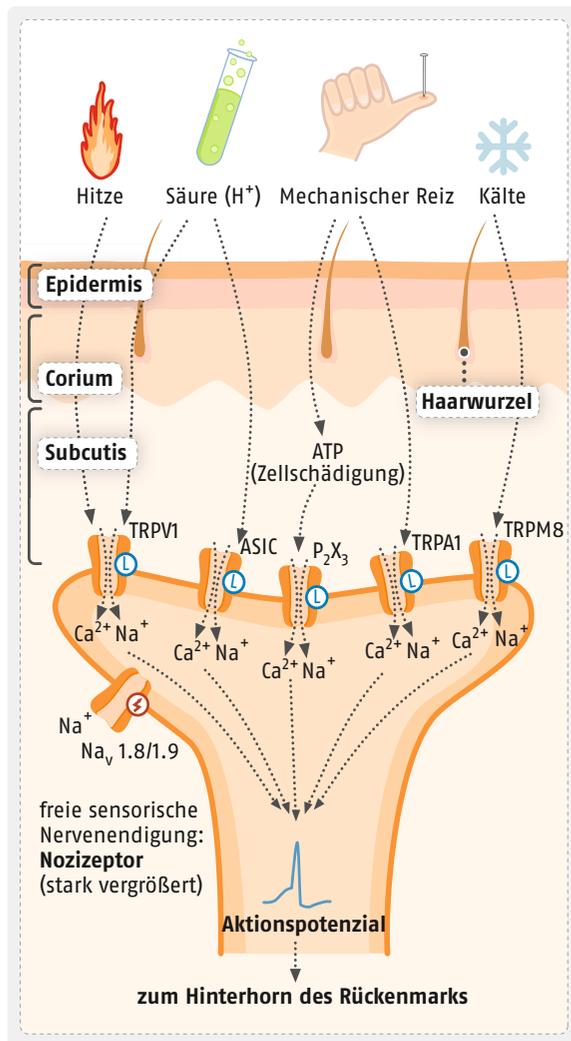
Der **physiologische Nozizeptorschmerz** entsteht als Warnsignal bei Einwirkung mechanischer (z. B. Druck), chemischer (z. B. Säure) oder thermischer (z. B. Hitze) Reize auf gesundes Gewebe. Die Schmerzreaktion wird durch die Erregung rezeptiver Strukturen („pharmakologischer“ Rezeptoren) von sog. Nozizeptoren (s. u.) ausgelöst. Sie führt meist zu einer sofortigen motorischen Reflexreaktion (z. B. Wegziehen der Hand bei Berührung einer heißen Herdplatte), um eine Gewebeschädigung zu vermeiden (vgl. • Abb. 11.24 A). Der physiologische Nozizeptorschmerz ist lebensnotwendig, um Verletzungen zu bemerken und einer dadurch hervorgerufenen Verstümmelung vorzubeugen.

Der **pathophysiologische Nozizeptorschmerz** (oft auch als Entzündungsschmerz bezeichnet) entsteht im Rahmen von Gewebeschädigungen oder Entzündungen und kann sich als Ruheschmerz, Hyperalgesie und/oder Allodynie äußern. Unter **Hyperalgesie** versteht man eine verstärkte Schmerzempfindung auf einen noxischen Reiz. Von **Allodynie** spricht man, wenn sich Schmerz bereits durch Reize auslösen lässt, die normalerweise nicht schmerzhaft sind (z. B. Berührungsschmerz bei Sonnenbrand, vgl. • Abb. 11.24 B).

Neuropathische Schmerzen entstehen, wenn periphere oder zentrale Nerven durch Quetschung, Kompression (z. B. durch Bandscheibenvorfall), Durchtrennung (z. B. infolge Amputation), Entzündung (z. B. bei Gürtelrose) oder metabolische Störungen (z. B. bei Diabetes mellitus) geschädigt werden. An den Membranen der verletzten Nerven und in deren Nachbarschaft werden neue Rezeptor- und Kanalproteine exprimiert, wodurch ektope Nervenimpulse (spontane Aktionspotenziale an der lädierten Stelle des geschädigten Nerven) generiert werden. Durch die fortlaufende Aktivität der geschädigten Nerven treten im Zentralnervensystem neuroplastische Veränderungen auf. Unter diesen Bedingungen können zentrale nozizeptive Neurone dann auch durch niederschwellige Mechanosensoren (Berührungsalldynie) oder Kältesensoren (Kältealldynie) erregt werden. Neuropathische Schmerzen haben einen abnormalen Charakter und können sehr quälend sein. Außerdem können sie von motorischen und sensorischen Ausfallerscheinungen begleitet sein. Schmerzen, die durch Schädigung zentralnervöser Neurone entstehen, werden auch als zentrale Schmerzen bezeichnet. Sonderformen des zentralen Schmerzes sind Phantomschmerzen bzw. Deafferenzierungsschmerzen, die wegen fehlender afferenter Impulse (z. B. nach Amputation) durch eine abnormale Erregbarkeit und Aktivität



• Abb. 11.24 A–C Schmerztypen nach ihrer Ätiologie und Pathogenese (nach Cervero et al. und Schaible et al.). **A** Physiologischer Nozizeptorschmerz. Aktionspotenziale treten erst nach einem noxischen Reiz auf. **B** Pathophysiologischer Nozizeptorschmerz. Bereits nichtnoxische Reize lösen Aktionspotenziale aus (Allodynie), noxische Reize führen zu mehr Aktionspotentialen (Hyperalgesie). **C** Neuropathischer Schmerz. Spontane Entladungen nach Nervenläsionen



● **Abb. 11.25** Physiologischer Nozizeptorschmerz. Freie sensorische, nozizeptive Nervenendigung, die durch unterschiedliche Stimuli (Hitze, Säure, mechanischer Reiz, Kälte) gereizt wird (Näheres s. Text; nach Marchant et al.). ATP: Adenosintriphosphat, ASIC: acid-sensing ion channel, TRP: transient receptor potential, P₂X₃: P₂X₃-ATP-Rezeptor

von Rückenmarkshinterhornneuronen zustande kommen (vgl. ● Abb. 11.24 C).

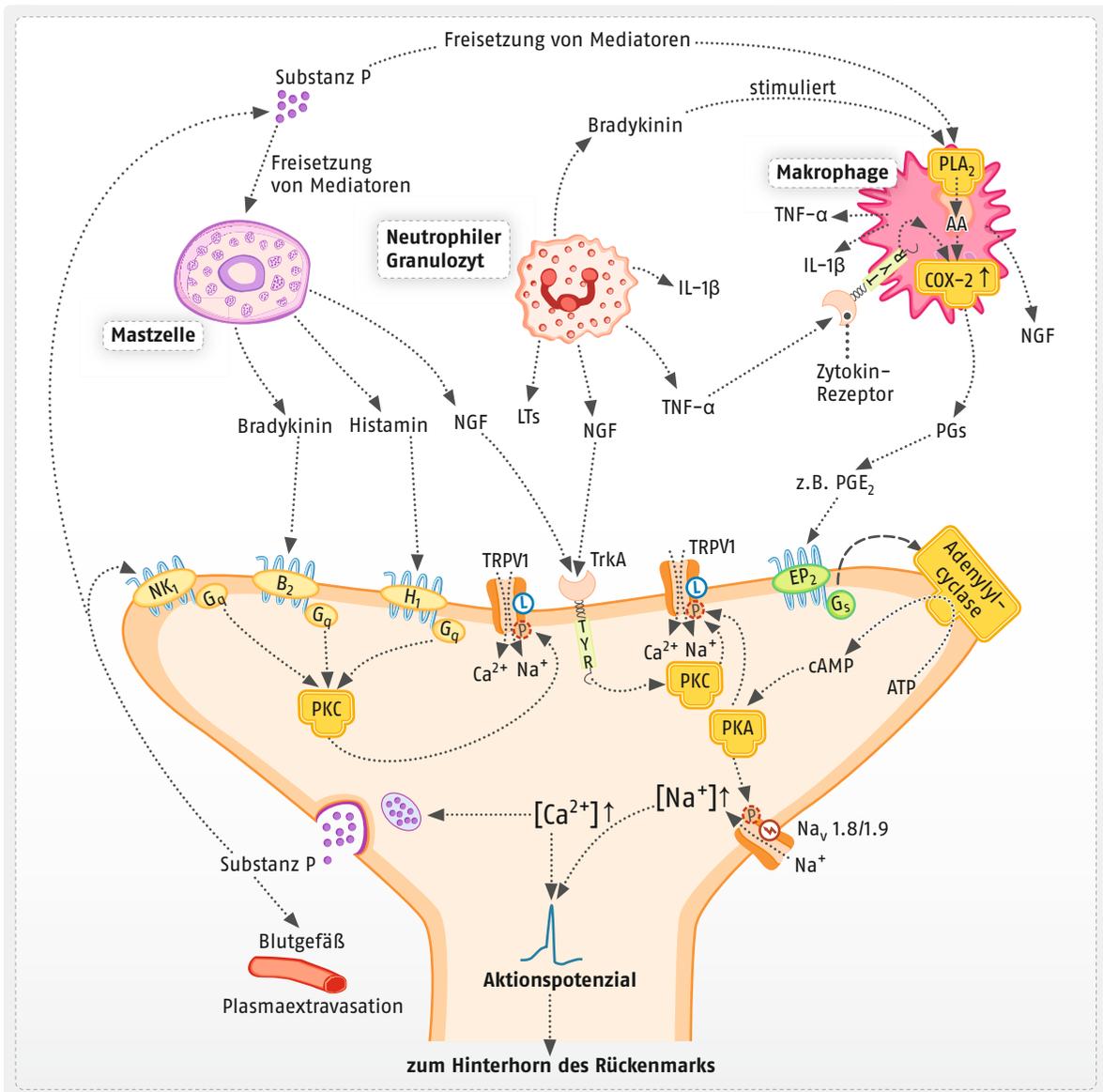
11.5.1.2 Schmerzentstehung und Schmerzverarbeitung

Schmerz wird durch eine Gewebeschädigung oder eine Störung des Gewebestoffwechsels ausgelöst. Dabei werden körpereigene Substanzen, sog. **Schmerzmediatoren**, aus den geschädigten Zellen freigesetzt bzw. synthetisiert. Diese stimulieren oder sensibilisieren die **Nozizeptoren**. Als solche bezeichnet man die freien sensorischen Nervenendigungen von C- und Aδ-Fasern (► S. 259), die im Gewebe noxische Reize aufnehmen. Nozizeptoren besitzen eine Vielzahl von Ionenkanälen und Rezeptoren für Schmerzmediatoren, mit deren

Hilfe thermische, chemische und mechanische Reize in elektrische Signale (Aktionspotenziale) umgewandelt werden. Die Nozizeptoren verändern dabei ihre elektrophysiologischen Eigenschaften entweder direkt, indem z. B. Ionenkanäle aktiviert werden, oder indirekt über intrazelluläre Signaltransduktionswege, die zu einer Änderung der Erregungsschwelle (Sensibilisierung) des Nozizeptors führen. Nozizeptoren lassen sich, je nach Expression der verschiedenen Rezeptoren (s. u.) bzw. Produktion von Neurotransmittern, in Subkategorien einteilen. **Peptiderge Nozizeptoren** enthalten Substanz P und CGRP (calcitonin gene-related peptide) und exprimieren den NGF-Rezeptor TrkA (s. u.), wohingegen **nichtpeptiderge Nozizeptoren** weder Substanz P oder CGRP, noch TrkA-Rezeptoren exprimieren.

Physiologischer Nozizeptorschmerz. Nach einer akuten Gewebeschädigung treten sofort ATP und Wasserstoffionen (Protonen) aus den zerstörten Gewebezellen sowie Serotonin aus Thrombozyten aus. Diese Mediatoren können über ihre Rezeptoren Nozizeptoren direkt erregen:

- **ATP**, welches in millimolaren Konzentrationen von allen geschädigten Zellen sofort freigesetzt wird, aktiviert **P₂X₃-Purinozeptoren**, die über einen Calcium- und Natriumeinstrom Aktionspotenziale am Nozizeptor generieren und so eine sofortige Schmerzempfindung auslösen (● Abb. 11.25).
- **Protonen** erregen Säure-sensitive Ionenkanäle (ASICs: acid-sensing ion channels) und sog. **TRPV1-Kanäle** (TRP = transient receptor potential), wodurch ebenfalls Calcium- und Natriumionen einströmen (● Abb. 11.25). Bei einer Erniedrigung des pH-Wertes unter 6,5 kommt es zu einer Schmerzempfindung, die bei einem weiteren Anstieg der H⁺-Konzentration zunimmt. TRP-Kanäle stellen eine Familie von Proteinen dar, zu denen auch der „Vanilloidrezeptor Typ 1“ gehört und deshalb als TRPV1-Kanal bezeichnet wird. Er wird vor allem durch Protonen, noxische Hitze und Capsaicin (den scharfen Inhaltsstoff von Paprika) aktiviert und ist hauptsächlich für Calcium- und Natriumionen (Einstrom) durchlässig. Noxische Kälte wird durch andere Rezeptoren aus dieser Familie, z. B. den sog. TRPM8-Kanal vermittelt. Auch die Transduktion mechanischer Reize erfolgt teilweise durch Kanäle aus der TRP-Familie (TRPA1; vgl. ● Abb. 11.25).
- **Serotonin**, aus Thrombozyten freigesetzt, stimuliert 5-HT₃-Rezeptoren, die ebenfalls zum Calcium- und Natriumeinstrom beitragen. In der Peripherie ist Serotonin ein sehr effektiver „schmerzzeugender“ Transmitter. Im Zentralnervensystem wirken von den Raphe-Kernen ausgehende serotonerge Neurone dagegen meist schmerzhemmend (► S. 199).



• **Abb. 11.26** Bei entzündlichen Schmerzen (pathophysiologischen Nozizeptorschmerzen) werden u. a. neutrophile Granulozyten, Makrophagen und Mastzellen aktiviert, die bestimmte Schmerzmediatoren freisetzen (Näheres s. Text). NGF: nerve growth factor, TNF- α : Tumornekrosefaktor- α , IL-1 β : Interleukin-1 β , LTs: Leukotriene, PLA₂: Phospholipase A₂, AA: Arachidonsäure, COX-2: Cyclooxygenase-2, PGs: Prostaglandine, EP₂: Prostaglandin-E-Rezeptor vom Typ 2, cAMP: cyclisches Adenosinmonophosphat, PKA: Proteinkinase A, TRP: transient receptor potential, TrkA: Tyrosinkinase-Rezeptor A, PKC: Proteinkinase C, NK₁: Neurokinin-1-Rezeptor, Na_v 1.8/1.9: spannungsabhängiger Natriumkanal, B₂: Bradykinin-2-Rezeptor, H₁: Histamin-1-Rezeptor

Pathophysiologischer Nozizeptorschmerz (Entzündungsschmerz). Beim akuten (physiologischen) Schmerzgeschehen sind meist noch keine immunkompetenten Zellen involviert. Diese werden erst im Rahmen einer Entzündung aktiviert und rekrutiert. Entzündliche Schmerzen (pathophysiologische Nozizeptorschmerzen) führen spontan zu einer Aktivierung und Migration bestimmter Zellen (z. B. neutrophiler Granulozyten, Makrophagen, Mastzellen) aus dem Blut, die ihrerseits Entzündungs- und Schmerzmediatoren

freisetzen oder synthetisieren und so die Entzündungssymptome Ödem, Erythem, Schmerz und Hyperalgesie vermitteln (vgl. • Abb. 11.26).

Neutrophile Granulozyten sind die ersten „inflammatorischen Zellen“, die aus dem Blut in das entzündete Gewebe einwandern. Sie produzieren hauptsächlich Zytokine (TNF- α , IL-1 β u. a.), nerve growth factor (NGF) und Leukotriene, die als Schmerz- und Entzündungsmediatoren fungieren (• Abb. 11.26).

- Die **Zytokine** TNF- α und IL-1 β aktivieren die Nozizeptoren nur indirekt. Sie binden an die entsprechenden Rezeptoren (TNF- α -Rezeptor, IL-1-Rezeptor) von Entzündungszellen (z. B. Makrophagen) und bewirken u. a. eine Aktivierung von Transkriptionsfaktoren (z. B. NF- κ B, ▶ S. 944 f.), die dann im Zellkern die Transkription von inflammatorischen Genen starten. Das unter pharmakologischen Gesichtspunkten für entzündliche Schmerzen wichtigste Genprodukt ist die **Cyclooxygenase-2** (COX-2, ▶ S. 206 f.), deren Expression massiv induziert wird. COX-2 katalysiert die Umwandlung von Arachidonsäure in **Prostaglandine**. Die Folge ist eine überschießende Produktion von Prostaglandinen (hauptsächlich Prostaglandin E₂, PGE₂). PGE₂ erregt auf der Nozizeptormembran G-Protein-gekoppelte EP-Rezeptoren (▶ S. 444 f.) mit nachfolgender Aktivierung der Adenylylcyclase, vermehrter cAMP-Bildung und Stimulation der Proteinkinase A (PKA). Deren Aktivierung führt im Nozizeptor u. a. zur Phosphorylierung von spezifischen spannungsabhängigen Natriumkanälen (Na_v 1.8/1.9, die selektiv nur auf Nozizeptoren exprimiert werden) und von TRPV1-Kanälen. Dadurch wird einerseits die Nozizeptormembranpotenzialschwelle erniedrigt und Aktionspotenziale werden leichter ausgelöst (Rekrutierung sog. „schlafender“ Nozizeptoren). Andererseits sinkt die Hitzeschmerzschwelle von TRPV1, d. h. Temperaturen, die normalerweise nicht als schmerzhaft empfunden werden, sind nun schmerzhaft (vgl. ◉ Abb. 11.26).
- Auch der **nerve growth factor** (NGF) aktiviert die Nozizeptoren nicht direkt. Er bindet an den Tyrosinkinase-Rezeptor-A (TrkA) auf der Nozizeptormembran und phosphoryliert über den MAP-(mitogen-activated-protein-)Kinase- und PKC-(Proteinkinase-C-)Weg den TRPV1 (◉ Abb. 11.26). Darüber hinaus führt NGF auch zu einer Überexpression von TRPV1. Damit ist NGF maßgeblich an der thermischen Hyperalgesie beteiligt (s. o.).
- **Leukotriene** (und zwar hauptsächlich Leukotrien B₄, ▶ S. 447 f.) sensibilisieren wahrscheinlich Nozizeptoren ebenfalls über eine Phosphorylierung von TRPV1-Kanälen.

Auch **Makrophagen** und **Mastzellen** stellen eine wichtige Quelle für Schmerzmediatoren dar. Makrophagen sind entweder bereits im Gewebe vorhanden oder wandern, durch chemotaktische Zytokine und Chemokine angelockt, aus dem Blut in das entzündlich veränderte Gewebe ein. Sie produzieren hauptsächlich die Zytokine TNF- α und IL-1 β , NGF und Prostaglandine. Sie tragen somit ebenfalls entscheidend zur Entstehung entzündlicher Schmerzen bei (s. o.).

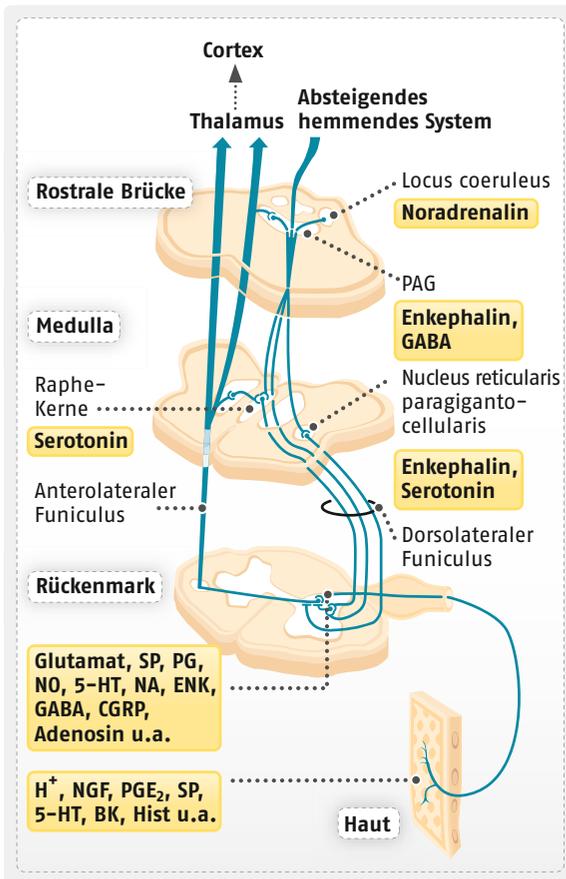
Mastzellen setzen insbesondere NGF (s. o.) und Histamin frei, das wiederum Nozizeptoren sensibilisieren kann (vgl. ◉ Abb. 11.26).

Ein weiterer, sehr wichtiger Schmerzmediator ist **Bradykinin**. Es wird im Plasma durch proteolytische Spaltung aus Kininogen gebildet und gelangt durch Extravasation in das entzündliche Gewebe. Über seine auf der Nozizeptormembran gelegenen Rezeptoren (B₁- und B₂-Rezeptoren) wird die Proteinkinase C (PKC) aktiviert, die ihrerseits den TRPV1-Kanal phosphoryliert und so zu einer Abnahme der Temperaturschwelle für Hitzeschmerz beiträgt. Darüber hinaus kann Bradykinin die Phospholipase A₂ in Makrophagen stimulieren, die **Arachidonsäure** aus der Phospholipidmembran freisetzt und so in den Prostaglandinstoffwechsel einschleust. Auf diese Weise stimuliert Bradykinin die De-novo-Synthese von **Prostaglandinen** (vgl. ◉ Abb. 11.26).

Werden Nozizeptoren – wie oben beschrieben – aktiviert oder sensibilisiert, synthetisieren sie selbst in ihren peripheren Terminalen Schmerzmediatoren. Der wichtigste von Nozizeptoren produzierte Schmerzmediator ist das Neuropeptid **Substanz P**. Neuropeptide stimulieren einerseits die Nozizeptoren über ihre entsprechenden Rezeptoren, wobei beispielsweise Substanz P den Neurokinin-1-Rezeptor (NK-1-Rezeptor) aktiviert. Andererseits veranlassen sie aber auch Mastzellen und Makrophagen zur weiteren Synthese und Freisetzung von Entzündungs- und Schmerzmediatoren. Außerdem erzeugt Substanz P eine präkapilläre Vasodilatation und eine postkapilläre Plasmaextravasation (vgl. ◉ Abb. 11.26).

Schmerzimpulsverarbeitung. Die Nervenimpulse, die von den Nozizeptoren der Haut, Skelettmuskulatur und der Gelenke ausgehen, werden über marklose C- und markhaltige A δ -Fasern zum Rückenmark geleitet (◉ Abb. 11.27). Die Leitung von Schmerzimpulsen, die von den Eingeweiden kommen, erfolgt dagegen vorwiegend über C-Fasern.

Die afferenten Fasern enden im Hinterhorn des Rückenmarks und setzen dort u. a. Neuropeptide wie Substanz P und die exzitatorische Aminosäure Glutamat frei. Glutamat kann auf der postsynaptischen Seite ionotrope N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA-)Rezeptoren, ionotrope non-NMDA-Rezeptoren (AMPA- und Kainatrezeptoren) und metabotrope Glutamatrezeptoren aktivieren. Der NMDA-Rezeptor ist normalerweise durch einen Magnesiumblock verschlossen. Erst durch eine partielle Depolarisation des Rückenmarkneurons durch Substanz P (über NK-1-Rezeptoren) und Glutamat (über AMPA-Rezeptoren) kann der Magnesiumblock der NMDA-Rezeptoren aufgehoben werden, wodurch es zu einem massiven Einstrom von Calciumionen und somit zur vollständigen Depolarisation kommt.



• **Abb. 11.27** Aufsteigendes nozizeptives und absteigendes antinozizeptives System. PAG: zentrales Höhlengrau (periaquäduktales Grau), BK: Bradykinin, Hist: Histamin, SP: Substanz P, NA: Noradrenalin, NGF: nerve growth factor, NO: Stickstoffmonoxid, PG: Prostaglandin, 5-HT: Serotonin, GABA: γ -Aminobuttersäure, CGRP: calcitonin gene-related peptide, ENK: Enkephalin (nach Cousins et al.)

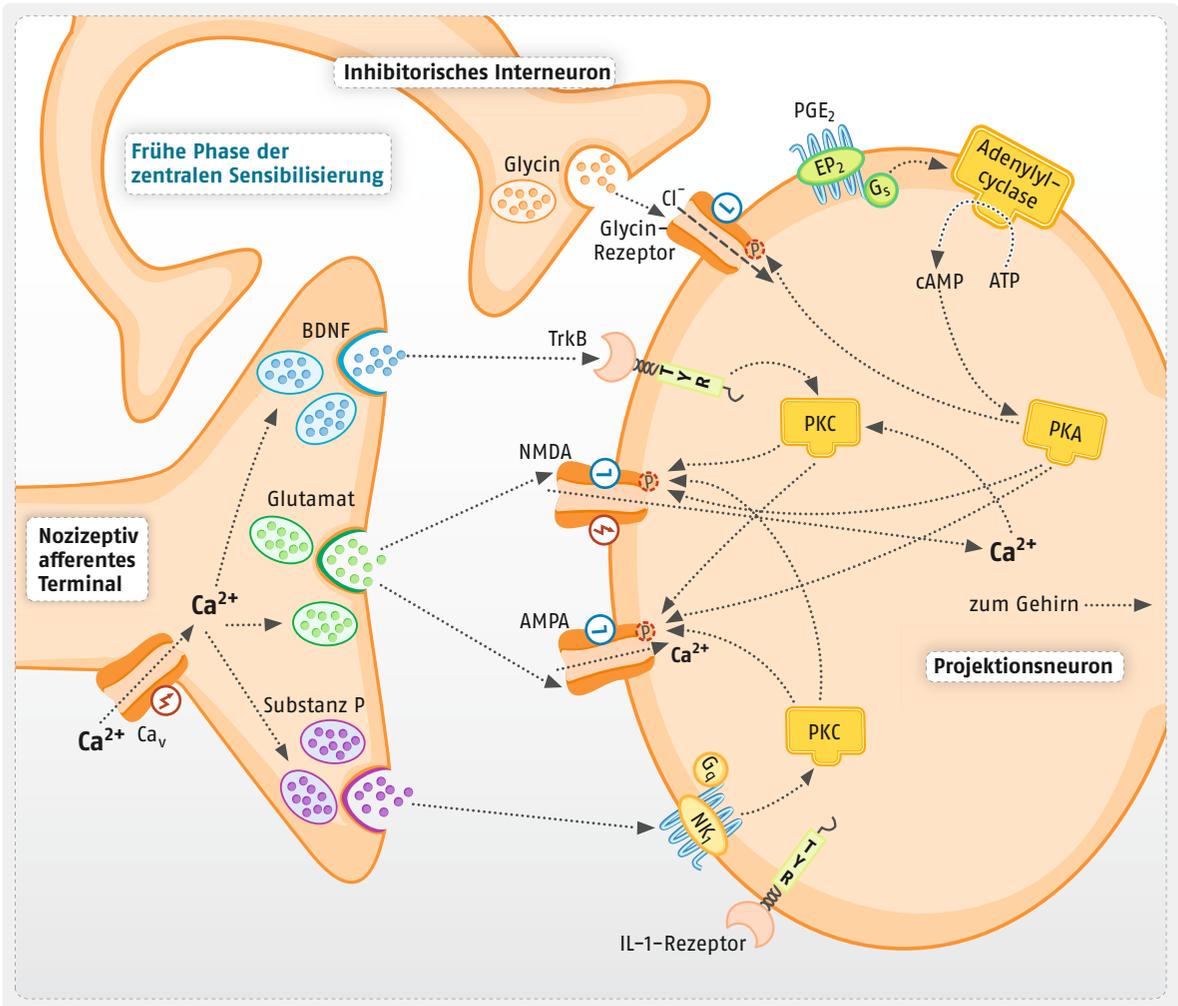
Vom Hinterhorn des Rückenmarks wird die Information dann entweder direkt oder über ein Zwischenneuron auf ein weiteres Neuron übertragen, dessen Axon auf die Gegenseite des Rückenmarks kreuzt und als Tractus spinothalamicus (lateralis) aufwärts zieht (• Abb. 11.27). Die letzte Umschaltung erfolgt im lateralen Kerngebiet des Thalamus, von wo aus die Impulsfolgen zu den sensorischen Projektionsfeldern der Großhirnrinde (Gyrus postcentralis, ▶ S. 140 f.) gelangen. Zusammen mit dem Thalamus ist dieser Teil der Großhirnrinde für die bewusste Schmerzempfindung, insbesondere für die Lokalisation und die Registrierung der Stärke von Schmerzreizen, zuständig. An den emotionalen Reaktionen, die durch den Schmerz ausgelöst werden, ist das limbische System (▶ S. 142) beteiligt. Die vegetativen Schmerzreaktionen werden über den Hypothalamus (▶ S. 141 f.) gesteuert.

11.5.1.3 Schmerzgedächtnis

Eine wiederholte Reizung von Nozizeptoren führt zu deren Sensibilisierung (peripherer Sensibilisierung) sowie zu Veränderungen im Rückenmark (zentraler Sensibilisierung). Bei der peripheren Sensibilisierung sinkt die Reizschwelle infolge einer verstärkten Bildung bzw. Freisetzung von Schmerzmediatoren (s. o. und vgl. • Abb. 11.26). Im Rahmen der zentralen Sensibilisierung kommt es zunächst durch eine Reihe von kurzen, aber intensiven Schmerzreizen im Rückenmark zu einer Aktivierung von intrazellulären Kinasen (z. B. PKA, PKC), die Ionenkanäle und Rezeptoren phosphorylieren (• Abb. 11.28). Von großer Bedeutung sind die durch Glutamat aktivierbaren NMDA-Rezeptoren, die, nachdem sie phosphoryliert wurden, an die synaptische Zellmembran gelangen (transloziert werden) und dort leichter aktivierbar sind. Infolge der verlängerten Öffnungswahrscheinlichkeit der NMDA-Rezeptoren strömt Calcium in die Neuronen ein, wodurch die Erregbarkeit erhöht wird. Diese frühe Phase der zentralen Sensibilisierung führt dazu, dass die entsprechenden Hinterhornneurone nun schon niederschwellig auf Schmerzreize reagieren.

In einer späteren Phase kommt es dann zu einer Induktion von sog. immediate early genes (IEGs) wie c-fos und c-jun. Die translatierten Proteine FOS und JUN dimerisieren und binden als Transkriptionsfaktor (AP-1, ▶ S. 944) im Zellkern von Neuronen an Konsensussequenzen verschiedener Gene, die z. B. für neue Rezeptor- (z. B. NMDA-Rezeptor-) und Ionenkanalproteine (z. B. Natriumkanäle) kodieren. Diese wandern an die Neuronenmembran, wo sie die elektrophysiologischen Membraneigenschaften verändern und so zur Übererregbarkeit der Neuronen beitragen. Ein anderer wichtiger Transkriptionsfaktor ist der schon erwähnte nuclear factor kappa B (NF- κ B), der u. a. zur Induktion der COX-2-Expression beiträgt (• Abb. 11.29).

Außerdem ist IL-1 β an der späten Phase der zentralen Sensibilisierung beteiligt, das zwar aufgrund seiner Molekülgröße die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden kann, aber über IL-1-Rezeptoren in Endothelzellen der Blut-Hirn-Schranke eine COX-2-Induktion vermittelt. Ähnlich wie in der Peripherie am Ort des entzündlichen Geschehens (s. o.) wird also auch auf spinaler Ebene die COX-2 durch Zytokine (vor allem IL-1 β) induziert. Der NMDA-vermittelte Ca²⁺-Einstrom (s. o.) aktiviert die **Phospholipase A₂**, die Arachidonsäure für die neu exprimierte COX-2 zur Prostaglandinsynthese bereitstellt. Prostaglandine (vor allem PGE₂) aktivieren nun auf spinaler Ebene EP-Rezeptoren, die präsynaptisch die Ausschüttung von Glutamat und Substanz P weiter forcieren, aber auch postsynaptisch über cAMP die PKA aktivieren können und so Ionenkanäle und Rezeptoren phosphorylieren (s. o. und • Abb. 11.29). Darüber hinaus stimuliert PGE₂ Mikrogliazellen zur Pro-



• **Abb. 11.28** Frühe Phase der zentralen Sensibilisierung (Näheres s. Text; nach Scholz und Woolf). EP₂: Prostaglandin-E-Rezeptor vom Typ 2, PKA: Proteinkinase A, PKC: Proteinkinase C, NK₁: Neurokinin-1-Rezeptor, cAMP: cyclisches Adenosinmonophosphat, ATP: Adenosintri-phosphat, TrkB: Tyrosinkinase-Rezeptor B, BDNF: brain derived neurotrophic factor, NMDA: N-Methyl-D-Aspartat-(Rezeptor), AMPA: α-Amino-3-hydroxy-5-methyl-isoxazol-propionsäure-(Rezeptor), Ca_v: spannungsabhängiger Calciumkanal

duktion von IL-1β, welches dann einerseits zur weiteren COX-2-Induktion beiträgt und andererseits die elektro-physiologischen Membraneigenschaften der Neurone verändert. Darüber hinaus hemmt PGE₂ die Aktivität von Glycinrezeptoren. Diese werden im Rückenmark hauptsächlich von inhibitorischen Interneuronen exprimiert, so dass durch PGE₂ die endogene Hemmung unterbunden wird (vgl. • Abb. 11.29).

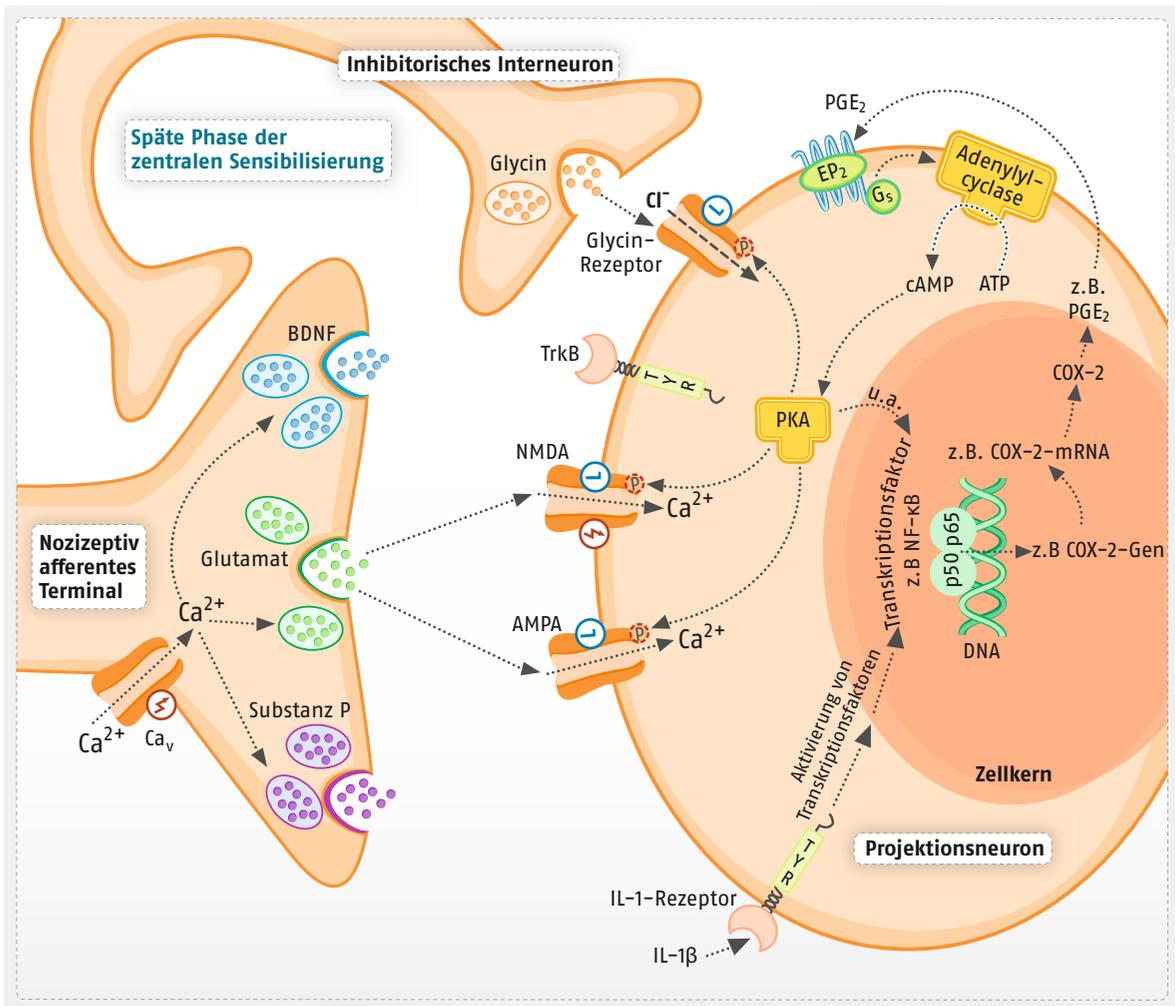
Werden diese Mechanismen der zentralen Sensibilisierung nicht verhindert bzw. frühzeitig durchbrochen, können Schmerzen chronifizieren (**Schmerzgedächtnis**) und pharmakologisch schlecht therapierbar werden.

11.5.1.4 Schmerzqualitäten

Nach seinem Entstehungsort lässt sich Schmerz in somatischen und viszeralem Schmerz einteilen.

Von **somatischem Schmerz** spricht man, wenn die Schmerzempfindung von Haut, Muskeln, Gelenken, Knochen oder vom Bindegewebe ausgeht. Ist der Reiz in der Haut lokalisiert, so bezeichnet man die dadurch ausgelöste Empfindung als Oberflächenschmerz. Der von Muskeln, Gelenken, Knochen und Bindegewebe kommende Schmerz wird dagegen Tiefenschmerz genannt.

Der **Oberflächenschmerz**, der z. B. nach einem Einstich mit einer Nadel in die Haut entsteht, hat einen hellen Charakter, ist gut lokalisierbar und klingt nach Beendigung des Reizes schnell ab. Die Bedeutung des sog. **ersten Schmerzes** liegt vor allem darin, dass er gewöhnlich eine reflektorische Fluchtreaktion einleitet, wie etwa das Wegziehen des Beines beim Tritt auf einen spitzen Gegenstand, und damit den Organismus vor weiterem Schaden bewahrt. Diesem ersten Schmerz



• **Abb. 11.29** Späte Phase der zentralen Sensibilisierung (Näheres s. Text; nach Scholz und Woolf). EP₂: Prostaglandin-E-Rezeptor vom Typ 2, PKA: Proteinkinase A, COX-2: Cyclooxygenase-2, NF-κB: nuclear factor-kappa B, cAMP: cyclisches Adenosinmonophosphat, ATP: Adenosintriphosphat, TrkB: Tyrosinkinase-Rezeptor B, BDNF: brain derived neurotrophic factor, NMDA: N-Methyl-D-Aspartat-(Rezeptor), AMPA: α-Amino-3-hydroxy-5-methyl-isoxazol-propionsäure-(Rezeptor), Ca_v: spannungsabhängiger Calciumkanal

folgt oft, insbesondere bei hohen Reizintensitäten, nach kurzer Pause ein **zweiter Schmerz** von dumpfem oder brennendem Charakter, der schwer zu lokalisieren ist und nur langsam abklingt.

Der **Tiefenschmerz** wird ebenfalls als dumpf empfunden, ist schwer lokalisierbar und strahlt meist in die Umgebung aus. Das bekannteste Beispiel des Tiefenschmerzes ist der **Kopfschmerz**, der in seinen vielfältigen Formen wohl die häufigste Schmerzform darstellt.

Zweiter Schmerz und Tiefenschmerz sind vielfach von affektiven und vegetativen Reaktionen wie Unlust, Übelkeit, Schweißausbruch und Blutdruckabfall begleitet.

Der **viszerale** oder **Eingeweideschmerz** ähnelt in seinem dumpfen Charakter und in den begleitenden vegetativen Reaktionen dem Tiefenschmerz. Er tritt u. a. bei Dehnung der Bauchorgane, Spasmen der glatten

Muskulatur, Mangeldurchblutung und entzündlichen Erkrankungen auf.

Neben dem Entstehungsort ist auch die Dauer der Schmerzen ein wichtiges Kriterium für deren Beurteilung. Der **akute Schmerz** ist von begrenzter Dauer und klingt nach Beseitigung der auslösenden Schädigung schnell ab. Er ist in der Regel gut lokalisierbar und in seinem Ausmaß von der Reizintensität abhängig.

Der **chronische Schmerz** tritt entweder in Form des Dauerschmerzes (z. B. Rückenschmerzen, Tumorschmerzen) oder als ständig wiederkehrender Schmerz (z. B. Migränekopfschmerzen, Schmerzen bei Arthrose) auf. Schmerzen gelten im Allgemeinen erst dann als chronisch, wenn sie länger als drei Monate bestehen. Chronische Schmerzen können im Laufe der Zeit gegenüber der zugrundeliegenden Störung ganz in den Vordergrund treten und damit ein eigenständiges

Krankheitssyndrom bilden. Psychische und soziale Faktoren sind dabei von wesentlicher Bedeutung.

11.5.1.5 Schmerzreaktionen

Schmerz ist vielfach von vegetativen Reaktionen begleitet. In der Regel kommt es zur Ausschüttung von Catecholaminen und dadurch zu einer Aktivierung des Sympathikus. Die Herzfrequenz nimmt zu, der Blutdruck steigt an, die Pupillen werden weit. Sehr ausgeprägt sind die vegetativen Reaktionen bei viszeralen Schmerzen (z. B. bei einer Gallenkolik), die von Übelkeit, Erbrechen, Schweißausbruch und Blutdruckabfall begleitet sein können.

Daneben löst der Schmerzreiz auch motorische Reaktionen aus. Hierzu zählt die bereits genannte Fluchtreaktion. Außerdem können Tiefschmerz und viszeraler Schmerz u. U. Muskelverspannungen verursachen.

Schließlich hat der Schmerz auch eine affektive (emotionale) Komponente, deren Ausprägung individuell und situationsbedingt stark variiert (→ Schmerzbewertung).

11.5.1.6 Schmerzbewertung

Vergleichbare Schmerzreize können individuell sehr unterschiedlich bewertet werden: Während der eine Patient bereits von starken (bis unerträglichen) Schmerzen spricht, gibt der andere nur geringe Schmerzen an. Neben einer wahrscheinlich unterschiedlichen Aktivität des schmerzhemmenden Systems (s. u.) ist hierfür eine unterschiedliche emotionale, affektive Schmerzverarbeitung verantwortlich. Daher ist es auch möglich, manche Schmerzzustände mit Psychopharmaka günstig zu beeinflussen. Diese modulieren die Nozizeption, verändern aber auch das Schmerzerlebnis. („Es tut zwar noch weh, aber ich empfinde den Schmerz nicht mehr als so quälend.“) Hier haben sich besonders tricyclische Antidepressiva (► S. 162 ff.) als sog. Ko-Analgetika oder adjuvante Schmerztherapeutika bewährt.

11.5.1.7 Das endogene schmerzhemmende System

Neben dem aufsteigenden schmerzvermittelnden System existiert ein endogenes absteigendes schmerzhemmendes System (**antinozizeptives System**), dessen Fasern von verschiedenen Ebenen des Zentralnervensystems ausgehen (◉ Abb. 11.27, ► S. 199). Die Aufgabe dieses antinozizeptiven Systems ist es, die synaptische Verarbeitung von Schmerzimpulsen zu erschweren und damit die Schmerzempfindung herabzusetzen. Eine Stimulation von Opioidrezeptoren durch endogene Opioid-Peptide (s. u.) aktiviert das antinozizeptive System. Wie aus ◉ Abb. 11.27 ersichtlich, liegen wichtige Ursprungsgebiete des Systems im zentralen Höhlengrau (PAG), Locus coeruleus und den Raphe-Kernen. Vom Nucleus raphe magnus und Nucleus raphe dorsalis

gehen serotonerge, vom Locus coeruleus noradrenerge schmerzhemmende Bahnen aus.

Mit dem schmerzhemmenden System lässt sich erklären, warum Schmerzen in einer Stress-Situation (z. B. nach einer Verletzung bei einem Verkehrsunfall) zunächst nicht bemerkt, sondern erst nach Abklingen der Anspannung wahrgenommen werden. Das endogene schmerzhemmende System hat somit offensichtlich die Funktion, in Situationen, in denen die Handlungsfähigkeit des Organismus erforderlich ist, die lähmende Schmerzreaktion vorübergehend zu unterdrücken.

Eine individuell unterschiedliche Aktivität des schmerzhemmenden Systems ist wahrscheinlich auch ein wesentlicher Grund für die unterschiedliche Schmerzempfindlichkeit von Patienten (s. o.).

Endogene Opioidpeptide. Endogene Opioidpeptide (**Endorphine**) sind körpereigene Agonisten an Rezeptoren des schmerzhemmenden Systems, den Opioidrezeptoren (s. u.). Zu diesen Poly- und Oligopeptiden gehören

- β -Endorphin mit 31 Aminosäuren,
- Dynorphine mit 17 bzw. 13 Aminosäuren sowie
- die Pentapeptide Methionin- und Leucin-Enkephalin (Met- und Leu-Enkephalin), die aus den 5 endständigen Aminosäuren der Endorphine (Met-Enkephalin) bzw. der Dynorphine (Leu-Enkephalin) bestehen.

Endogene Opioidpeptide entstehen im Gehirn, der Hypophyse sowie dem Nebennierenmark aus drei Vorläuferproteinen, dem Proopiomelanocortin (POMC, ► S. 352), dem Proenkephalin und dem Prodynorphin.

Endogene Opioidpeptide und Opioide greifen an denselben Rezeptoren, den Opioidrezeptoren, an (s. u.). Diese Substanzen besitzen daher gleiche pharmakodynamische Eigenschaften. Sie unterscheiden sich lediglich in ihrem pharmakokinetischen Verhalten. Die Enkephaline werden beispielsweise als Peptide im Plasma sehr rasch durch Proteasen hydrolysiert und sind deshalb nur bei intraventrikulärer Injektion analgetisch wirksam.

11.5.1.8 Medikamentöse Schmerzbeeinflussung

Für die medikamentöse Schmerzbeeinflussung bestehen in Abhängigkeit von der Schmerzursache folgende Möglichkeiten:

- Schmerzhemmung durch Angriff im Zentralnervensystem mit Opioid-Analgetika, nichtopioiden Analgetika, tricyclischen Antidepressiva (► S. 162 ff.) oder einigen Antiepileptika,
- Verhinderung der Sensibilisierung der Nozizeptoren durch Hemmung der Prostaglandinsynthese mit sauren, nichtopioiden Analgetika (s. u.),
- periphere Analgesie mit Opioid-Analgetika,



● **Abb. 11.30** Stufenschema der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zur Pharmakotherapie bei Tumorschmerzen. Adjuvanzien sind Pharmaka, die primär nicht als Analgetika eingesetzt werden (z. B. Antidepressiva, Neuroleptika, Antikonvulsiva u. a.)

- Verhinderung der Erregungsbildung in den Nozizeptoren durch Oberflächen- oder Infiltrationsanästhetika (► S. 260 f.),
- Hemmung der Erregungsleitung in den sensiblen Nervenbahnen durch Leitungsanästhetika (► S. 260 ff.),
- Verhinderung der zentralen Sensibilisierung durch Opioid-Analgetika und nichtopioid Analgetika sowie
- Beeinflussung des Schmerzerlebnisses durch Opioid-Analgetika, Neuroleptika und Antidepressiva.

11.5.1.9 Mechanismus-basierte Anwendung von Analgetika

Voraussetzung für den erfolgreichen Einsatz von Analgetika ist eine Analyse nach Schmerztyp, Schmerzdauer und Schmerzsymptomatik (vgl. ● Abb. 11.24, ► S. 195): Handelt es sich um einen akuten oder chronischen, um einen entzündlichen oder neuropathischen Schmerz, wo ist er lokalisiert und welche Intensität weist er auf, wie ist seine Ätiopathogenese und klagt der Patient über Missempfindungen?

- **Nichtopioid Analgetika/Antiphlogistika** sind besonders bei pathophysiologischen Nozizeptorschmerzen entzündlicher Genese indiziert.

- **Opioid-Analgetika** eignen sich hervorragend zur Behandlung von traumatischen, postoperativen, neuropathischen und Tumorschmerzen.
- **Tricyclische Antidepressiva** (► S. 162 ff.) und einige **Antiepileptika** (► S. 287 ff.) werden zur Therapie neuropathischer Schmerzen (► S. 195) verwendet.
- **Triptane** (► S. 233 f.) werden zur Behandlung von Migränekopfschmerzen eingesetzt.

Schmerzprophylaxe ist besser als Schmerztherapie, d. h., dass eine antizipatorische einer reaktiven Schmerztherapie vorzuziehen ist. Bei Operationen sollen demnach bereits vor dem Auftreten von Schmerzen ausreichend Schmerzmittel gegeben werden. Bei chronischen Schmerzen, insbesondere Tumorschmerzen, sind Analgetika nicht nach Bedarf, sondern nach einem festen Behandlungsplan ausreichend hoch dosiert in regelmäßigen Abständen in Form von Retardpräparaten einzusetzen. Chronische Schmerzen erfordern darüber hinaus häufig die zusätzliche Gabe von adjuvanten Schmerztherapeutika. Die Schmerzbehandlung ist somit stets eine Individualtherapie. Analgetikum, Applikationsform, Dosierung und Dosierungsintervall sind individuell auf den einzelnen (oft multimorbiden) Patienten abzustimmen.

Nach dem Stufenschema der Weltgesundheitsorganisation (WHO), das für die Therapie von Tumorschmerzen entwickelt wurde, aber auch bei anderen Schmerzzuständen häufig als Richtlinie dient, wird Schmerztherapie folgendermaßen durchgeführt (vgl. ● Abb. 11.30).

- In der 1. Stufe wird ein nichtopioides Analgetikum allein oder zusammen mit einem Ko-Analgetikum (Adjuvans) eingesetzt.
- In der 2. Stufe wird ein schwach wirksames Opioid (z. B. Tramadol oder Tilidin) allein oder in Kombination mit einem nichtopioiden Analgetikum und/oder einem adjuvanten Stoff angewandt.
- In der 3. Stufe erhält der Patient ein stark wirksames Opioid allein oder in Kombination mit einem nichtopioiden Analgetikum und/oder einem Ko-Analgetikum.

(Die Kombination eines schwach wirksamen Opioids der WHO-Stufe 2 mit einem starken Opioid der WHO-Stufe 3 ist pharmakologisch unsinnig).

11.5.2 Nichtopioid Analgetika der WHO-Stufe 1

Analgetika dieses Typs, die fälschlich auch als peripher angreifende Analgetika bezeichnet werden, besitzen trotz unterschiedlicher Struktur ein ähnliches Wirkungsspektrum: Neben der analgetischen Wirkung weisen sie eine antipyretische Wirkungskomponente auf, saure nichtopioid Analgetika sowie die nicht sauren selektiven COX-2-Inhibitoren wirken außerdem anti-phlogistisch. Dagegen fehlen ihnen die psychotropen

und sedierenden Eigenschaften der Opioid-Analgetika praktisch vollständig. Infolge dieses Wirkungsspektrums ist ihr Anwendungsbereich groß, und sie gehören daher zu den am meisten verwendeten Arzneistoffen.

Ausnahmen bilden die Substanzen Flupirtin und Ziconotid (► S. 217 f.), deren Wirkspektrum von dem der anderen nichtopioiden Analgetika abweicht.

Die früher übliche Bezeichnung schwach wirksame oder kleine Analgetika wird den Eigenschaften dieser Wirkstoffgruppe nicht gerecht, da insbesondere bei entzündlich bedingten Nozizeptorschmerzen ihr analgetischer Effekt häufig besser ist als der eines Opioids.

Zum besseren Verständnis der Wirkung der nichtopioiden Analgetika werden nachstehend die Pathophysiologie des Fiebers und der Entzündung, danach die wesentlichen Eigenschaften dieser Verbindungen beschrieben.

11.5.2.1 Pathophysiologie des Fiebers und der Entzündung

Thermoregulation und Fieber. Aufgabe der Thermoregulation ist es, die Kerntemperatur (Temperatur im Inneren des Rumpfes und im Kopf) trotz Schwankungen der Wärmebildung, -aufnahme und -abgabe auf einem Sollwert von durchschnittlich 37°C zu halten. Die für die thermische Informationsverarbeitung zuständigen Strukturen sind im vorderen Hypothalamus lokalisiert. Die einlaufenden Impulse von Thermorezeptoren der Haut und den inneren Temperaturfühlern werden hier integriert und – bei Abweichung vom Sollwert – in Steuersignale umgesetzt: Bei Wärmebelastung (z. B. bei körperlicher Arbeit) wird durch vermehrte Schweißbildung und gesteigerte Hautdurchblutung vermehrt Wärme abgegeben, bei Kältebelastung dagegen die Wärmeabgabe (vor allem durch periphere Vasokonstriktion) gedrosselt und die Wärmeproduktion erhöht.

Unter **Fieber** versteht man eine Thermoregulation auf einem höheren Temperaturniveau. Es ist eine Begleiterscheinung fast aller Infektionen. Bestandteile pathogener Mikroorganismen, z. B. Endotoxine gramnegativer Bakterien, aber auch Viren können Fieber auslösen. Die dabei beteiligten Substanzen werden unter der Bezeichnung **exogene Pyrogene** zusammengefasst. Die molekularen Mechanismen der Fieberreaktion sind komplex. Es liegt ein Zusammenspiel von Immunsystem, endokrinem System und Zentralnervensystem vor. Zytokine wie Interleukin-1 (IL-1), IL-6 und Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) nehmen hierbei eine zentrale Funktion ein. Während einer Fieberreaktion sind ihre Konzentrationen sowohl am Ort des geschädigten Gewebes (hauptsächlich IL-1) als auch im Blutkreislauf und im Gehirn erhöht. Sie nehmen die Aufgabe eines humoralen Boten zwischen Peripherie und ZNS wahr und werden deshalb auch als zirkulierende Pyrogene bezeichnet. Im Gehirn induzieren Zytokine über ihre

Rezeptoren die Cyclooxygenase-2 (COX-2, ► S. 206 ff.) und somit die Bildung von **Prostaglandinen** (hauptsächlich PGE₂). PGE₂ ist der „proximale Mediator“ des Fiebers. Es beeinflusst über Prostaglandin-Rezeptoren vom EP-Typ – cAMP-vermittelt – den Stoffwechsel von Zellen im Thermoregulationszentrum des Hypothalamus mit der Folge eines erhöhten Sollwerts für die Regulation der Körpertemperatur.

Unmittelbar nach Umstellung des Sollwertes auf das höhere Niveau wirkt die normale Körpertemperatur von 37°C wie eine Unterkühlung. Sie löst eine Vasokonstriktion der Hautgefäße, Kältezittern („Schüttelfrost“) und ein subjektives Kältegefühl aus. Beim Fieberabfall (Rückkehr auf den normalen Sollwert) wird die bestehende Kerntemperatur dagegen als zu hoch empfunden. Schweißausbrüche, Vasodilatation der Hautgefäße und subjektives Wärmegefühl kennzeichnen die Entfieberungsphase.

Entzündung. Auf schädliche Einflüsse (Noxen) der verschiedensten Art – chemische oder physikalische Noxen, Infektionen mit Mikroorganismen oder Parasiten – reagiert das Gewebe am Ort der Schädigung mit einer Entzündung. Die dabei ablaufenden Vorgänge sind durch eine enge Vernetzung von vaskulären und zellulären Reaktionen sowie Antigen-unspezifischen und Antigen-spezifischen Abwehrreaktionen charakterisiert (► S. 922 ff.). Die sog. **Kardinalsymptome** der (akuten) entzündlichen Reaktionen sind, wie schon vor mehr als 2000 Jahren von Celsus beschrieben und später von Galen um das 5. Kardinalsymptom (Functio laesa) ergänzt:

- Rötung (Rubor),
- Schwellung (Tumor),
- (lokale) Überwärmung (Calor),
- Schmerz (Dolor) und
- gestörte Funktion (Functio laesa).

Diese Symptome sind die Folgen der durch die Noxe ausgelösten Durchblutungsstörung in der terminalen Strombahn und des Austritts von Plasmabestandteilen ins Interstitium (**Exsudation**) infolge der erhöhten Kapillarpermeabilität. Hinzu kommt eine Erregung und Sensibilisierung von Nozizeptoren durch freigesetzte Entzündungsmediatoren (vgl. ■ Tab. 11.23).

Schon zu Beginn kann die Entzündung durch Beseitigung der Noxe (z. B. Zerstörung bakterieller Toxine) oder durch Beendigung der schädlichen Einwirkung (z. B. Vermeidung des Fortbestehens physikalischer Noxen) abklingen. Vielfach schließt sich jedoch an die initiale Durchblutungsstörung und die Exsudation von Plasma eine Emigration von Blutzellen (z. B. Granulozyten, Monozyten) in den extrazellulären Raum sowie eine Proliferation von Histiozyten und Fibroblasten an. Diese Vorgänge dienen primär der Bekämpfung der Schädigung und der Wiederherstellung des ursprüngli-

■ **Tab. 11.23** Entzündungsmediatoren, Herkunft und Wirkungen (nach Thews, Mutschler, Vaupel)

Mediator	Herkunft	Hauptwirkungen
Histamin	Mastzellen, basophile Granulozyten	Vasodilatation, Erhöhung der Gefäßpermeabilität
Serotonin	Thrombozyten	Thrombozytenaggregation, komplexe Beeinflussung des Gefäßsystems, Hyperalgesie
Komplementfaktoren C3a, C5a	Spaltprodukte des Komplementsystems	Histaminfreisetzung aus Mastzellen, Chemotaxis, Erhöhung der Gefäßpermeabilität
Bradykinin	Spaltprodukt des Kallikrein-Kinin-Systems	Vasodilatation, Erhöhung der Gefäßpermeabilität, Hyperalgesie
Prostaglandine E₂, F_{2α}	Granulozyten, Makrophagen, Endothelzellen, Neurone	Vasodilatation (PGE ₂), Vasokonstriktion (PGF _{2α}), Sensibilisierung von Nozizeptoren, Hyperalgesie
Leukotriene	Granulozyten, Makrophagen, Mastzellen	Chemotaxis, Erhöhung der Gefäßpermeabilität
Plättchen-aktivierender Faktor (PAF)	Granulozyten, Makrophagen, Mastzellen, Thrombozyten	Aktivierung von Granulozyten und Thrombozyten, Chemotaxis, Erhöhung der Gefäßpermeabilität
Stickstoffmonoxid (NO)	Makrophagen, Endothelzellen, Neurone	Vasodilatation, u.U. zytotoxischer Effekt, Hyperalgesie
Reaktive Sauerstoffspezies	Granulozyten, Makrophagen	Abtötung von Bakterien, Zerstörung der Gewebematrix

chen Zustands (ohne Entzündung keine Heilung). Sie können sich jedoch auch negativ auswirken, wie z. B. bei chronisch rheumatischen Entzündungen (► S. 236 ff.). In ◉ Abb. 11.31 sind die geschilderten Vorgänge nochmals schematisch zusammengefasst.

11.5.2.2 Pharmakologische Eigenschaften nichtopioider Analgetika

Klassifizierung. Nichtopioide Analgetika werden in zwei Gruppen eingeteilt. Die erste umfasst Substanzen, die neben einer analgetischen und antipyretischen auch eine ausgeprägte antiphlogistische Wirkung besitzen. Diese Pharmaka sind mit Ausnahme der derzeit verfügbaren COX-2-selektiven Inhibitoren (Coxiben, s. u.) saure Verbindungen. Aufgrund ihrer antiphlogistischen Wirkung werden sie als **nichtsteroidale Antiphlogistika** (NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs) bezeichnet.

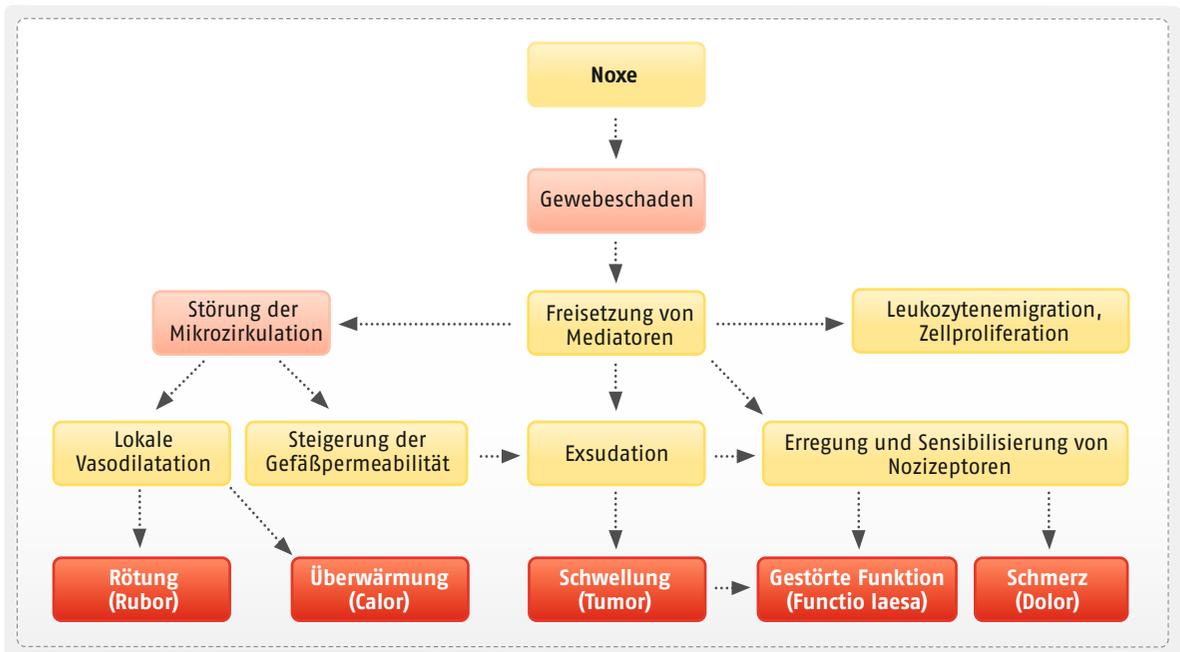
Saure NSAIDs haben einen lipophilen und einen hydrophilen Molekülteil, ihr pK_a-Wert liegt zwischen 3 und 6, und sie sind zu über 99 % an Plasmaproteine gebunden. Chemisch handelt es sich um Salicylate, Essigsäure- und Propionsäure-Derivate, Oxicame, u. a. (s. u.). Es wird immer wieder behauptet, dass sie deswegen besonders gut antiphlogistisch wirksam sind, weil sie sich im sauren und damit auch im entzündeten Gewebe anreichern. Die Hypothese geht davon aus, dass im sauren Interstitium ein vergleichsweise größerer Anteil an nicht dissoziiertem, membrangängigem Arzneistoff vorliegt und in die Zelle als Wirkort gelangen kann. Experimentell konnte diese Theorie bislang allerdings

nicht bestätigt werden. Nachgewiesen ist nur, dass es aufgrund des relativ hohen extrazellulären Proteingehalts im sauren Gewebe (Plasmaextravasation!) und der sehr hohen Plasmaproteinbindung (> 98 %) der NSAIDs zu einer „Anreicherung“ von proteingebundenem Arzneistoff kommt. Die Frage, ob der proteinungebundene und damit pharmakologisch aktive Anteil saurer NSAIDs durch das saure Milieu im entzündeten Gewebe klinisch relevant erhöht ist, konnte dagegen bisher experimentell nicht beantwortet werden. Gegen die oben genannte Hypothese spricht auch die klinische Beobachtung, dass nicht saure COX-2-Hemmer (z. B. Celecoxib, Etoricoxib, s. u.) genauso gut antiphlogistisch wirksam sind wie die sauren NSAIDs.

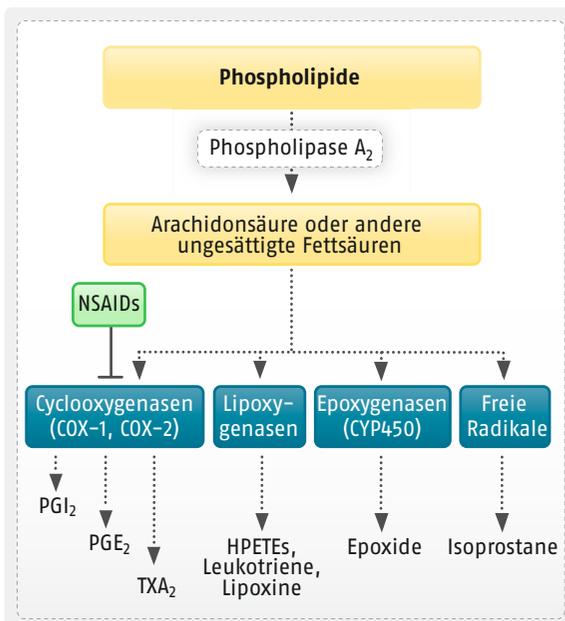
Zur zweiten Gruppe der nichtopioiden Analgetika gehören die **nicht sauren antipyretischen Analgetika**, die in therapeutischer Dosierung nicht ausreichend entzündungshemmend wirken. Die Plasmaeiweißbindung ist deutlich geringer als bei den NSAIDs. Zu diesen Analgetika gehören Paracetamol und die Pyrazol-Derivate Phenazon, Propyphenazon und Metamizol (s. u.).

Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAIDs)

Wirkungsmechanismus der NSAIDs. NSAIDs hemmen in therapeutischer Dosierung, wie in ◉ Abb. 11.32 schematisch dargestellt, die Prostaglandinbiosynthese, indem sie die Cyclooxygenasen (syn. Prostaglandin-H-Synthasen) blockieren, die Arachidonsäure in cyclische Endoperoxide (Prostaglandin H₂), die Vorstufen der Prostaglandine und von Thromboxan A₂ und Prostacyclin (► S. 444 ff.), überführen. Wie bereits beschrie-



• Abb. 11.31 Pathogenese und Symptome einer Entzündung (nach Thews, Mutschler, Vaupel)



• Abb. 11.32 Mögliche Metabolisierungswege der Arachidonsäure und Hemmung der Prostaglandinbiosynthese durch NSAIDs. PGE₂: Prostaglandin E₂, PGI₂: Prostacyclin, TXA₂: Thromboxan A₂, HPETEs: Hydro-Peroxy-Eicosatetraensäuren

ben, sind Prostaglandine an der Entstehung von Schmerz und Fieber sowie an entzündlichen Reaktionen wesentlich beteiligt. Verbindungen, die die Synthese von Prostaglandinen blockieren, wirken deshalb

- analgetisch (antihyperalgetisch),
- antipyretisch und
- antiphlogistisch.

Da Prostaglandine in fast allen Zellen bzw. Geweben synthetisiert werden und dort zahlreiche physiologische Funktionen wahrnehmen (vgl. ■ Tab. 11.24), wird verständlich, dass Wirkungen und bestimmte Nebenwirkungen von NSAIDs untrennbar miteinander verknüpft sind.

Die beschriebene Beeinflussung der Prostaglandinsynthese erklärt auch, dass galenische Maßnahmen, wie z. B. die Herstellung magensaftresistenter Tabletten, oder die Gabe von Suppositorien anstelle einer oralen Applikationsform die „Magenvträglichkeit“ der Präparate kaum verbessern, da eine Schädigung der Magenschleimhaut vor allem durch die systemische Hemmung der Prostaglandinsynthese hervorgerufen wird.

Lange Zeit ging man davon aus, dass es nur eine, nicht regulierbare Form der Cyclooxygenase gibt. 1990 wurden dann zwei, in ihrer Funktion unterschiedliche Isoformen der Cyclooxygenase identifiziert (COX-1 und COX-2). Die COX-1 bewirkt als konstitutiv exprimiertes Enzym die physiologische Synthese von Prostaglandinen, z. B. im Magen, in Thrombozyten oder in der Niere. Eine Hemmung dieses Enzyms durch NSAIDs verursacht dementsprechend Nebenwirkungen in den COX-1 exprimierenden Organen.

Die COX-2 ist dagegen durch verschiedene Faktoren (z. B. Zytokine) schnell induzierbar (das COX-2-Gen ist ein „immediate early gene“) und wird bei Entzündungen, Schmerzreaktionen und anderen Gewebeschädigungen verstärkt gebildet. Die antiphlogistische, analgetische und antipyretische Wirkung der NSAIDs kann daher hauptsächlich durch Hemmung der COX-2

■ **Tab. 11.24** Beeinflussung von Prostaglandineffekten durch Hemmer der Prostaglandinsynthese

Prostaglandinwirkung	Wirkung des Prostaglandin-synthesehemmers	Klinischer Effekt
Sensibilisierung von Nozizeptoren	Verringerte Sensibilisierung	Analgetische (antihyperalgetische) Wirkung
Verringerte Magensaftsekretion, Zytoprotektion	Erhöhte Magensaftsekretion, verringerte Zytoprotektion	Schleimhautläsion, evtl. gastro-intestinales Ulkus
Verringerte Darmmotilität	Erhöhte Darmmotilität	Diarrhö
Erhöhte renale Natriumionen-Ausscheidung	Erniedrigte Natriumionen-Ausscheidung, Wasserretention	Ödeme, Blutdruckerhöhung
Steigerung der Plättchenaggregation durch Thromboxan A ₂	Hemmung der Plättchenaggregation	Erhöhte Blutungsgefahr
Steigerung des Uterustonos	Erniedrigung des erhöhten Uterustonos	Antidysmenorrhöischer Effekt

erreicht werden, während einige ihrer unerwünschten Wirkungen (z. B. gastrointestinale Erosionen oder Ulzerationen) durch die COX-1-Hemmung erklärbar sind. Diese experimentellen Befunde haben zur Entwicklung COX-2-selektiver NSAIDs (sog. Coxibe, s. u.) geführt.

Mit Ausnahme der Coxibe hemmen alle handelsüblichen NSAIDs in therapeutischer Dosierung beide COX-Isoformen.

Allerdings hat sich gezeigt, dass nicht nur die COX-1, sondern auch die COX-2 in vielen Organen wie Rückenmark, Niere, Gefäßendothel oder Uterus konstitutiv exprimiert wird. Darüber hinaus wird die COX-2 im Rahmen verschiedener physiologisch bedingter Adaptationsvorgänge (z. B. bei der Wund- und Ulkusheilung oder im Uterus bei der Nidation, aber auch in Gefäßendothelzellen, vgl. ● Abb. 11.33) vermehrt gebildet. Die Nebenwirkungen von NSAIDs (s. u.) sind somit keineswegs nur auf eine Hemmung der COX-1 zurückzuführen.

Da die COX-2 ferner bei der Proliferation von Tumorzellen (z. B. Kolonkarzinomzellen) bedeutsam ist, ergeben sich hieraus für die selektiven COX-2-Hemmer neue Indikationen (► S. 213).

Pharmakokinetik. Die meisten Substanzen der herkömmlichen NSAIDs werden rasch und gut resorbiert. Für ihre therapeutische Anwendung sind hinsichtlich der Pharmakokinetik vor allem die sehr unterschiedlichen Eliminationshalbwertszeiten bedeutsam, die in ■ Tab. 11.25 (► S. 209) zusammengefasst sind.

Indikationen. NSAIDs sind aufgrund ihres Wirkungsmechanismus indiziert zur symptomatischen Behandlung von Schmerzen und Entzündungen bei

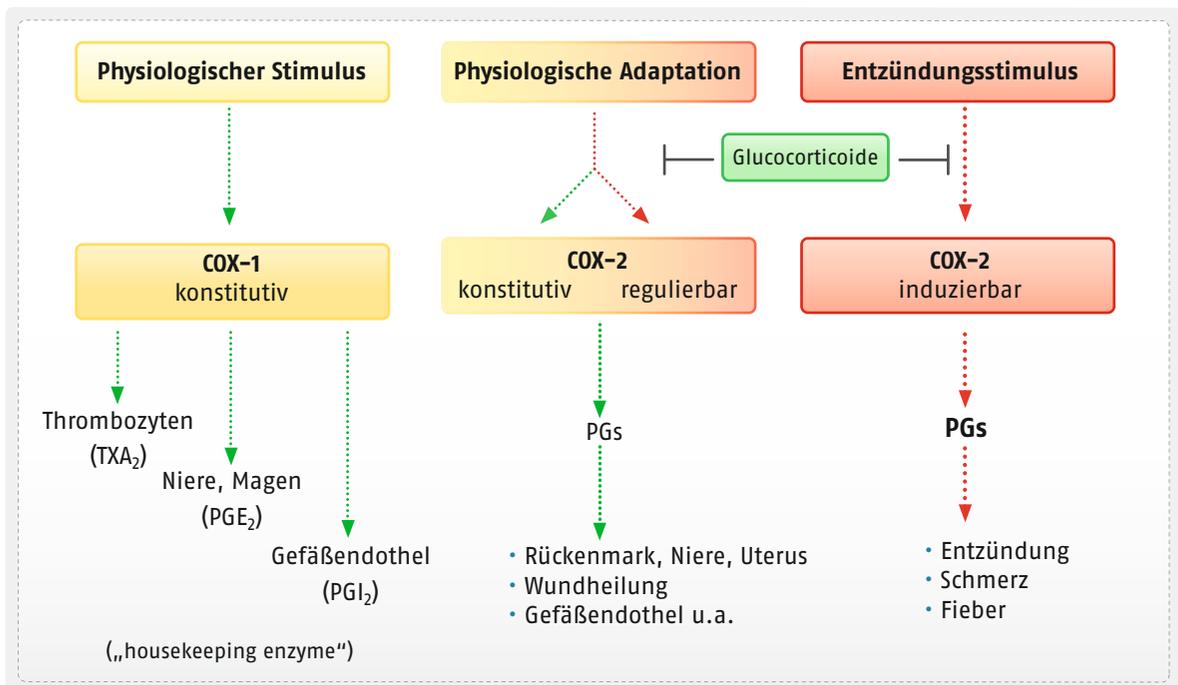
- akuten Arthritiden (einschließlich Gichtanfall),
- chronischen Arthritiden, insbesondere bei rheumatoider Arthritis,

- Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew),
- Reizzuständen bei Arthrosen und Spondylarthrosen,
- entzündlichen weichteilrheumatischen Erkrankungen,
- schmerzhaften Schwellungen und Entzündungen nach Verletzungen oder Operationen,
- schmerzhafter Regelblutung (Dysmenorrhö),
- Tumorschmerzen, insbesondere bei Skelettbefall (z. B. Knochenmetastasen),
- Migränekopfschmerzen (► S. 232 ff.) und
- Fieber.

Anzumerken ist, dass nicht alle NSAIDs die Zulassung für alle oben genannten Indikationen besitzen. Prostaglandinsynthesehemmer können darüber hinaus zum (medikamentösen) Verschluss eines nach der Geburt offengebliebenen (persistierenden) Ductus arteriosus Botalli (Kurzschlussverbindung zwischen Arteria pulmonalis und Aorta) eingesetzt werden, da am Persistieren des Ductus Botalli Prostaglandine (PGE₂, PGI₂) wesentlich beteiligt sind (► S. 445).

Nebenwirkungen. Insbesondere durch den Wirkungsmechanismus bedingt sind den klassischen NSAIDs folgende unerwünschte Wirkungen gemeinsam:

- Gastrointestinale Störungen (Dyspepsie, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall u. a.),
- Erosionen im Gastrointestinaltrakt bis hin zu Komplikationen wie Ulzerationen, Blutungen und Perforationen,
- Hautreaktionen (Hautausschlag, Hautjucken) inklusive Überempfindlichkeitsreaktionen,
- Nierenfunktionsstörungen mit Natriumionen- und Wasserretention und nachfolgender Ödembildung und Blutdruckerhöhung,
- Hemmung der Thrombozytenaggregation,



● **Abb. 11.33** Expression, Regulation und Funktion der Cyclooxygenase-1 (COX-1) und Cyclooxygenase-2 (COX-2). PGs: Prostaglandine, PGI₂: Prostacyclin, TXA₂: Thromboxan A₂

- zentralnervöse Symptome wie Schwindel und Kopfschmerzen,
- Abnahme der Uterusmotilität,
- Kardiovaskuläre Komplikationen (Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz),
- Erhöhung der Serumtransaminasen und
- Auslösung eines Asthmaanfalls, besonders bei prädisponierten Patienten, vor allem Asthmatikern, da durch die Hemmung der Cyclooxygenasen ein höherer Anteil von Arachidonsäure für den Lipoxygenaseweg zur Verfügung steht, wodurch verstärkt bronchokonstriktorische Leukotriene gebildet werden (pseudoallergische Reaktion, ► S. 89).

Kontraindikationen. NSAIDs sind bei Magen-Darm-Ulzerationen, Blutungen oder Perforationen (auch in der Anamnese), Asthma bronchiale, hämorrhagischer Diathese, schweren Leber- oder Nierenfunktionsstörungen sowie Herzinsuffizienz kontraindiziert. Auch in den letzten Wochen der Schwangerschaft dürfen sie wegen der Gefahr eines vorzeitigen Verschlusses des Ductus Botalli nicht angewandt werden. Auch sollten sie nicht zusammen mit Cumarin-Derivaten gegeben werden (s. u.).

Interaktionen. Bei der gleichzeitigen Gabe klassischer NSAIDs mit anderen Wirkstoffen treten folgende Interaktionen auf:

- Glucocorticoide erhöhen die Gefahr gastrointestinaler Komplikationen z. T. dramatisch (► S. 243), da

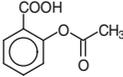
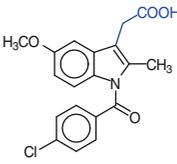
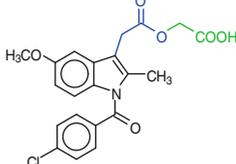
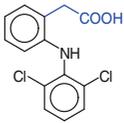
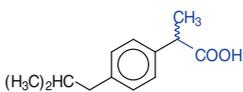
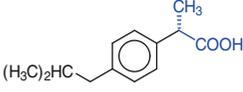
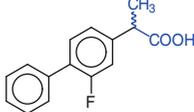
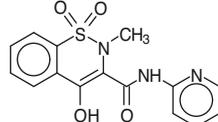
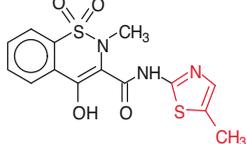
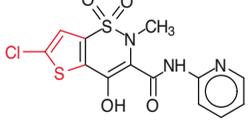
es bei der Abheilung von NSAID-induzierten Ulzerationen zu einer verstärkten COX-2-Induktion kommt, die durch Glucocorticoide gehemmt wird.

- Die urikosurische Wirkung von Probenecid (► S. 258 f.) wird verringert und gleichzeitig die Ausscheidung der Prostaglandinsynthesehemmer vom Säuretyp verzögert.
- Thrombozytenaggregationshemmer (z. B. Acetylsalicylsäure, Clopidogrel) und selektive Serotonin-Wiederaufnahmememmer (SSRI, z. B. Citalopram, Fluvoxamin) erhöhen das Risiko gastrointestinaler Blutungen. Unter einer SSRI-Therapie kommt es bereits nach einigen Tagen zu einer Serotonin-Depletion in den Thrombozyten, so dass deren Funktion beeinträchtigt ist.

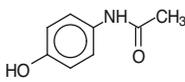
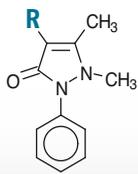
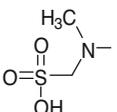
Außerdem werden

- der diuretische Effekt von Saluretika abgeschwächt,
- die blutzuckersenkende Wirkung von oralen Antidiabetika gesteigert,
- die Elimination von Methotrexat verzögert und damit seine Toxizität erhöht,
- die Ausscheidung von Lithiumionen abgeschwächt,
- die Nierentoxizität von Ciclosporin erhöht,
- die gerinnungshemmende Wirkung von Cumarin-Derivaten (z. B. Phenprocoumon) oder anderen Antikoagulanzen (z. B. Heparin) verstärkt (vgl. ► S. 477 ff.) und
- die blutdrucksenkende Wirkung von Antihypertensiva, besonders die von ACE-Hemmern verringert.

■ **Tab. 11.25** Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAIDs) und sonstige nichtopioide Analgetika

Strukturformel		Handelspräparat
Int. Freiname	Halbwertszeit	Mittlere bis höchste Tagesdosis
I. Salicylate		
	z.B. Aspirin®	
Acetylsalicylsäure	~ 0,25 h	1500–3000 mg
II. Essigsäure-Derivate		
	z.B. Indomet-ratiopharm®	
Indometacin	3–11 h	150–200 mg
	z.B. Rantudil®	
Acemetacin	~ 5 h	90–180 mg
	z.B. Voltaren®	
Diclofenac	1–2 h	100–150 mg
III. Propionsäure-Derivate		
	z.B. Aktren®	
Ibuprofen	1,5–2,5 h	1200–2400 mg
	z.B. Deltaran®	
Dexibuprofen (S-Ibuprofen)	1,5–2,5 h	600–900 mg
	Dobendan Strepsils® Direkt (Lutschtabletten)	
Flurbiprofen	3–4 h	35–43,75 mg
IV. Oxicame		
	z.B. Pirox-CT	
Piroxicam	~ 50 h (30–80 h)	10–20 mg
	z.B. Mobec®	
Meloxicam	~ 20 h	7,5–15 mg
	Telos®	
Lornoxicam	3–5 h	12–16 mg

▣ **Tab. 11.25** Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAIDs) und sonstige nichtopioid Analgetika (Fortsetzung)

Strukturformel		Handelspräparat
Int. Freiname	Halbwertszeit	Mittlere bis höchste Tagesdosis
V. Anilin-Derivate		
	z.B. ben-u-ron®	
Paracetamol	1,5-3 h	1000-4000 mg
VI. 2,3-Dimethyl-1-phenyl-3-pyrazolin-5-on-Derivate		
		
R H-	z.B. Migräne-Kranit®	
Phenazon	11-12 h	1000-4000 mg
R (H ₃ C) ₂ HC-	DEMEX®	
Propyphenazon	1-3 h	1000-4000 mg
R 	z.B. Novalgin®	
Metamizol	2-4 h (für MAA*)	1000-4000 mg
* MAA Methylaminoantipyrin (4-Methylaminophenazon)		

Acetylsalicylsäure (ASS)

Durch die Veresterung der phenolischen Hydroxylgruppe der Salicylsäure mit Essigsäure erreicht man nicht nur eine bessere lokale Verträglichkeit, sondern auch eine stärkere antipyretische, antiphlogistische und insbesondere thrombozytenaggregationshemmende Wirkung (Hemmung der Thromboxan-A₂-Synthese). Acetylsalicylsäure (z.B. Aspirin®) ist aufgrund dieser Eigenschaften eines der am meisten verwendeten nichtopioiden Analgetika/Antiphlogistika und einer der wichtigsten Thrombozytenaggregationshemmer

(► S. 472 ff.). Die Substanz inaktiviert die Cyclooxygenasen durch irreversible Acetylierung eines Serinrestes (bei COX-1 in Position 530, bei COX-2 in Position 516). Da reife Thrombozyten nur die für die Thromboxan-Synthese wichtige COX-1 exprimieren und keinen Zellkern zur Regenerierung geschädigter Enzymsysteme besitzen, hält der Effekt von ASS trotz der geringen Halbwertszeit (ca. 15 Minuten, s. u.) mehrere Tage, d. h. so lange an, bis neue Thrombozyten ausgereift sind. Für die Herzinfarktprophylaxe sind deshalb niedrige ASS-Dosen (100 mg/Tag) ausreichend (vgl. ► S. 539 f.).

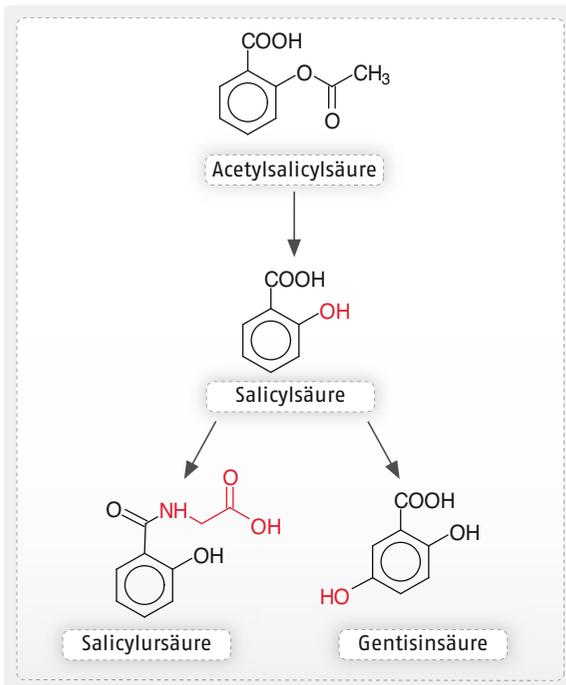
Acetylsalicylsäure steht als Salz mit der Aminosäure D,L-Lysin auch in gut wasserlöslicher und damit intravenös applizierbarer Form zur Verfügung (Aspirin® i. v.).

Pharmakokinetik. Acetylsalicylsäure wird nach oraler Gabe rasch und zu einem hohen Prozentsatz resorbiert. Der Acetylrest wird teilweise bereits bei der Schleimhautpassage abgespalten. Die so entstandene Salicylsäure ist ebenfalls analgetisch wirksam. In der Leber werden – nach weiterer Esterhydrolyse – Ester- und Etherglucuronide sowie das Glycinat der Salicylsäure (Salicylursäure) gebildet (◉ Abb. 11.34). Nur ein kleiner Teil wird zu Gentsinsäure oxidiert. Die Plasmahalbwertszeit von Acetylsalicylsäure beträgt etwa 15 Minuten, die von Salicylsäure bei niedriger Dosierung von ASS 2–3 Stunden. Bei hochdosierter ASS-Gabe wird Salicylsäure infolge einer Sättigung der Leberenzyme langsamer eliminiert (Übergang Kinetik 1. Ordnung in Kinetik 0. Ordnung, vgl. ► S. 43 ff.). Die Ausscheidung der ASS-Metaboliten erfolgt vorwiegend renal.

Dosierung. Die Dosierung beträgt bei schmerzhaften und febrilen Zuständen 1,5–3 g Acetylsalicylsäure/Tag, bei rheumatischen Erkrankungen wären Tagesdosen von 4–6 g erforderlich, die aufgrund der gastrointestinalen Toxizität aber nur sehr schlecht toleriert werden, weshalb ASS z. B. bei rheumatoider Arthritis nicht mehr eingesetzt wird. Zur Herzinfarktprophylaxe werden, wie oben erwähnt, nur 100 mg/Tag gegeben.

Spezielle Nebenwirkungen. Zusätzlich zu den allgemeinen Nebenwirkungen der NSAIDs (► S. 207 f.) kommen nach ASS-Gabe besonders Sodbrennen, Magenbeschwerden und Mikroblutungen der Magenschleimhaut vor. Sie treten nach ASS-Gabe häufiger als unter der Behandlung mit anderen NSAIDs auf. Bei Gichtpatienten ist infolge einer Konkurrenz um den Säure-Carrier mit einer verstärkten Harnsäureretention zu rechnen.

Schwere Nebenwirkungen (Ohrensausen, vermindertes Hörvermögen, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, stärkere gastrointestinale Blutungen, Ulzerationen, Perforationen) werden besonders bei Einnahme höherer Dosen über einen längeren Zeitraum beobachtet und



• Abb. 11.34 Biotransformation von Acetylsalicylsäure

sind bei einer Dosisreduktion reversibel. Zu beachten ist ferner, dass auch der Prothrombinspiegel durch höhere Dosen von Salicylsäure-Derivaten erniedrigt wird. Da nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Anwendung von ASS bei Kindern, die unter viralen Infektionen leiden, zu dem, wenn auch nur sehr seltenen **Reye-Syndrom** (Leberschaden mit Enzephalopathie; Mortalität > 50 %) führen kann, sollte ASS bei Kindern nicht eingesetzt werden.

Die nach Acetylsalicylsäuregaben beobachteten seltenen echten allergischen Reaktionen sind vorwiegend auf Verunreinigungen, insbesondere mit dem stark allergenen Acetylsalicylsäureanhydrid, zurückzuführen und können daher durch Präparate mit reiner Acetylsalicylsäure größtenteils vermieden werden. Auf die pseudoallergischen Reaktionen, bedingt durch die vermehrte Bildung von Leukotrienen, wurde bereits hingewiesen (► S. 89).

Wechselwirkungen mit anderen nichtsteroidalen Antiphlogistika. Bei gleichzeitiger Einnahme von ASS zur Herzinfarktprophylaxe und Ibuprofen kann dieses vor ASS an das katalytische Zentrum der Cyclooxygenase-1 binden, so dass je nach Einnahmemodus eine Aufhebung der kardioprotektiven Wirkung von ASS möglich ist. Patienten, die ASS zur Herzinfarktprophylaxe verwenden, sollten daher (bei entsprechender Indikation) nicht mehr als eine Einzeldosis Ibuprofen pro Tag erhalten und diese mindestens 2 Stunden nach der Applikation von ASS einnehmen. Die gleichzeitige Zufuhr von Paracetamol, Diclofenac oder Celecoxib be-

einflusst die thrombozytenaggregationshemmende Wirkung der Acetylsalicylsäure dagegen nicht.

Vergiftungen. Bei akuten Vergiftungen mit Acetylsalicylsäure beobachtet man anfänglich Hyperventilation, starkes Schwitzen und Reizbarkeit, später zunehmende Atemlähmung, Bewusstlosigkeit, Hyperthermie und Exsikkose. Durch die Hyperventilation wird zunächst vermehrt Kohlendioxid abgeatmet, es kommt zu einer respiratorischen Alkalose, die durch erhöhte renale Ausscheidung von Hydrogencarbonat kompensiert wird. Mit fortschreitender Vergiftung tritt jedoch infolge der zunehmenden Atemlähmung eine respiratorische Azidose und aufgrund einer Entkopplung der oxidativen Phosphorylierung mit gesteigerter CO₂-Produktion auch eine metabolische Azidose auf.

Die Therapie der Vergiftung hat neben resorptionsverhindernden Maßnahmen (► S. 980 ff.) zum Ziel, das normale Säure-Basen-Gleichgewicht wiederherzustellen und die Ausscheidung der Salicylate zu steigern. Man erreicht dies durch Infusion von Natriumhydrogencarbonat, wodurch gleichzeitig die Alkalireserve erhöht und die renale Ausscheidung der Salicylate durch Anstieg des Urin-pH-Wertes gesteigert wird.

Bei lebensbedrohlichen Vergiftungen wird eine Hämodialyse durchgeführt.

Essigsäure-Derivate

Indometacin und Acemetacin. Prototyp der Essigsäure-Derivate mit vorwiegend antiphlogistischer Wirkung ist Indometacin (z. B. Indomet-ratiopharm®), ein sehr starker Hemmer beider Cyclooxygenasen mit geringer COX-1-Präferenz (► Tab. 11.25).

Indometacin wird schnell und praktisch vollständig resorbiert. Die Plasmaeiweißbindung ist mit 90–93 % niedriger als bei den meisten anderen NSAIDs. Die Plasmahalbwertszeit beträgt aufgrund einer variablen enterohepatischen Rezirkulation 3–11 Stunden (mittlere Wirkdauer 4–6 Stunden). Nur etwa 15 % der Substanz werden unverändert mit dem Urin ausgeschieden, der überwiegende Teil wird in Form inaktiver Metaboliten (O-Desmethylierung durch CYP2C9, Glucuronidierung, N-Desacylierung) renal und biliär eliminiert.

Die Tagesdosis beträgt 50–150 (kurzfristig bis 200) mg.

Die Nebenwirkungsrate liegt bei über 30 %. Besonders gastrointestinale Nebenwirkungen treten nach Indometacin-Gabe häufiger auf als nach Anwendung anderer NSAIDs. Ferner werden Beeinträchtigungen des Sensoriums, Kopfschmerzen, Sehstörungen, Schwindel und Tinnitus bei Indometacin häufiger als bei anderen NSAIDs beobachtet. Deshalb hat Indometacin an Bedeutung verloren.

Ein Prodrug des Indometacins ist Acemetacin (z. B. Rantudil®), der Glycolsäureester von Indometacin.

Diclofenac. Mit dem Ziel, zu besser verträglichen Wirkstoffen als Indometacin zu gelangen, wurden zahlreiche weitere aromatisch bzw. heteroaromatisch substituierte Essigsäuren mit antiphlogistischen Eigenschaften entwickelt, doch haben sich die Erwartungen allenfalls teilweise erfüllt.

Ein besonders häufig verwendetes nichtsteroidales Antiphlogistikum ist Diclofenac (z. B. Voltaren®). Es ist ein sehr potenter Cyclooxygenase-Inhibitor mit geringer Präferenz für die COX-2. Seine Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt variiert in Abhängigkeit von der galenischen Formulierung. Aufgrund eines First-pass-Effekts beträgt die orale Bioverfügbarkeit nur 30–80% (im Mittel 50%). Diclofenac wird schnell metabolisiert (Hydroxylierung durch CYP2C9, Konjugationen), seine Plasmahalbwertszeit liegt bei 1–2 Stunden. Die Ausscheidung der Metaboliten erfolgt renal und biliär.

Großen epidemiologischen Untersuchungen zufolge verursacht Diclofenac weniger schwerwiegende gastrointestinale Komplikationen (s. o.) als z. B. Indometacin. Allerdings führt es häufiger als andere NSAIDs zur Erhöhung von Leberenzymwerten. Die parenterale (intraglutäale) Gabe von Diclofenac kann einen anaphylaktischen Schock hervorrufen. Da kein therapeutischer Vorteil gegenüber einer peroralen Gabe nachgewiesen werden konnte, sollte Diclofenac nur noch in begründeten Ausnahmefällen i. m. appliziert werden.

Um gastrointestinales Ulzerationen vorzubeugen, ist Diclofenac auch in fixer Kombination mit 0,2 mg Misoprostol (► S. 599) im Handel (Arthotec®).

Die Einzeldosis beträgt bei dem rezeptfreien OTC- (Over-the-counter-) Analgetikum 12,5–25 mg bzw. 50–100 mg bei der verschreibungspflichtigen antirheumatischen Therapie. Die entsprechenden Tageshöchstdosen sind 75 mg (über maximal 4 Tage) im OTC- und 150 mg im rezeptpflichtigen Bereich.

Neben Film-, Trink- und Retardtabletten, ist Diclofenac auch als Gel, Spray und Schmerzpflaster zur topischen Behandlung sowie als Suppositorien und Injektionslösung (s. o.) auf dem Markt. Zur Behandlung nichtspezifischer Entzündungen des äußeren Auges und zur lokalen Schmerztherapie am Auge (vgl. ► S. 675) ist Diclofenac ferner in Form von Augentropfen zugelassen (z. B. Difen-Stulln® UD).

2-Arylpropionsäure-Derivate

2-Arylpropionsäure-Derivate besitzen ein asymmetrisches Kohlenstoffatom (► S. 80). Die S-Enantiomere hemmen die Cyclooxygenasen ca. 2–3 Zehnerpotenzen stärker als die entsprechenden R-Enantiomere. Dies hat dazu geführt, dass in einigen Ländern neben den Racematen auch einige reine S-Enantiomere (S-Ibuprofen, S-Ketoprofen) im Handel sind. Allerdings konnte bislang noch nicht schlüssig gezeigt werden, dass 2-Arylpropionsäuren in Form ihrer S-Enantiomere besser ver-

träglich sind als die doppelte Dosis des entsprechenden Racemats. Naproxen ist ausschließlich in Form des S-Enantiomers im Handel, ruft jedoch nicht weniger schwerwiegende gastrointestinale Nebenwirkungen hervor als beispielsweise Ibuprofen-Racemat. Einige Arylpropionsäure-Derivate unterliegen in vivo einer spezieabhängigen unidirektionalen Inversion vom R- zum S-Enantiomer (zum Mechanismus ► S. 54 f.).

Ibuprofen (z. B. Dolgit®) ist die am besten untersuchte Substanz aus der Gruppe der 2-Arylpropionsäuren. Es ist ein relativ schwacher, nichtselektiver Hemmstoff der Cyclooxygenasen. Epidemiologische Untersuchungen haben gezeigt, dass Ibuprofen von allen herkömmlichen NSAIDs das geringste relative Risiko hat, schwere gastrointestinale Nebenwirkungen hervorzurufen. Dies hat dazu geführt, dass Ibuprofen in niedrigerer Dosis als in der antirheumatischen Therapie (s. u.) als OTC-Analgetikum zunehmend Verwendung findet. Die Substanz hat eine hohe Plasmaproteinbindung (> 99%) und besitzt eine kurze Halbwertszeit (ca. 2 h). Die pharmakologisch unwirksamen Metabolite (hauptsächlich über CYP2C9 gebildet) werden in Form ihrer Glucuronide und Sulfate renal eliminiert. Einen besonders schnellen Wirkungseintritt bei oraler Applikation besitzt das D,L-Lysin-Salz (Ibuprofen-D,L-Lysinat, z. B. Dolormin®), das aufgrund seiner hohen Wasserlöslichkeit rascher als die freie Säure im Gastrointestinaltrakt gelöst wird und deshalb auch schneller wirksame Plasmaspiegel erreicht. Da S-Ibuprofen die Cyclooxygenasen (COX-1 und COX-2) ungefähr 100-mal potenter als das entsprechende R-Enantiomer hemmt, wurde es auch als reines Enantiomer (**Dexibuprofen**; z. B. Deltaran®) auf den Markt gebracht. Jedoch verursacht S-Ibuprofen bei halber Dosierung im Vergleich zum Racemat weitgehend vergleichbare Nebenwirkungen.

Zur Behandlung eines hämodynamisch wirksamen offenen Ductus arteriosus Botalli (bei Frühgeborenen vor der 34. Schwangerschaftswoche) steht Ibuprofen auch als i. v. Injektionslösung zur Verfügung (Pedeo®).

Die orale Einzeldosis beträgt 200–400 mg als OTC-Analgetikum und 400–800 mg in der antirheumatischen Therapie. Die entsprechenden Tageshöchstdosen sind 1200 und 2400 mg.

Weitere Verbindungen dieser Substanzklasse sind in □ Tab. 11.25 (► S. 209) zusammengestellt. Als ebenfalls rezeptfreie Substanz steht **Naproxen** in einer Einzeldosis von 200 mg (entspricht 220 mg Naproxen-Na) und einer Tageshöchstdosis von 600 mg zur Verfügung (z. B. Aleve®). Naproxen wurde kürzlich in einer Fixkombination mit Esomeprazol (500 mg Naproxen, 20 mg Esomeprazol; Handelspräparat Vimovo®) als Filmtablette zugelassen. Die Hülle dieser Tablette enthält Esomeprazol, der magensaftresistente Kern retardiertes

Naproxen. Die empfohlene Dosierung ist eine Filmtablette zweimal täglich.

Oxicame

Zu dieser Substanzgruppe gehören **Piroxicam** (z. B. Pirox-CT®), **Meloxicam** (z. B. Mobec®) und **Lornoxicam** (Telos®, vgl. ■ Tab. 11.25). Es handelt sich zwar nicht um Carbonsäuren, aber aufgrund ihrer Keto-Enol-Tautomerie trotzdem um saure Verbindungen. Piroxicam ist ein potenter, unselektiver Hemmer der Cyclooxygenasen. Ist ein NSAID indiziert, ist Piroxicam allerdings nicht 1. Wahl, da es mehr allergische Hautreaktionen und gastrointestinale Komplikationen verursacht als andere NSAIDs. Es hat deshalb an Bedeutung verloren.

Meloxicam hemmt – ähnlich wie Diclofenac – die COX-2 etwas stärker als die COX-1. Diese geringfügige COX-2-Präferenz lässt sich teilweise bei Dosierungen bis 7,5 mg/Tag ausnutzen. Da bei der Therapie der rheumatoiden Arthritis jedoch meist Tagesdosen von 15 mg Meloxicam oder mehr eingesetzt werden müssen, besitzt die Substanz keine deutlichen Vorteile gegenüber anderen NSAIDs. Sowohl Piroxicam als auch Meloxicam werden hepatisch (hauptsächlich über CYP2C9) zu unwirksamen Metaboliten metabolisiert. Als Plasmaeliminationshalbwertszeiten wurden für Meloxicam ca. 20 Stunden und für Piroxicam ca. 50 Stunden ermittelt.

Bei der Therapie der rheumatoiden Arthritis beträgt die mittlere Tagesdosis von Piroxicam 20 mg und die von Meloxicam (7,5–)15 mg.

COX-2-selektive nichtsteroidale Antiphlogistika (Coxibe)

Für die antiphlogistischen, analgetischen und antipyretischen Wirkungen klassischer NSAIDs wird die Hemmung der COX-2, für einige Nebenwirkungen dagegen die der COX-1 verantwortlich gemacht. Folglich war es das Ziel, mit selektiven Hemmern der COX-2 nebenwirkungsärmere NSAIDs zu entwickeln. Dieses Ziel wurde allerdings nur teilweise erreicht (s. u.). Solche Substanzen, die in therapeutisch eingesetzten Dosen nur die COX-2 hemmen, sind (vgl. ■ Tab. 11.26):

- Celecoxib,
- Etoricoxib und
- Parecoxib (Prodrug von Valdecoxib).

Ihre Indikationen sind prinzipiell mit denen der nichtselektiven NSAIDs identisch (► S. 207 f.), auch wenn bisher nicht alle Coxibe für das ganze Anwendungsspektrum klassischer NSAIDs zugelassen sind. Infolge der fehlenden COX-1-Inhibition sind COX-2-selektive Hemmer zwar mit etwas weniger Nebenwirkungen belastet als herkömmliche NSAIDs, doch sind sie keineswegs nebenwirkungsfrei, da auch die COX-2, wie beschrieben, physiologische Funktionen ausübt.

Die Nebenwirkungen selektiver COX-2-Hemmer sind somit prinzipiell mit denen der unselektiven

NSAIDs (s. o.) vergleichbar, außer dass sie aufgrund der fehlenden COX-1-Hemmung weniger gastrointestinale Komplikationen (Ulzerationen, Blutungen, Perforationen) und nahezu keine Thrombozytenaggregationshemmung verursachen. Darüber hinaus ist das Risiko, einen Asthmaanfall auszulösen, für selektive COX-2-Hemmer geringer als für herkömmliche (traditionelle) NSAIDs.

Nebenwirkungen, die am häufigsten bei Coxiben genannt werden, sind Infektionen der oberen Atemwege, Durchfall, Dyspepsie, Oberbauchbeschwerden und Kopfschmerzen. Periphere Ödeme und eine Erhöhung des Blutdrucks treten ebenso häufig wie bei herkömmlichen NSAIDs auf. Ferner kann es zu kardiovaskulären Ereignissen (Herzinfarkt, Schlaganfall) kommen.

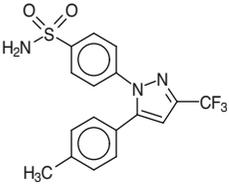
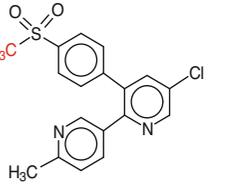
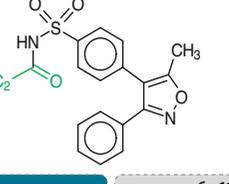
Rofecoxib wurde aufgrund einer eindeutig nachgewiesenen erhöhten Rate für kardiovaskuläre Ereignisse wieder vom Markt genommen. Allerdings wurde gezeigt, dass auch nichtselektive NSAIDs kardiovaskuläre Ereignisse verursachen, so dass nach derzeitigem Kenntnisstand alle nichtsteroidale Antiphlogistika, selektive wie nichtselektive COX-Hemmer, mit diesem Risiko belastet sind. Im Gegensatz zu Rofecoxib wird allerdings das Nutzen-Risiko-Verhältnis der derzeit auf dem Markt befindlichen Coxibe von den Zulassungsbehörden positiv eingeschätzt. Alle Coxibe und herkömmlichen NSAIDs sollten in der niedrigst wirksamen Dosis über einen möglichst kurzen Zeitraum verordnet werden, da das kardiovaskuläre Risiko wahrscheinlich mit der Dosis und der Behandlungsdauer ansteigt. In der Schwangerschaft sind Coxibe kontraindiziert.

Celecoxib (Celebrex®), ein Sulfonamid-Derivat, hat eine variable orale Bioverfügbarkeit, die zwischen 50–70 % liegt. Es erreicht nach ca. 3 Stunden maximale Plasmaspiegel und wird hauptsächlich über CYP2C9 zu unwirksamen Metaboliten metabolisiert. Die Plasmaeliminationshalbwertszeit beträgt 6–12 Stunden. Da CYP2C9 einem genetischen Polymorphismus (► S. 104) unterliegt, sind bei Langsam-Metabolisierern die Celecoxib-Plasmaspiegel erhöht. Darüber hinaus hemmt Celecoxib CYP2D6, weshalb Interaktionen mit CYP2D6-Substraten (► S. 25) beachtet werden müssen.

Aufgrund der Erkenntnis, dass die COX-2 beim Wachstum von verschiedenen Tumorzellen und Dickdarmpolypen eine entscheidende Rolle spielt, wurde Celecoxib in höherer Dosis (2 × 400 mg/Tag) auch zur Reduzierung der Anzahl von Darmpolypen bei familiärer Adenomatöser Polyposis (FAP) als Ergänzung zu chirurgischen Maßnahmen zugelassen. Allerdings wird die Substanz für diese Indikation derzeit nicht vermarktet.

Die Dosierung von Celecoxib beträgt bei Arthrose einmal täglich 200 mg, bei rheumatoider Arthritis und Morbus Bechterew zweimal täglich 100–200 mg.

Tab. 11.26 Selektive COX-2-Hemmer (Coxibe)

Strukturformel		Handelspräparat
Int. Freiname	Halbwertszeit	Mittlere bis höchste Tagesdosis
		Celebrex®
Celecoxib	6–12 h	100–400 mg
		ARCOXIA®
Etoricoxib	20–26 h	30–90 (–120 mg)
		Dynastat®
Parecoxib	6–11 h (Valdecoxib)	40–80 mg

Da es sich bei Celecoxib um ein Sulfonamid-Derivat handelt, kann bei prädisponierten Patienten eine Sulfonamidallergie auftreten.

Etoricoxib (ARCOXIA®) hat eine nahezu vollständige orale Bioverfügbarkeit und erreicht nach 1–2 Stunden maximale Plasmaspiegel. Die Substanz wird hauptsächlich über CYP3A4 zu großenteils inaktiven Metaboliten biotransformiert. Die Halbwertszeit liegt bei 20–26 Stunden. Schmerzpatienten mit Hypertonie sollten nicht mit Etoricoxib behandelt werden.

Die tägliche Dosierung beträgt bei Arthrosen einmal täglich 30 (–60) mg, bei rheumatoider Arthritis einmal täglich 90 mg und bei akuter Gichtarthritis einmal täglich 90–120 mg (maximal über 8 Tage).

Parecoxib (Dynastat®) ist ein wasserlösliches, parenteral applizierbares Prodrug von Valdecoxib, das durch enzymatische Spaltung mit einer Halbwertszeit von ca. 20 min. gebildet wird. Die Halbwertszeit von Valdecoxib beträgt ca. 6–11 Stunden. Parecoxib ist indiziert zur Kurzzeitbehandlung postoperativer Schmerzen. (Das für die orale Langzeittherapie der Arthrose ver-

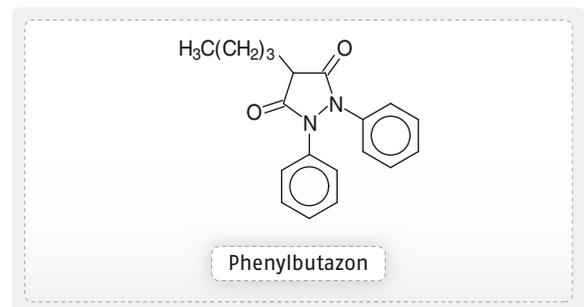
marktete Valdecoxib wurde wegen Hautreaktionen und kardiovaskulärer Ereignisse wieder vom Markt genommen).

Die empfohlene Dosis beträgt 40 mg i. v. (in Ausnahmefällen auch i. m.) bei einer maximalen Tageshöchstdosis von 80 mg.

Sonstige nichtsteroidale Antiphlogistika

Phenylbutazon. Das Pyrazolidin-3,5-dion-Derivat Phenylbutazon (z. B. Ambene®) hat Säureeigenschaften (pKa-Wert 4,8) und ist deshalb als Natriumsalz gut wasserlöslich. Es besitzt eine ausgeprägte antiphlogistische Wirkung und kann sowohl injiziert als auch oral gegeben werden. Bei oraler Applikation wird es nahezu vollständig resorbiert. Die Eiweißbindung ist sehr hoch (>98%), die Halbwertszeit beträgt ca. 75 Stunden. Hauptmetaboliten im Plasma sind das ebenfalls noch gut antiphlogistisch wirksame Oxyphenbutazon und γ -Hydroxy-Phenylbutazon. Die Ausscheidung der Metaboliten erfolgt vorwiegend renal.

Wegen häufiger und z. T. schwerer Nebenwirkungen mit u. U. tödlichem Ausgang wurden die Indikationen für Phenylbutazon stark eingeschränkt. Es darf nur noch beim akuten Gichtanfall sowie bei akuten Schüben eines Morbus Bechterew und einer rheumatoiden Arthritis gegeben werden, wenn andere NSAIDs nicht ausreichend wirksam waren.



Die Dosierung beträgt beim akuten Gichtanfall 400–600 mg täglich für maximal drei Tage, bei Morbus Bechterew 200–400 mg täglich, wobei die Dauer der Behandlung eine Woche nicht überschreiten sollte. Die parenterale (i. m.) Applikation (Ambene® parenteral) bietet keinen Vorteil gegenüber der oralen Anwendung.

Nebenwirkungen (s. o.) treten wesentlich häufiger auf als bei anderen NSAIDs: Bei jedem dritten Patienten ist mit Nebenwirkungen zu rechnen, in etwa 10% der Fälle sind sie so stark, dass das Präparat abgesetzt werden muss.

Als wichtige Interaktion ist die Verdrängung von Antikoagulanzen vom Cumarin-Typ sowie von oralen Antidiabetika aus der Eiweißbindung (► S. 98) mit der Gefahr von Blutungen bzw. hypoglykämischen Zuständen zu nennen. Die Wirkung der Antikoagulanzen