

Interaktionen

Bearbeitet von Aimo Kannt

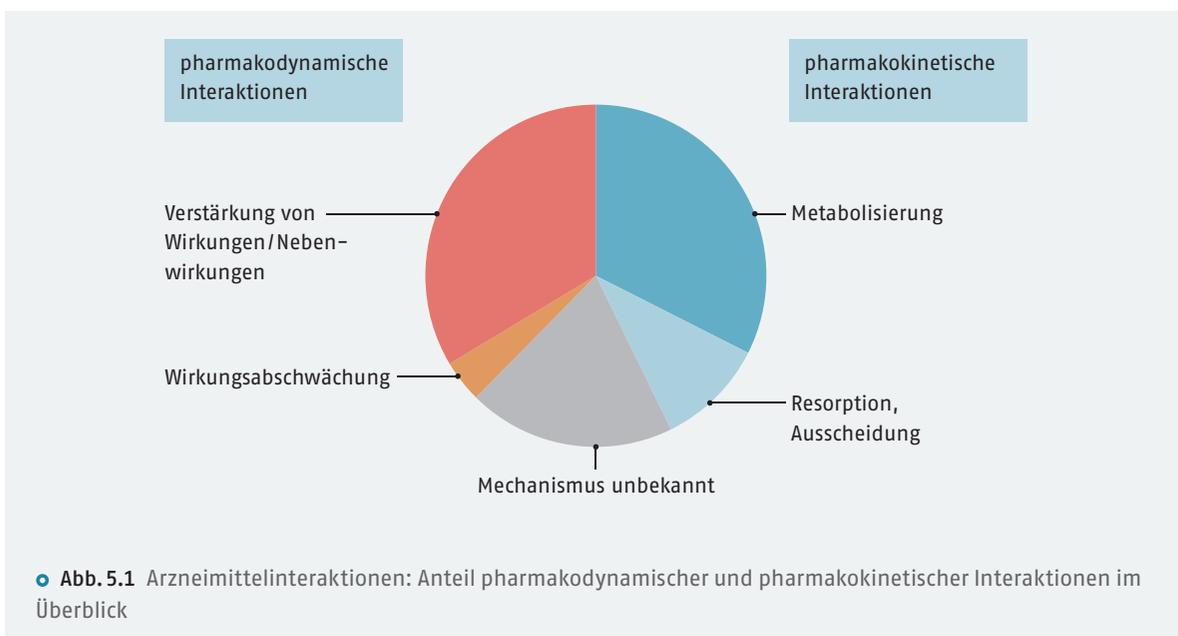
Bei der gleichzeitigen Verordnung zweier oder mehrerer Arzneistoffe besteht die Möglichkeit, dass sie sich in ihrer Wirkung gegenseitig beeinflussen. Dies kann zu einer Verstärkung der Wirkung, Veränderung von Nebenwirkungen oder Toxizität führen, aber auch zu einer Verringerung oder Aufhebung der gewünschten Effekte. Insgesamt machen Arzneimittelinteraktionen etwa 20% der unerwünschten Arzneimittelwirkungen aus. Auch ist unstrittig, dass zahlreiche Todesfälle darauf zurückzuführen sind. Daher ist es wichtig, immer wieder auf die damit verbundenen Gefahren hinzuweisen. Allerdings ist nicht jede beschriebene Wechselwirkung auch therapeutisch bedeutsam, sodass zur Beurteilung der klinischen Relevanz einer Arzneimittelinteraktion jeweils eine entsprechende Risikobewertung vorgenommen werden muss.

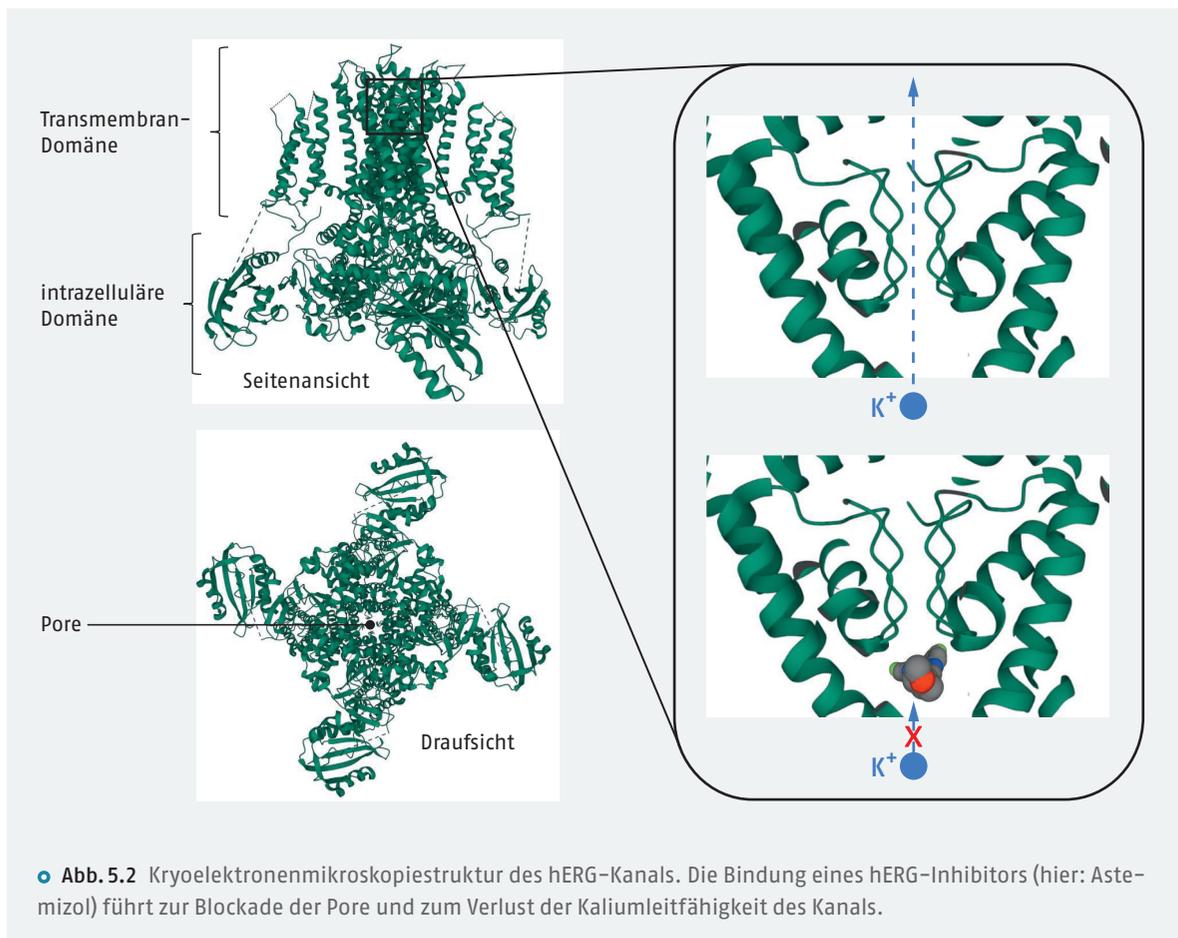
Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Arzneimittelinteraktionen nimmt mit der Anzahl der gleichzeitig eingenommenen Pharmaka exponentiell zu. Während das Interaktionsrisiko bei der Anwendung von 2 Arz-

neistoffen bei durchschnittlich 13% liegt, steigt es bei gleichzeitiger Applikation von 7 Arzneistoffen auf etwa 80% an. Daher stellen Arzneimittelinteraktionen besonders für ältere, multimorbide Patienten ein erhebliches Risiko dar, da sie praktisch immer mit mehreren Wirkstoffen gleichzeitig behandelt werden. Zahlreiche Studien belegen, dass die Mehrzahl dieser Patienten 5–9 (oder sogar noch mehr!) verschiedene verschreibungspflichtige Medikamente pro Tag einnimmt. Dazu kommen oft noch freiverkäufliche Präparate zur Selbstmedikation. Werden 5 Arzneistoffe und mehr pro Tag eingenommen, spricht man von **Multimedikation** oder **Polypharmakotherapie**. Oft ist es dann sehr schwierig, zwischen arzneistoff- und interaktionsbedingten Nebenwirkungen zu unterscheiden.

Arzneimittelinteraktionen sind etwa zu gleichen Teilen auf **pharmakodynamische** und **pharmakokinetische** Ursachen zurückzuführen (Abb. 5.1).

Pharmakodynamische Interaktionen liegen vor, wenn Arzneimittel sich gegenseitig in ihrer Wirkung beeinflussen. Dies führt zumeist zu einer Verstärkung





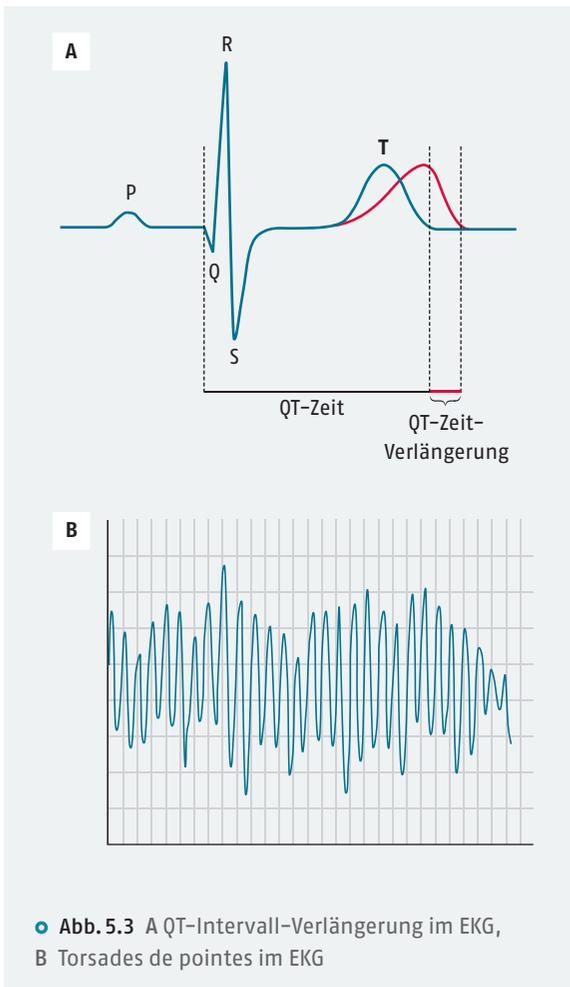
von Haupt- und/oder Nebenwirkungen, seltener heben sich Arzneistoffe gegenseitig in ihrer Wirkung auf (Antagonismus). Pharmakodynamische Interaktionen lassen sich häufig auf den Wirkungsmechanismus der beteiligten Arzneimittel zurückführen. Ist dies der Fall, sind alle Arzneistoffe einer Wirkstoffgruppe mit gleichem oder ähnlichem Wirkungsmechanismus von der Interaktion betroffen.

Pharmakokinetische Interaktionen führen zu veränderten Wirkstoffspiegeln im Blut oder im Zielorgan. Sie betreffen die Aufnahme, Verteilung, Elimination, insbesondere aber die Metabolisierung von Arzneistoffen. Durch die Interaktionen können Spiegel deutlich ansteigen oder auch sinken und damit Haupt- und Nebenwirkungen von Arzneimitteln verstärkt oder abgeschwächt werden. Pharmakokinetische Interaktionen sind von der Molekülstruktur des einzelnen Arzneistoffs abhängig und können daher innerhalb einer Arzneistoffgruppe unterschiedlich sein. Haben die Arzneistoffmoleküle einer Gruppe aber sehr ähnliche chemische Strukturen, kommt es auch nicht selten vor, dass sie über die gleichen Enzyme metabolisiert werden oder die gleichen Enzyme induzieren oder hemmen, sodass vergleichbare pharmakokinetische Interaktionen auftreten können.

5.1 Pharmakodynamische Interaktionen

5.1.1 Additive QT-Intervall-Verlängerung

Das QT-Intervall beschreibt den zeitlichen Abstand zwischen der Q-Zacke und dem Ende der T-Welle im Elektrokardiogramm (EKG) und ist ein Maß für die intraventrikuläre Erregungsdauer. Bei QT-Intervallen über 440 ms spricht man vom Long-QT-Syndrom, das angeboren oder erworben (z. B. durch Arzneimittel) sein kann. QT-Intervall-Verlängerungen sind mit einem erhöhten Risiko für Herzrasen (Tachykardie) und für **Torsades de pointes** assoziiert. Die Torsade-de-pointes-Arrhythmie ist eine Sonderform der ventrikulären Tachykardie mit einer Herzfrequenz von 200–250 Schlägen/min und einem charakteristischen EKG-Muster (Spitzenumkehr-Tachykardie, • Abb. 5.3). Die Symptome treten anfallsweise auf, sind von kurzer Dauer und umfassen Herzklopfen, Schwindel, Synkopen und plötzlichen Bewusstseinsverlust, was zu Kammerflimmern und plötzlichem Herztod führen kann.



Klinisch relevante arzneimittelbedingte Verlängerungen des QT-Intervalls sind sehr oft mit der Hemmung des kardiomyozytären **hERG-Kaliumkanals** (hERG, *human ether-à-go-go-related gene*) assoziiert (● Abb. 5.2). Dieser ist für den schnellen Kaliumausstrom aus der Zelle und für die Einleitung der Repolarisationsphase und die Wiederherstellung des Ruhemembranpotenzials zuständig. Im EKG entspricht diese Phase dem QT-Intervall (● Abb. 5.3). Die Bindungsstelle im Innern des hERG-Kanals ist sehr unspezifisch, sodass Arzneistoffe mit sehr unterschiedlicher Struktur in der Lage sind, sie zu besetzen und somit den Kanal zu blockieren. Demzufolge ist die Liste mit Arzneistoffen, die das QT-Intervall verlängern und Torsades de pointes verursachen können, sehr lang. Auch wenn es sich hier eher mittelbar um eine Wirkstoff-Wirkstoff-Interaktion handelt, kann die gleichzeitige Gabe von Arzneistoffen, die an den hERG-Kanal binden, den Einfluss auf das QT-Intervall verstärken.

Die meisten Torsade-de-pointes-Tachykardien treten bei einem QT-Intervall von über 500 ms auf. Ein höheres Risiko haben Frauen, ältere Patienten sowie Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen (z. B. Bradykar-

die, AV-Block, Herzinsuffizienz, Herzmuskelatrophie, Herzinfarkt) und/oder Elektrolytstörungen (z. B. Hypokaliämie nach Erbrechen, Diarrhö, Anorexia nervosa sowie nach Einnahme von Thiazid- und Schleifendiuretika).

Zu den Arzneistoffen bzw. Arzneistoffgruppen mit **bekanntem Risiko** für Torsades de pointes gehören beispielsweise:

- Antiarrhythmika der Klasse III (Amiodaron, Dronedaron, Sotalol) und Antiarrhythmika der Klasse IA (Ajmalin, Prajmalin),
- Antipsychotika (Chlorpromazin, Haloperidol, Levomepromazin, Sulpirid, Thioridazin),
- Fluorchinolone (Ciprofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin),
- Makrolid-Antibiotika (Azithromycin, Clarithromycin, Erythromycin, Roxithromycin),
- Antidepressiva (Citalopram, Escitalopram),
- Magen-Darm-Therapeutika (Domperidon, Ondansetron),
- Fluconazol, Methadon, Propofol und Sevofluran.



Eine ausführlichere und stets aktualisierte Liste von Arzneistoffen mit bekanntem oder möglichem torsadogenem Potenzial findet sich auf der Homepage von CREDIBLEMEDS®.

Bei der gleichzeitigen Anwendung von **Thiazid- und Schleifendiuretika** (► Kap. 55) mit QT-Intervall verlängernden Substanzen ist wegen des bei Hypokaliämie erhöhten torsadogenen Risikos Vorsicht geboten. Auch Arzneistoffe, die eine klinisch signifikante Bradykardie verursachen können, dürfen nur mit Vorsicht gleichzeitig angewendet werden.

Zu beachten ist außerdem, dass oftmals CYP-hemmende Arzneistoffe in der Komedikation die Plasmaspiegel anderer Wirkstoffe und damit das QT-verlängernde Potenzial dieser Pharmaka weiter erhöhen.

Viele Arzneistoffe (z. B. Astemizol, Clobutinol, Sparfloxacin) wurden bereits wegen einer QT-Intervall-Verlängerung vom Markt genommen. Erweisen sich neue Arzneistoffe in der präklinischen oder klinischen Prüfung als hERG-Kanalblocker, wird die Entwicklung dieser Wirkstoffe in der Regel eingestellt.

5.1.2 Hypo- und Hyperkaliämie

Kaliumionen (► Kap. 56.1.2) spielen eine wichtige Rolle bei der Erregungsleitung von Nerven- und Muskelzellen, einschließlich des Herzmuskels. Voraussetzung für ein stabiles Membranpotenzial ist ein konstantes Verhältnis von intrazellulärem und extrazellulärem Kalium.

Symptome einer **Hyperkaliämie** (>5,5 mmol/l) sind Herzrhythmusstörungen, Schwäche, Parästhesie, abgeschwächte Muskelreflexe bis hin zur Atemlähmung. Die Symptome einer **Hypokaliämie** (<3,5 mmol/l), die zu den häufigsten Elektrolytstörungen zählt, entsprechen denen der Hyperkaliämie.

Eine Übersicht über Arzneistoffe, die den Serumkaliumspiegel beeinflussen, gibt [Tab. 56.3](#) (Hypo- und Hyperkaliämie, [► Kap. 56.1.2](#)).

Hyperkaliämie. Eine verminderte Kaliumausscheidung über die Nieren wird von einer Vielzahl von Arzneistoffen verursacht, z. B. von **Aldosteronrezeptor-Antagonisten** (kaliumsparende Diuretika, z. B. Spironolacton), **ACE-Hemmern** (z. B. Ramipril), **AT₁-Antagonisten** (z. B. Candesartan) sowie von **NSAID** (z. B. Ibuprofen) bei Langzeitanwendung, **Calcineurin-Inhibitoren** (z. B. Ciclosporin) und auch **Heparinen**.

Bei der Kombination von Arzneistoffen, die die Kaliumausscheidung vermindern und somit zu einer Erhöhung des Kaliumspiegels führen, sind engmaschige Kontrollen des Serumkaliumspiegels notwendig. Ähnlich wie bei der additiven QT-Intervall-Verlängerung handelt es sich hier um pharmakodynamische Interaktionen, die Arzneistoffe verstärken sich gegenseitig in ihrer Wirkung ohne gegenseitige Beeinflussung ihrer Spiegel. ACE-Hemmer vermindern beispielsweise die Aldosteronfreisetzung in der Nebenniere. Die gleichzeitige Hemmung des Aldosteronrezeptors, z. B. durch Spironolacton, kann dann zu einer überschießenden Blockade der tubulären Kaliumsekretion und damit zu einer Hyperkaliämie führen.

Eine Kombination von ACE-Hemmern und AT₁-Antagonisten – beide sind Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) – wird ebenfalls nicht empfohlen bzw. sollte Spezialisten (z. B. Kardiologen, Nephrologen) vorbehalten sein, da außer einer Kontrolle der Elektrolyte eine engmaschige Kontrolle von Nierenfunktion und Blutdruck erforderlich ist.

Die gleichzeitige Gabe von Kaliumsalzen (z. B. in bestimmten Nahrungsergänzungsmitteln) ist bei der Therapie mit kaliumsparenden Diuretika kontraindiziert.

Ein hoher Kaliumspiegel vermindert außerdem die positiv inotrope Wirkung der **herzwirksamen Glykoside** (z. B. Digitoxin, Digoxin, β -Acetyldigoxin) und führt so zu deren Wirkungsabschwächung.

Hypokaliämie. Mögliche Ursachen für eine Hypokaliämie sind eine gesteigerte renale Ausscheidung durch **Thiazid- oder Schleifendiuretika** sowie durch **Glucocorticoide** mit mineralocorticoider Aktivität (z. B. Prednisolon in hoher Dosierung), außerdem gastrointestinale Kaliumverluste durch Erbrechen oder Diarrhö (z. B. auch nach Laxanzienabusus) oder eine Umvertei-

lung von Kaliumionen aus dem Blut in die Zellen, z. B. durch **Insulin**. Bei Kombination der genannten Arzneistoffe muss der Serumkaliumspiegel regelmäßig kontrolliert werden.

Ein niedriger Kaliumspiegel erhöht die Wirksamkeit von **herzwirksamen Glykosiden** und deren Nebenwirkungen (z. B. Herzrhythmusstörungen, gestörtes Farbhsehen).

5.1.3 Serotoninsyndrom

Das Serotoninsyndrom ist durch kognitive/psychische Veränderungen (z. B. Verwirrtheit, Agitiertheit), Hyperaktivität des vegetativen Nervensystems (z. B. Schwitzen, Tachypnoe, Tachykardie) und neuromuskuläre Hyperaktivität (z. B. Tremor, Rigor) gekennzeichnet.

Es wird durch erhöhte Serotoninkonzentrationen vor allem an zentralen postsynaptischen 5-HT_{2A}-Rezeptoren, evtl. unter Beteiligung von 5-HT_{1A}-Rezeptoren, verursacht. Es kann bei der gleichzeitigen Behandlung mit verschiedenen Arzneistoffen auftreten, die die Serotoninkonzentration im synaptischen Spalt erhöhen. Schwere Verlaufsformen können mit lebensbedrohlichen Beschwerden (z. B. Hyperthermie, Nierenversagen) einhergehen. Leichtere Verlaufsformen werden oft übersehen.

Die meisten **Antidepressiva** ([► Kap. 10](#)) erhöhen die Serotoninkonzentration im synaptischen Spalt, z. B. tricyclische Antidepressiva, SSRI, SSNRI und Johanniskraut durch Hemmung der Serotonin-Wiederaufnahme, Mirtazapin durch eine verstärkte Freisetzung von Serotonin und Moclobemid (MAO-A-Hemmer) durch Hemmung des Serotoninabbaus.

Auch die Antibiotika **Linezolid** und **Tedizolid** hemmen unabhängig von ihrer antibakteriellen Wirksamkeit die Monoaminoxidasen, Tedizolid allerdings in sehr viel geringerem Umfang als Linezolid.

Ferner haben die Phenylpiperidin-Opiode **Fentanyl**, **Tramadol**, **Methadon** und **Pethidin** ein Risiko für ein Serotoninsyndrom. Tramadol setzt Serotonin frei und hemmt außerdem die Serotonintransporter, auch Pethidin soll die Serotonintransporter hemmen. Für Fentanyl und Methadon wird eine schwache Serotonin-Wiederaufnahmehemmung angenommen, ggf. liegen auch opioiderge Mechanismen zugrunde.

Dextromethorphan, ein frei verkäuflicher Hustenblocker, ist selbst zwar nur schwach serotonerg, kann aber in Kombination mit anderen serotonergen Wirkstoffen ein Serotoninsyndrom auslösen.

Lithium greift an verschiedenen Stellen in den Serotoninstoffwechsel ein, es steigert die Serotoninsynthese, führt zu einer verstärkten Serotoninfreisetzung und erhöht die Empfindlichkeit der Serotoninrezeptoren. Es ist daher mit einem erheblichen Risiko für ein Serotoninsyndrom assoziiert.

■ **Tab. 5.1** Arzneistoffe mit potenziellem Risiko für ein Serotoninsyndrom (Reihenfolge alphabetisch)

Almotriptan, Amitriptylin, Buspiron, Citalopram, Clomipramin, Dextromethorphan, Doxepin, Duloxetin, Eletriptan, Escitalopram, Fentanyl, Fluoxetin, Fluvoxamin, Frovatriptan, Granisetron, Imipramin, Johanniskraut, Levodopa, Linezolid, Lithium, Maprotilin, Methadon, Metoclopramid, Milnacipran, Mirtazapin, Moclobemid, Mutterkornalkaloide, Naratriptan, Ondansetron, Palonosetron, Paroxetin, Pethidin, Rasagilin, Rizatriptan, Safinamid, Selegilin, Sertralin, Sumatriptan, Tedizolid, Tianeptin, Tramadol, Tranylcypromin, Trazodon, Trimipramin, Tryptophan, Valproinsäure, Venlafaxin, Vortioxetin, Zolmitriptan

Triptane zur Migränetherapie sind 5-HT_{1B/1D}-Rezeptor-Agonisten und haben daher ein relativ geringes Risiko für ein Serotoninsyndrom. In der Literatur sind Einzelfälle bei gleichzeitiger Anwendung mit SSRI beschrieben.

Bei **Setronen** (z. B. Ondansetron), die antagonistisch an 5-HT₃-Rezeptoren wirken, und auch bei **Metoclopramid** wurde in Kombination mit SSRI gelegentlich ein Serotoninsyndrom beobachtet (Mechanismus unklar).

Arzneistoffe mit potenziellem Risiko für ein Serotoninsyndrom sind (Reihenfolge alphabetischer Reihenfolge in ■ Tab. 5.1 zusammengestellt).

Eine gleichzeitige Gabe von Arzneistoffen, die die Serotoninkonzentration erhöhen oder selbst serotonerg wirken, mit **MAO-A-Hemmern** (Tranylcypromin, Moclobemid) ist stets kontraindiziert, da Serotonin hauptsächlich über die MAO-A abgebaut wird. Vorsicht ist ferner bei gleichzeitiger Gabe mit **MAO-B-Hemmern** (Selegilin, Rasagilin, Safinamid) geboten.

5.1.4 Erhöhtes Blutungsrisiko

Viele Patienten werden aufgrund von nicht valvulärem Vorhofflimmern zur Schlaganfallprophylaxe mit **Vitamin-K-Antagonisten** oder **direkten oralen Antikoagulanzen** (Dabigatranetexilat, Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban) oder beispielsweise auch wegen Immobilität nach Operationen mit Heparinen antikoaguliert. Auch Thrombozytenaggregationshemmer zur Sekundärprophylaxe von Herzinfarkt (z. B. ASS) oder nach Stentimplantationen (z. B. ASS plus Clopidogrel) werden häufig eingesetzt.

Die Therapie mit Antikoagulanzen und Thrombozytenaggregationshemmern ist grundsätzlich immer mit einem Blutungsrisiko verbunden. Ein höheres Blutungsrisiko (► Kap. 38.3.3, ■ Tab. 38.6) haben besonders ältere und gebrechliche Patienten, Patienten mit Hyper-

■ **Tab. 5.2** Antidepressiva, die die Serotonin-Wiederaufnahme und damit die Thrombozytenaggregation als Nebenwirkung hemmen (Arzneistoffe alphabetisch)

Tricyclische Antidepressiva
Amitriptylin, Clomipramin, Doxepin, Imipramin, Nortriptylin
Selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI)
Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin
Selektive Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren (SSNRI)
Duloxetin, Milnacipran, Venlafaxin
Sonstige
Johanniskrautextrakt, Trazodon ¹

¹ nur geringe Serotonin-Wiederaufnahmehemmung

tonie, Leber- oder Nierenfunktionsstörungen und Blutungen in der Anamnese sowie Patienten mit Alkoholabusus.

Dieses Risiko wird weiter erhöht, wenn gleichzeitig Arzneistoffe gegeben werden, die als Nebenwirkung die Thrombozytenaggregation hemmen. Problematisch ist, dass diese evtl. nicht als Thrombozytenaggregationshemmer identifiziert werden. Dazu gehören:

- Nichtsteroidale antiinflammatorische Wirkstoffe (NSAID). Sie hemmen die Cyclooxygenase-1 und somit die Thromboxansynthese.
- Antidepressiva (hemmen die Serotonin-Wiederaufnahme).

NSAID hemmen wie ASS, wenn auch schwächer und reversibel, die COX-1 und dadurch die Thrombozytenaggregation (► Kap. 37.1) und zwar unterschiedlich stark: Naproxen > Ibuprofen > Diclofenac. Dementsprechend ist auch das Blutungsrisiko, insbesondere das Risiko gastrointestinaler Blutungen unterschiedlich stark erhöht. **Selektive COX-2-Hemmer** (Celecoxib, Etoricoxib) hemmen die COX-1 nicht und sind daher normalerweise mit einem niedrigeren Risiko für gastrointestinale Blutungen assoziiert. Werden sie aber zusammen mit Antikoagulanzen oder Thrombozytenaggregationshemmern gegeben, ist das Risiko gastrointestinaler Blutungen ähnlich hoch wie bei nichtselektiven NSAID. Insbesondere bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko sollte während einer Behandlung mit Antikoagulanzen oder Thrombozytenaggregationshemmern möglichst auf selektive wie nichtselektive COX-Hemmer verzichtet werden.

Das Risiko gastrointestinaler Blutungen durch NSAID ist außerdem bei der gleichzeitigen Anwendung von Glucocorticoiden (systemische Anwendung z. B. von Prednisolon) oder Antidepressiva (▣ Tab. 5.2) erhöht.

Serotonin spielt eine wichtige Rolle bei der Thrombozytenaktivierung (● Abb. 37.1). Kann es nicht in die Thrombozyten aufgenommen werden, weil die Serotonintransporter durch Antidepressiva gehemmt werden, verarmen die Thrombozyten an Serotonin – sie können selbst kein Serotonin synthetisieren – und die Thrombozytenaggregation wird gehemmt. Über diesen Mechanismus können viele **Antidepressiva** die Blutungsgefahr bei gleichzeitiger Behandlung mit Antikoagulanzen, Thrombozytenaggregationshemmern oder NSAID erhöhen. Sie sind daher insbesondere für Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko nicht geeignet.

Ein erhöhtes Blutungsrisiko ist außerdem bei Patienten unter Behandlung mit **Phenprocoumon** zu beobachten, die gleichzeitig Antibiotika erhalten (▶ Kap. 38.3.2, ▣ Tab. 38.4).

5.1.5 Hypo- und Hyperglykämie

Ein relativ hohes **Hypoglykämierisiko** (etwa 1–10 %, ▶ Kap. 60.1.4) besteht bereits bei Monotherapie mit Insulin (▶ Kap. 60.3) oder mit Sulfonylharnstoffen und Gliniden (▶ Kap. 60.4), die die Insulinsekretion stimulieren. Die Gefahr besteht besonders bei älteren (> 75 Jahre) oder niereninsuffizienten Patienten, bei erhöhtem Kalorienverbrauch, längerer Nahrungskarenz, bei Einnahmefehlern oder wenn die Plasmaspiegel aufgrund von pharmakokinetischen Interaktionen erhöht sind. Bei allen anderen Antidiabetika ist das Hypoglykämierisiko bei Monotherapie gering, bei antihyperglykämischer Kombinationstherapie kann es erhöht sein.

Eine Hypoglykämie (Blutglucose < 50–60 mg/dl) äußert sich durch vegetative Symptome (z. B. Schwitzen, Zittern), neuroglykopenische Symptome (z. B. Logorrhö, Krämpfe, Bewusstlosigkeit) sowie allgemeines Unwohlsein.

Gefährliche Hypoglykämien können unter antidiabetischer Therapie durch Betablocker und Alkohol ausgelöst werden.

Betablocker unterbinden die durch den Sympathikus vermittelte Gegenregulation bei einer Hypoglykämie: Im Fall einer hypoglykämischen Stoffwechsellage verzögern vor allem nichtselektive Betablocker (z. B. Carvedilol) den Blutzuckeranstieg über eine Hemmung der β_2 -Rezeptoren in der Leber, wodurch die Glykogenolyse und Gluconeogenese inhibiert werden. Außerdem maskieren alle Betablocker die typischen Warnzeichen einer Hypoglykämie wie Unruhe, Zittern und Herzklopfen über eine Blockade der β_1 -Rezeptoren. Symptome wie Schwitzen und Heißhunger bleiben

dagegen bestehen, da sie über cholinerge Mechanismen vermittelt werden.

Beim Konsum großer Mengen an **Alkohol** kann die Gluconeogenese in der Leber gehemmt werden und infolgedessen der Blutzuckerspiegel sinken. Die Hypoglykämie tritt ggf. erst Stunden nach der Alkoholaufnahme, u. U. nachts, auf und ist dadurch gefährlich.

Bei etwa einem Drittel der mit systemischen Glucocorticoiden behandelten Patienten werden erhöhte Blutglucosewerte (▶ Kap. 60.1.5) festgestellt, bei etwa 20 % der Patienten wird ein Diabetes mellitus manifest (**Steroiddiabetes**). Risikofaktoren dafür sind eine hohe Dosierung, hohe Blutglucose- und HbA_{1c}-Ausgangswerte sowie höheres Lebensalter. Betroffen sind vor allem Patienten, die nach Organtransplantationen mit Glucocorticoiden immunsuppressiv behandelt werden. Mit inhalativen Glucocorticoiden, z. B. zur Asthatherapie, wird ein Blutzuckeranstieg dagegen selten beobachtet.

5.1.6 Gesteigerte anticholinerge Wirkung

Etwa ein Drittel der Arzneistoffe, die im Alter verschrieben werden, haben anticholinerge Effekte, sei es, dass die anticholinerge Wirkung erwünscht ist, wie z. B. zur Therapie von Harninkontinenz und Reizblase, oder als Nebenwirkung unerwünscht, wie beispielsweise bei der Therapie mit **tricyclischen Antidepressiva**, manchen **Antipsychotika** und **H₁-Antihistaminika** (▣ Tab. 5.3).

Die **peripheren** anticholinergen Wirkungen umfassen Haut- und Mundtrockenheit, Obstipation, Miktionsstörungen, Sehstörungen sowie erhöhte Herzfrequenz, Überleitungsstörungen und Tachyarrhythmien. Zu den **zentralen** anticholinergen Effekten zählen u. a. Konzentrationsstörungen und Verwirrtheit bis hin zum Delir, das sogar tödlich enden kann. Auch das Demenzrisiko ist gesteigert.

Das Risiko für zentrale anticholinerge Nebenwirkungen ist nicht bei allen anticholinerg wirkenden Arzneistoffen gleich groß. **Quartäre Ammoniumverbindungen** wie z. B. Tropiciumchlorid oder Butylscopolaminumbromid passieren die Blut-Hirn-Schranke kaum und haben daher weniger zentrale anticholinerge Effekte. Auch die anticholinergen Bronchospasmolytika sind quartäre Ammoniumverbindungen, die allerdings nach inhalativer Applikation ohnehin nur niedrige Plasmaspiegel erreichen, und allenfalls zu Therapiebeginn zu anticholinergen Nebenwirkungen führen. Auch bei den am Auge angewendeten Mydriatika ist die resorbierte Menge so gering, dass nicht mit systemischen Nebenwirkungen zu rechnen ist.

Systemisch wirkende Anticholinergika (▣ Tab. 5.3) sollten möglichst nicht miteinander kombiniert werden, um die anticholinerge Last so niedrig wie möglich zu halten.

■ Tab. 5.3 Anticholinerg wirkende Arzneistoffe

Arzneistoffe mit erwünschten anticholinergen Wirkungen
<ul style="list-style-type: none"> ■ Parkinsonmittel (zentrale Anticholinergika): Biperiden, Bornaprin, Procyclidin, Trihexyphenidyl
<ul style="list-style-type: none"> ■ urologische Spasmolytika: Darifenacin, Fesoterodin, Oxybutynin, Propiverin, Solifenacin, Tolterodin, Trosipiumchlorid
<ul style="list-style-type: none"> ■ gastrointestinale Spasmolytika bzw. Sekretionshemmer: Atropin, Butylscopolaminiumbromid, Methantheliniumbromid¹, Pirenzepin
<ul style="list-style-type: none"> ■ inhalative Anticholinergika (bei COPD oder Asthma): Acclidiniumbromid, Glycopyrroniumbromid², Ipratropiumbromid, Tiotropiumbromid, Umeclidiniumbromid
<ul style="list-style-type: none"> ■ Mydriatika³: Atropin, Scopolamin (okulär), Tropicamid (okulär)
Arzneistoffe mit anticholinergen Nebenwirkungen
<ul style="list-style-type: none"> ■ H₁-Antihistaminika (1. Generation) zur Behandlung von: <ul style="list-style-type: none"> – Allergien⁴: Chlorphenamin, Clemastin, Hydroxyzin – Schlafstörungen: Diphenhydramin⁵, Doxylamin⁵, Hydroxyzin, Promethazin – Übelkeit, Erbrechen: Diphenhydramin, Dimenhydrinat, Promethazin
<ul style="list-style-type: none"> ■ Antidepressiva: <ul style="list-style-type: none"> – tricyclische Antidepressiva, z. B. Amitriptylin, Clomipramin, Desipramin, Doxepin, Trimipramin, – SSRI: Paroxetin⁶
<ul style="list-style-type: none"> ■ Antipsychotika: <ul style="list-style-type: none"> – klassische Antipsychotika⁷: hochpotente, z. B. Perphenazin, Thioridazin – niedrigpotente, z. B. Promethazin, – Atypika⁸, z. B. Clozapin, Olanzapin

¹ weitere Indikation: übermäßiges Schwitzen, Reizblase

² i. v.: zur Herabsetzung des Speichelflusses während der Narkoseeinleitung

³ bei lokaler Anwendung am Auge keine systemischen anticholinergen Nebenwirkungen

⁴ Antihistaminika der 2. Generation (z. B. Cetirizin, Desloratadin, Fexofenadin): geringere anticholinerge Effekte

⁵ frei verkäuflich

⁶ andere SSRI (z. B. Citalopram): geringere anticholinerge Effekte

⁷ Haloperidol: geringere anticholinerge Effekte

⁸ Aripiprazol und Risperidon: nur schwach anticholinerg; Amisulprid nicht anticholinerg (aber cave QT-Intervall-Verlängerung!)

5.1.7 Antagonisierung der Wirkung

Eine pharmakodynamisch bedingte Wirkungsabschwächung bzw. -aufhebung wird in der Praxis eher seltener beobachtet als eine Verstärkung von Wirkungen und Nebenwirkungen. Vier Beispiele zur Antagonisierung der Wirkung sollen im Folgenden kurz erläutert werden:

- NSAID und selektive COX-2-Hemmer hemmen die blutdrucksenkende Wirkung von Antihypertensiva,
- Ibuprofen vermindert den thrombozytenaggregationshemmenden Effekt von ASS,
- Betablocker hemmen die Wirkung von β_2 -Sympathomimetika,
- Metoclopramid hemmt die Wirkung von Levodopa.

NSAID und selektive COX-2-Hemmer hemmen über Inhibition der renalen Prostaglandinsynthese die blutdrucksenkende Wirkung aller **Antihypertensiva** mit Ausnahme der Calciumkanalblocker. Prostaglandine sind für die Nierendurchblutung, eine gesteigerte Reninsekretion und damit für die Natrium- und Kaliumausscheidung verantwortlich. Eine eingeschränkte renale Prostaglandinsynthese führt zu einer Flüssigkeitsretention und Ödemen, Blutdruckanstieg sowie Hyperkaliämie. Die Interaktion tritt vor allem bei einer NSAID-Einnahme von über 2 Wochen sowie insbesondere bei älteren und multimorbiden Patienten auf.

Ibuprofen vermindert die thrombozytenaggregationshemmende Wirkung von ASS, wenn es unmittelbar vor ASS eingenommen wird, da es die COX-1-Bindungsstelle besetzt, sodass diese nicht durch ASS acetyliert und somit irreversibel inaktiviert werden kann. Erfolgt die Einnahme von Ibuprofen mindestens 2 Stunden nach der ASS-Applikation, ist eine Interaktion unwahrscheinlich. Indometacin und Naproxen verhalten sich wahrscheinlich ähnlich wie Ibuprofen und auch für Metamizol ist eine Abschwächung der thrombozytenaggregationshemmenden Wirkung von ASS beschrieben. Diclofenac und die selektiven COX-2-Hemmer vermindern dagegen die Wirksamkeit von ASS wahrscheinlich nicht.

Betablocker – nichtselektive, aber auch selektive in hoher Dosierung – antagonisieren die bronchienerweiternde Wirkung von **β_2 -Sympathomimetika** und von Theophyllin, sodass schwere Bronchospasmen möglich sind. Allerdings ist die systemische Anwendung nichtselektiver Betablocker (z. B. von Carvedilol, Propranolol) bei Asthma bronchiale oder COPD ohnehin kontraindiziert. Die Anwendung von β_1 -selektiven Betablockern (z. B. Metoprolol, Bisoprolol) ist bei Patienten mit kontrolliertem Asthma (ohne bronchiale Hyperreagibilität) unter besonderen Vorsichtsmaßnahmen möglich (niedrige Dosis, medizinische Überwachung).

Metoclopramid ist ein Dopamin-Antagonist zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen, der die Blut-Hirn-Schranke durchdringt und die Wirkung von **L-Dopa** sowie auch von dopaminergen Agonisten zur Parkinsontherapie abschwächt. Domperidon, das den gleichen Wirkungsmechanismus und die gleiche Indikation hat, überwindet die Blut-Hirn-Schranke dagegen nicht.

5.2 Pharmakokinetische Interaktionen

Zu pharmakokinetischen Wechselwirkungen kann es während der gesamten pharmakokinetischen Phase von Arzneistoffen, somit bei der Resorption, Verteilung, Biotransformation und Ausscheidung kommen.

Klinisch relevante Interaktionen treten am häufigsten am metabolisierenden CYP-Enzymsystem auf, Phase-II-Enzyme (z. B. UGT) sind von untergeordneter Bedeutung. Aber auch Interaktionen an Transportproteinen (z. B. P-gp, OATP), die für die Resorption, Verteilung und Ausscheidung von Arzneistoffen eine Rolle spielen, können – wenn auch seltener – schwerwiegende Folgen haben.

5.2.1 Interaktionen bei der Resorption

Arzneistoffe müssen in gelöster Form, saure und basische organische Arzneistoffe außerdem in der nichtionisierten und damit lipidlöslichen Form vorliegen, um ausreichend resorbiert werden zu können.

Bilden sich unlösliche Komplexverbindungen oder Salze, dann ist die Resorption vermindert. Dies ist bei der gleichzeitigen Gabe von **Tetracyclinen** mit Magnesium-, Calcium- oder Eisensalzen der Fall. Ein ähnliches Verhalten zeigen auch **Fluorchinolone** und **Bisphosphonate**. Die Einnahme darf deshalb nicht mit Milch, Milchprodukten oder calciumhaltigen Fruchtsäften erfolgen. Bei **L-Dopa** kann die gleichzeitige Einnahme mit Eisensulfat die Resorption vermindern.

Colestyramin, ein als Lipidsenker eingesetztes Anionenaustauscherharz, kann durch Salzbildung oder Adsorption die Resorption anderer Wirkstoffe, z. B. von Schilddrüsenhormonen, Tetracyclinen und Eisensalzen verringern bzw. verhindern. Die Applikation weiterer Pharmaka sollte in einem zeitlichen Abstand von mindestens einer Stunde erfolgen.

Außerdem spielt für die Resorption mancher Arzneistoffe der pH-Wert im oberen Teil des Gastrointestinaltrakts eine wichtige Rolle. Wird der pH-Wert durch **Antazida** oder Protonenpumpen-Inhibitoren (PPI) erhöht, kann die Resorptionsquote eines gleichzeitig gegebenen Arzneistoffs verändert sein, die Quote von Itraconazol wird beispielsweise stark vermindert, die

von Saquinavir dagegen stark erhöht. Auch viele in der Onkologie verwendete **Kinasehemmer** (z. B. Bosutinib) haben eine reduzierte Bioverfügbarkeit bei höherem Magen-pH-Wert.

Zytostatika führen zu Darmschleimhautläsionen und können dadurch die Bioverfügbarkeit zahlreicher Pharmaka reduzieren.

Breitspektrum-Antibiotika können die Darmflora schädigen und damit den enterohepatischen Kreislauf (► Kap. 1.3.1, ◉ Abb. 1.8) von Substanzen, z. B. von Sexualhormonen (in oralen Kontrazeptiva), unterbrechen, die in der Leber glucuronidiert, im Darm bakteriell wieder gespalten werden und dann erneut resorbiert werden können.

Die gleichzeitige **Nahrungsaufnahme** kann sowohl die Resorptionsgeschwindigkeit als auch die Gesamtmenge des zu resorbierenden Arzneistoffs beeinflussen. In der Regel wird durch eine gleichzeitige Mahlzeit die Verweildauer von Arzneistoffen im Magen verlängert, was zur Verzögerung der Resorption und damit des Wirkungseintritts führt. Bei ausgeprägt lipophilen Wirkstoffen ist die Einnahme zu oder nach einer fetthaltigen Mahlzeit günstig, da deren Resorptionsquote dadurch verbessert wird. Wasserlösliche Arzneistoffe werden dagegen oft im Nüchternzustand besser resorbiert.

Beispiele für Arzneistoffe, die bei Einnahme nach dem Essen verzögert und in geringerem Umfang resorbiert werden als bei Einnahme auf leeren Magen, sind die Antituberkulotika Rifampicin und Isoniazid oder der Betablocker Celiprolol.

Dagegen steigt z. B. die Resorptionsquote von Albendazol, Artemether/Lumefantrin, Itraconazol, Phenytoin oder Spironolacton, wenn sie zusammen mit fetthaltigen Essen eingenommen werden.

Außerdem kommt dem **ABC-Effluxtransporter P-Glykoprotein (P-gp)** eine wichtige Rolle bei der Resorption zu. P-gp transportiert viele Arzneistoffe – das bekannteste Beispiel ist Digoxin – aus den Zellen des Darmepithels zurück ins Darmlumen und reduziert damit deren Resorptionsquote. Wird P-gp aber durch gleichzeitig gegebene Arzneistoffe (z. B. Amiodaron) gehemmt, kann die Bioverfügbarkeit z. B. von Digoxin drastisch zunehmen und zu gefährlichen Nebenwirkungen führen. P-gp kann durch bestimmte Arzneistoffe (z. B. Rifampicin, Dexamethason, Johanniskrautextrakt) aber auch induziert werden, sodass die Resorptionsquote von Digoxin und anderen P-gp-Liganden weiter sinkt und ggf. zu unwirksamen Plasmaspiegeln führt.

5.2.2 Interaktionen bei der Metabolisierung

Die wichtigsten pharmakokinetischen Wechselwirkungen finden auf der Ebene der Biotransformation statt. Bei gleichzeitiger Gabe eines **CYP450-Enzyminhibitors**

oder **CYP450-Enzyminduktors** mit einem Arzneistoff, der mittels desselben Enzyms metabolisiert wird, kommt es zu verringertem oder verstärktem Abbau des Arzneistoffs und somit zu erhöhten oder verringerten Wirkspiegeln.

Eine Interaktion durch **Enzyminhibition** liegt vor, wenn ein Arzneistoff weniger (bis nicht mehr) metabolisiert wird, weil ein gleichzeitig verabreichtes zweites Medikament das betreffende metabolisierende Enzym blockiert (►Kap. 1.5.4). Eine solche Biotransformationsbeeinflussung kann sich in einer Verlängerung der Halbwertszeit, erhöhten Wirkstoffkonzentrationen und verstärkten Nebenwirkungen äußern. Folglich muss das Pharmakon während der Kombinationsbehandlung niedriger und, wenn das Enzymhemmende Begleitpharmakon abgesetzt wird, wieder höher dosiert werden. Umgekehrt kann eine Enzyminhibition bei **Prodrugs**, die über CYP450-Enzyme in ihre aktive Form überführt werden, zu einer Wirkungsverzögerung oder zum Wirkungsverlust führen.

Ein Arzneistoff, der zu einem wesentlichen Anteil von einem bestimmten Enzym metabolisiert wird, wird in seinem Abbau beschleunigt und damit in seiner Wirkung vermindert, wenn das betreffende Enzym durch andere Medikamente induziert wird (**Enzyminduktion**, ►Kap. 1.5.3). Die Folge ist eine erhöhte Biotransformationsrate, eine daraus resultierende Verringerung der Plasmakonzentration und damit eine Wirkungsabnahme. Dementsprechend ist eine höhere Dosis erforderlich. Wird der Enzyminduktor schließlich wieder abgesetzt und nicht gleichzeitig die Dosis des Zweitpharmakons reduziert, besteht wegen des abklingenden Induktionseffekts die Gefahr einer u. U. gefährlichen Überdosierung. Auch hier gilt der umgekehrte Fall für durch Biotransformation aktivierte Prodrugs, deren Wirkung durch Enzyminduktion beschleunigt oder verstärkt werden kann.

Das Interaktionsrisiko ist besonders hoch, wenn:

- die Elimination eines Arzneistoffs nur über einen einzigen Metabolisierungsweg erfolgt, und/oder
- die präsystemische Metabolisierung (First-Pass-Effekt, ►Kap. 1.5.5) sehr ausgeprägt und demzufolge die orale Bioverfügbarkeit sehr niedrig ist.

Wird ein Arzneistoff nur von einem einzigen Enzym metabolisiert (z. B. Metoprolol via CYP2D6), steigen die Plasmakonzentrationen besonders stark an, wenn dieses Enzym gehemmt wird. Wird ein Arzneistoff dagegen beispielsweise nahezu gleichmäßig über zwei oder drei verschiedene Enzyme metabolisiert und eines davon wird gehemmt, fällt die Hemmung weit weniger ins Gewicht. Das Gleiche gilt, wenn der Arzneistoff einerseits metabolisiert wird, andererseits aber in nennenswertem Umfang unverändert renal eliminiert wird. Bisoprolol wird z. B. jeweils zur Hälfte über CYP3A4

metabolisiert und unverändert renal ausgeschieden, entsprechend geringer wird seine Plasmakonzentration durch CYP3A4-Hemmer beeinflusst im Vergleich zur Plasmakonzentration von Metoprolol bei gleichzeitiger Gabe eines CYP2D6-Inhibitors.

Wie in ►Kap. 1.5.5 ausgeführt, werden manche Arzneistoffe bereits im Gastrointestinaltrakt und/oder bei ihrer ersten Leberpassage metabolisiert (**First-Pass-Effekt**), sodass nur ein Teil der applizierten Dosis die systemische Zirkulation erreicht. Diese Arzneistoffe haben eine reduzierte orale Bioverfügbarkeit. Werden die metabolisierenden Enzyme im Gastrointestinaltrakt und/oder in der Leber nun durch einen gleichzeitig applizierten Arzneistoff gehemmt, kann ein höherer Anteil der Dosis unverändert ins Blut gelangen und dann ggf. verstärkte Wirkungen und/oder Nebenwirkungen verursachen. Die Auswirkungen der Enzymhemmung sind umso größer, je größer die präsystemische Metabolisierung eines Arzneistoffs und umso kleiner demzufolge seine orale Bioverfügbarkeit ist. Auch das Transportprotein P-gp (►Kap. 1.1.4) spielt für eine niedrige orale Bioverfügbarkeit und für Interaktionen bei dessen Hemmung oder Induktion eine wichtige Rolle.

Zu den Arzneistoffen mit hoher präsystemischer Metabolisierung und folglich **niedriger oraler Bioverfügbarkeit** (<30%) und hohem Interaktionsrisiko gehören u. a.

- bestimmte Statine (Lovastatin, Simvastatin, Atorvastatin),
- viele Calciumkanalblocker (z. B. Nitrendipin, Felodipin, Lercanidipin) sowie
- Immunsuppressiva (Ciclosporin, Everolimus, Sirolimus, Tacrolimus).

Weitere Beispiele sind Budesonid, Buspiron, Darifenacin, Dextromethorphan, Domperidon, Dronedaron, Estradiol, Fentanyl, Lurasidon, Quetiapin, Sumatriptan und Vardenafil.

Nicht immer ist allerdings eine ausgeprägte präsystemische Metabolisierung unerwünscht. Ein Beispiel hierfür ist **Budesonid**, das z. B. bei Asthma bronchiale inhalativ angewendet wird. Etwa 15–20% des Arzneistoffs erreichen die Lunge, der überwiegende Teil wird verschluckt und im Gastrointestinaltrakt resorbiert. Nur aufgrund des sehr hohen First-Pass-Effekts in der Leber bleiben die Budesonid-Plasmaspiegel niedrig und die systemischen Glucocorticoidwirkungen bleiben somit aus (was erwünscht ist).

Ferner ist auch bei den **Statinen** ein hoher First-Pass-Effekt mit konsekutiv niedrigen Plasmaspiegeln prinzipiell erwünscht, da der Wirkort dieser Arzneistoffgruppe die Leberzelle ist und hohe Plasmaspiegel vor allem zu unerwünschten Effekten an der Muskulatur (Myopathie, Rhabdomyolyse) führen. In Bezug auf Interaktionen ist dies aber vor allem für die Statine, die

über CYP3A4 metabolisiert werden – Lovastatin, Simvastatin, Atorvastatin – sehr ungünstig, da ihre Plasmaspiegel bei CYP3A4-Hemmung stark ansteigen. Pravastatin scheint in dieser Hinsicht günstiger, es wird praktisch nicht über CYP-Enzyme metabolisiert und bei der ersten Leberpassage zu mehr als 60 % extrahiert (biliäre Elimination, ▶Kap. 1.6.2) sodass die resultierenden Plasmaspiegel niedrig sind.

CYP-Enzym-basierte Interaktionen

In ◉ Abb. 5.4 sind die für den Arzneistoffwechsel wichtigen CYP-Enzyme (▶Kap. 1.5.1), Substrate, Inhibitoren und Induktoren zusammengestellt. Die Abbildung enthält sensitive, mäßig sensitive Substrate und Substrate mit geringer therapeutischer Breite sowie starke und mäßige Inhibitoren bzw. Induktoren, die zu klinisch relevanten Interaktionen führen können.

Sensitive CYP-Substrate reagieren auf eine CYP-Hemmung mit einem mehr als fünffachen Anstieg der AUC (▶Kap. 1.7.1), auf eine CYP-Induktion mit einer Reduktion der AUC um mehr als 80 %. Mäßig sensitive Substrate erreichen bei CYP-Hemmung einen 2–5-fachen AUC-Anstieg und bei CYP-Induktion eine 50–80 %ige AUC-Reduktion.

Sehr häufig sind die Kombinationen starker Inhibitoren oder Induktoren mit sensitiven CYP-Substraten oder mit Substraten mit geringer therapeutischer Breite in den Fachinformationen der Arzneimittel **kontraindiziert**, zumindest sind aber Dosisanpassungen und ggf. Plasmaspiegelüberwachungen (therapeutisches **Drug-monitoring**, ▶Kap. 1.8.5) erforderlich.

Auch Kombinationen von Inhibitoren mit Induktoren eines CYP-Enzyms sind nicht zu empfehlen, da die Auswirkungen auf die Plasmaspiegel in der Regel sehr komplex und nicht vorhersehbar sind.

Die Kombination verschiedener Substrate eines CYP-Enzyms führt dagegen in der Regel nicht zu klinisch relevanten Interaktionen, wenn diese keine Inhibitoren/Induktoren desselben Enzyms sind.

Bei Zusammenfassung der CYP-Substrate, -Inhibitoren und -Induktoren aus ◉ Abb. 5.4 nach Arzneistoffgruppen kommt man zu folgendem Ergebnis:

- Einige Protonenpumpen-Inhibitoren (Esomeprazol, Lansoprazol, Omeprazol, Rabeprazol) sind CYP2C19-Substrate,
- einige Benzodiazepine (Alprazolam, Midazolam, Triazolam), Calciumkanalblocker (Felodipin, Nisoldipin), Immunsuppressiva (Ciclosporin, Everolimus, Sirolimus, Tacrolimus), Statine (Atorvastatin, Lovastatin, Simvastatin) sowie alle HIV-Protease-Inhibitoren (z. B. Atazanavir, Darunavir) und Phosphodiesterase-5-Hemmer (z. B. Sildenafil, Tadalafil) sind CYP3A4-Substrate,
- Azol-Antimykotika und Makrolid-Antibiotika (mit Ausnahme von Azithromycin) sind CYP3A4-Inhibi-

toren, gleichzeitig sind sie CYP3A4-Substrate, d. h., dass sie ihren eigenen Metabolismus hemmen,

- einige Antidepressiva (Amitriptylin, Imipramin, Nortriptylin, Trimipramin, Venlafaxin), Antipsychotika (Perphenazin, Pimozid, Thioridazin) und Beta-blocker (Metoprolol, Nebivolol, Propranolol) sind CYP2D6-Substrate,
- einige Antidepressiva (z. B. Bupropion, Duloxetin, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin und auch Sertralin in hoher Dosierung) sind CYP2D6-Inhibitoren,
- einige Anfallssuppressiva (Carbamazepin, Phenytoin, Phenytoin) und Rifampicin sind multiple Enzyminduktoren.

Außerdem fällt auf, dass **Ritonavir**, das als Booster zur Erhöhung der Bioverfügbarkeit von HIV-Protease-Inhibitoren (▶Kap. 84.5.7) oder SARS-CoV-2-Protease-Inhibitoren (▶Kap. 84.6.1) eingesetzt wird, einerseits ein starker CYP3A4-Inhibitor ist, auf der anderen Seite aber auch ein mäßiger bis starker Induktor von anderen CYP-Enzymen (1A2, 2B6, 2C9, 2C19).

Zigarettenrauchen (ab 10 Zigaretten pro Tag) induziert CYP1A2. Die Induktion, die nach etwa 10 Tagen ihr Maximum erreicht, erfolgt durch die polycyclischen aromatischen Kohlenwasserstoffe im Tabakrauch (▶Kap. 1.5.3, ▣ Tab. 1.6).

Johanniskrautextrakt, der als freiverkäufliches Antidepressivum häufig in der Selbstmedikation eingesetzt wird, ist ein starker CYP3A4-Induktor. Das kann den paradoxen Effekt zur Folge haben, dass die Wirkung anderer Antidepressiva wie z. B. Amitriptylin, die über CYP3A4 metabolisiert werden, bei gleichzeitiger Selbstmedikation mit Johanniskrautextrakt deutlich abgeschwächt wird.

Die in **Grapefruitsaft** enthaltenen Furanocumarine, z. B. Bergamottin, hemmen dagegen CYP3A4 in der Darmschleimhaut irreversibel und erhöhen dadurch die Bioverfügbarkeit von solchen CYP3A4-Substraten, die bereits umfangreich im Darm metabolisiert werden. Die volle Enzymaktivität durch Neusynthese von CYP3A4 ist erst nach einigen Tagen erreicht, sodass bei oraler Einnahme von CYP3A4-Substraten auf Grapefruitsaft zu verzichten ist.

Interaktionen bei der Glucuronidierung

Die Glucuronidierung (▶Kap. 1.5.2) ist für den Metabolismus von etwa 15 % aller Arzneistoffe verantwortlich. Das ist verglichen mit dem CYP-vermittelten Metabolismus (etwa 70 %) relativ wenig. Dennoch stellt sie die wichtigste Phase-II-Reaktion dar und leistet einen wesentlichen Beitrag zur Elimination.

Die meisten UDP-Glucuronosyltransferasen (UGT) befinden sich zwar in der Leber, aber auch in der Niere und im Darm kommen bestimmte UGT vor. Die intestinale Glucuronidierung führt bei einigen Arzneistoffen

Substrate ¹	Inhibitoren ²	Induktoren ³
CYP1A2		
Coffein, Duloxetin, Melatonin Tasimelteon, Theophyllin , Tizanidin (Clozapin, Pirfenidon)	Ciprofloxacin , Enoxacin , Fluvoxamin , Methoxsalen, orale Kontrazeptiva, Phenylpropanolamin, Vemurafenib	Leflunomid/Teriflunomid, Phenytoin, Rifampicin, Ritonavir Rauchen
CYP2B6		
Bupropion (Efavirenz)	nur schwache Inhibitoren bekannt	Carbamazepin , Efavirenz, Rifampicin, Ritonavir
CYP2C8		
Dasabuvir, Paclitaxel , Repaglinid (Enzalutamid, Montelukast, Pioglitazon)	Clopidogrel (als Glucuronid), Deferasirox, Gemfibrozil , Leflunomid/Teriflunomid	Rifampicin
CYP2C9		
Celecoxib (Glimepirid, Phenprocoumon , Phenytoin , Warfarin)	Amiodaron, Felbamat, Fluconazol	Aprepitant, Carbamazepin, Enzalutamid, Rifampicin, Ritonavir
CYP2C19		
Esomeprazol, Omeprazol (Diazepam, Lansoprazol, Rabeprazol, Voriconazol)	Esomeprazol, Fluconazol , Fluoxetin , Fluvoxamin , Moclobemid, Omeprazol, Ticlopidin	Efavirenz, Enzalutamid, Rifampicin , Ritonavir , Phenytoin
CYP2D6		
Atomoxetin, Dextromethorphan, Eliglustat, Nebivolol, Nortriptylin, Perphenazin, Pimozid , Thioridazin , Tolterodin, Venlafaxin (Amitriptylin, Imipramin, Metoprolol, Propafenon, Propranolol, Tramadol, Trimipramin)	Bupropion , Chinidin , Cimetidin, Cinacalcet, Duloxetin, Fluoxetin , Fluvoxamin, Mirabegron, Paroxetin , Terbinafin	keine Induktoren bekannt
CYP3A4		
Alfentanil , Avanafil, Budesonid, Buspiron, Chinidin , Ciclosporin , Darifenacin, Dasatinib, Dihydroergotamin , Dronedaron, Ebastin, Eletriptan, Eplerenon, Everolimus, Felodipin, Fentanyl , HIV-Protease-Inhibitoren, Ibrutinib, Lovastatin, Lurasidon, Maraviroc, Midazolam, Naloxegol, Nisoldipin, Phenprocoumon , Quetiapin, Sildenafil, Simvastatin, Sirrolimus , Tacrolimus , Terfenadin , Ticagrelor, Tolvaptan, Triazolam, Vardenafil (Alprazolam, Aprepitant, Atorvastatin, Colchicin, Eliglustat, Pimozid , Rilpivirin, Rivaroxaban, Tadalafil)	Aprepitant, Boceprevir , Ciclosporin, Cimetidin, Ciprofloxacin, Clarithromycin , Cobicistat , Crizotinib, Diltiazem , Dronedaron, Erythromycin, Fluconazol, Fluvoxamin, Idelalisib , Imatinib, Itraconazol , Ketoconazol , Nelfinavir , Posaconazol , Ritonavir , Telaprevir , Telithromycin , Verapamil, Voriconazol , Grapefruitsaft	Bosentan, Carbamazepin , Efavirenz, Enzalutamid , Etravirin, Lumacaftor , Mitotan , Modafinil, Phenobarbital , Phenytoin , Rifampicin , Johanniskrautextrakt

¹ ausgewählt sind sensitive Substrate (mit einem mehr als 5-fachen Anstieg der AUC bei CYP-Hemmung) und/oder **Substrate mit geringer therapeutischer Breite** sowie mäßig sensitive Substrate in Klammern (Anstieg der AUC $\geq 2 < 5$)

² mäßige Inhibitoren führen zu einem mehr als 2-fachen, **starke Inhibitoren** zu einem mehr als 5-fachen Anstieg der AUC

³ mäßige Induktoren reduzieren die AUC um 50–80 %, **starke Induktoren** um mehr als 80 %

• **Abb. 5.4** Ausgewählte CYP-Substrate sowie mäßige und starke CYP-Inhibitoren und -Induktoren, die klinisch relevante Interaktionen verursachen können.

Antidepressiva

Bearbeitet von Burkhard Hinz

Antidepressiva gehören zu den am häufigsten eingesetzten Arzneimitteln. Substanzabhängig vermitteln sie eine depressionslösende, stimmungsaufhellende, psychomotorisch aktivierende oder dämpfende Wirkung. Mit einer klinisch relevanten antidepressiven Wirkung ist erst ca. 3–4 Wochen nach Therapiebeginn zu rechnen, während eine Reihe von Nebenwirkungen ohne entsprechende Latenz auftritt. Antidepressiva finden zur Therapie der Depression Anwendung, einige Vertreter sind darüber hinaus auch für andere Indikationen (u. a. Panikstörungen, soziale Phobie, generalisierte Angststörung) zugelassen.

10.1 Affektive Störungen

Bei den affektiven Störungen handelt es sich um Krankheitsbilder, die vorwiegend mit Gefühls-, Stimmungs- und Antriebsveränderungen einhergehen und sich ineinander entgegengesetzten Formen, in einer Depression (Melancholie) oder Manie, äußern können. Sie verlaufen in Phasen mit in der Regel vollständiger Remission und hinterlassen keine bleibenden Persönlichkeitsveränderungen. Bei **unipolaren** (monopolaren) Verläufen (bei ca. 65 % der Patienten) treten nur depressive oder manische Phasen, bei **bipolaren** Verlaufsformen (► Kap. 11.1) – zeitlich getrennt – sowohl depressive als auch manische Phasen auf. Die Lebenszeitprävalenz einer Depression beträgt ca. 15 %, die einer bipolaren Störung vom Typ I ca. 1–2 %. Frauen erkranken etwa doppelt so häufig wie Männer.

Unter einer **Depression** versteht man eine den Lebensumständen nicht entsprechende und damit nicht begründbare psychische Verstimmung mit einer Hemmung der gesamten Affektivität. (Dies unterscheidet die Depression von der Trauer, die eine adäquate psychische Reaktion auf ein entsprechendes Ereignis darstellt.) In der Depression ist der Patient im Zustand der „Herabgestimmtheit“, er ist freud-, hoffnungs-, appetit- und schlaflos. Hinzu kommt häufig eine Hemmung des Antriebs, die oft mit einer quälenden

inneren Unruhe verbunden ist. Das Denken ist einförmig und kreist stets um das eigene Befinden, die Konzentration ist vermindert. Dabei fühlt sich der Patient unfähig und wertlos, vielfach den Angehörigen gegenüber auch als schuldig.

Nicht selten äußert sich eine Depression jedoch weniger in psychischen als in körperlichen Symptomen wie z. B. Abgeschlagensein, Oberbauchbeschwerden, Herzschmerzen. Solche Formen, bei denen die Depression hinter körperlichen Beschwerden verborgen ist, werden als **larvierte Depressionen** bezeichnet.

Besonders bedeutsam und ernst zu nehmen ist die **Suizidgefahr** bei Depressiven.

Die Dauer depressiver Phasen beträgt meist 3–9 Monate, die individuellen Unterschiede sind dabei sehr groß.

Die früher übliche Unterteilung in verschiedene Depressionsformen (organische, symptomatische, neurotische, reaktive, endogene) wurde verlassen, da eine eindeutige Differenzierung nicht möglich ist und der Erkrankung eine multifaktorielle Ätiopathogenese zugrunde liegt. Dagegen wird noch immer in Abhängigkeit von der Anzahl und Schwere der Symptome zwischen einer leichten, mittelgradigen und schweren Depression, im amerikanischen Klassifikationssystem zwischen einer **Major-** und **Minor-Depression**, unterschieden. Für die medikamentöse Differenzialtherapie sind ferner folgende Depressionssyndrome von Bedeutung:

- die **ängstlich-agitierte Depression**, bei der Unruhezustände, Angst und Schreckhaftigkeit dominieren,
- das **gehemmt-apathische Syndrom**, das durch Müdigkeit, Energie- und Empfindungsverlust gekennzeichnet ist,
- die **wahnhaft** (psychotische) **Depression** mit Verarmungs- und Schuldwahn sowie manchmal Halluzinationen oder paranoiden Ideen,
- der **depressive Stupor**, bei dem der Patient zum Kontakt mit seiner Umgebung nicht mehr fähig ist,
- die **saisonal abhängige**, nur in den Wintermonaten (zwischen November und März) infolge der geringeren Sonnenscheindauer auftretende **Depression**,

- die **Altersdepression**, die neben vegetativen und kognitiven Störungen durch Angst- und paranoide Symptome geprägt ist, und
- die (schon erwähnte) **larvierte Depression**.

Die vor allem in Form von bipolaren affektiven Störungen auftretende **Manie** wird in ▶Kap. 11.1 besprochen.

10.2 Pathomechanistische Hypothesen

Der Pathomechanismus der Depression ist nicht vollständig aufgeklärt. Man geht von einer multifaktoriellen Ätiopathogenese aus. Dabei scheinen sowohl genetische, neurobiologische wie auch psychologische/psychosoziale Faktoren zusammenzuwirken.

Ein seit Mitte der 1960er Jahre bestehender Erklärungsansatz ist die **Monoaminmangel-Hypothese**, die noch heute die Basis für die Entwicklung neuer Antidepressiva mit spezifischer Wirkung darstellt. Hiernach werden verminderte Konzentrationen vor allem an Serotonin und Noradrenalin im synaptischen Spalt für die depressive Symptomatik verantwortlich gemacht. Unterstützt wird diese Theorie durch die antidepressive Wirksamkeit nichtselektiver und selektiver Monoamin-Wiederaufnahmehemmer und Hemmstoffen des Monoamin-Abbaus sowie durch die Auslösung einer depressiven Symptomatik bei prädisponierten Patienten durch Reserpin, einem Catecholamin- und Serotoninspeicher-depletierenden Alkaloid (▶Kap. 24.3.2). Zudem konnte in einigen Studien ein Serotonintransporter-Promotor-Polymorphismus mit Depressionen in Verbindung gebracht werden. Als Argument gegen die Monoaminmangel-Hypothese wird die Wirklatenz der klinisch eingesetzten selektiven und nichtselektiven Monoamin-Wiederaufnahmehemmer aufgeführt.

Im Fokus der **Stresshypothese** steht das endogene Stresshormon Cortisol (▶Kap. 63.1.3), dessen Plasmakonzentration durch eine vermehrte Ausschüttung des Corticotropin-Releasing-Hormons (CRH, ▶Kap. 59.3) bei vielen Patienten mit Depression erhöht ist. Als Ursache wird eine Störung der negativen Rückkopplung (▶Kap. 59.1) infolge einer verminderten Expression von hippocampalen Glucocorticoidrezeptoren bei Depression postuliert. Neben Cortisol scheint das vermehrt ausgeschüttete CRH – unabhängig von seiner hormonalen Funktion – eine bedeutende Rolle bei der Vermittlung verschiedener Symptome der Depression (z. B. verminderte Aktivität, Appetitlosigkeit, Anzeichen von Angst) zu spielen.

Die **Neurotrophin-Hypothese** postuliert einen Zusammenhang zwischen Depressionen und dem Untergang von Nervenzellen bzw. einer ungenügenden

Regeneration von Hippocampus und anderen Arealen. So lässt sich hirnmorphologisch eine Volumenminderung des Hippocampus in Abhängigkeit von der Dauer einer unbehandelten Depression nachweisen. Für die Hypothese spricht eine Reduktion des **brain-derived neurotrophic factor** (BDNF) in bestimmten Hirnbereichen während einer akuten Depression bei entsprechender Normalisierung nach Gabe von Antidepressiva. BDNF stimuliert Wachstum und Differenzierung von Neuronen und spielt eine wichtige Rolle für die synaptische Plastizität.

Weitere, hier nicht weiter ausgeführte Hypothesen gehen von einer veränderten glutamatergen Neurotransmission, einer reduzierten GABAergen Neurotransmission, abnormen zirkadianen Rhythmen oder einer defizienten Neurosteroidsynthese aus.

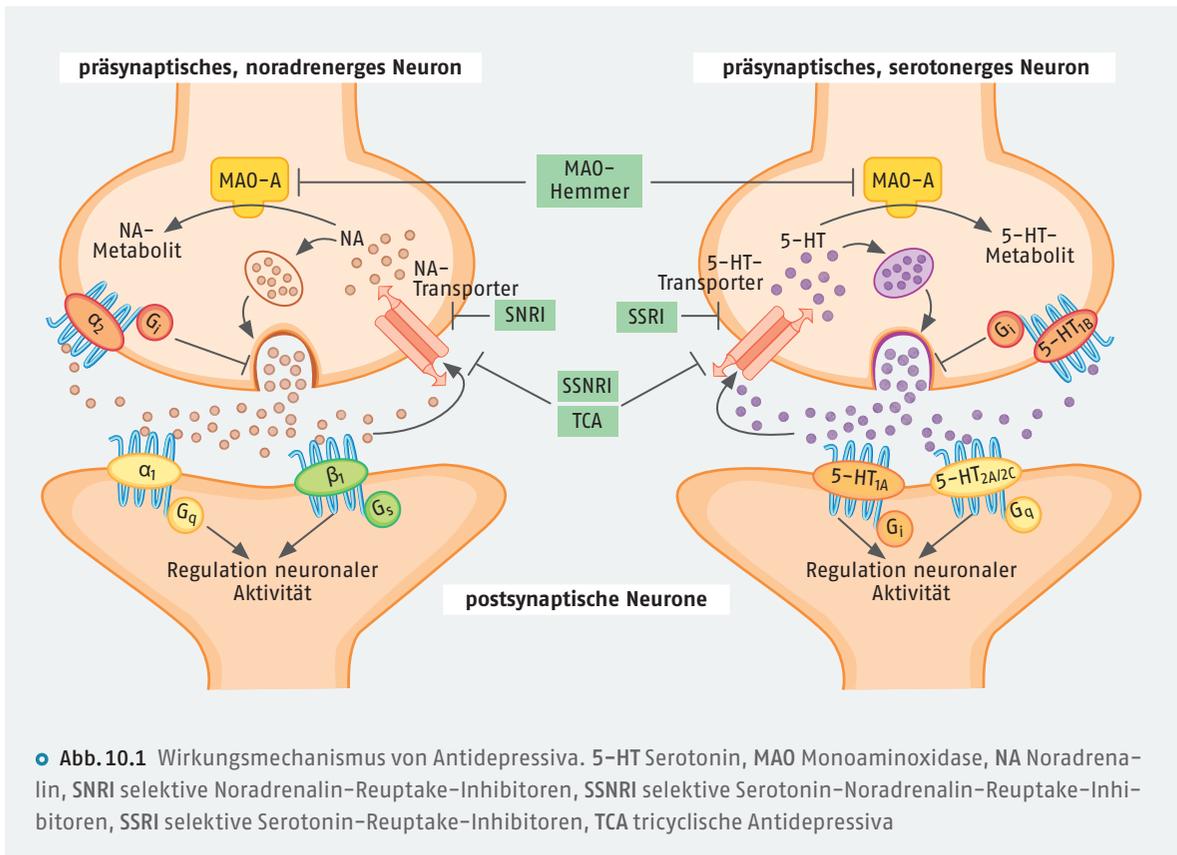
10.3 Übersicht über Antidepressiva

Unter **Antidepressiva** versteht man Wirkstoffe, die depressive Symptome zu bessern vermögen. Sie wirken substanzabhängig in unterschiedlichem Ausmaß:

- depressionslösend, stimmungsaufhellend sowie
- psychomotorisch aktivierend oder dämpfend.

Wirkungsmechanismen. Der genaue Wirkungsmechanismus der Antidepressiva ist nicht vollständig geklärt. Wie bei den Antipsychotika konnte auch für Antidepressiva in zahlreichen experimentellen und klinischen Untersuchungen ein Eingriff in den Stoffwechsel von Neurotransmitter und/oder die Neurotransmitter-Rezeptor-Wechselwirkung nachgewiesen werden.

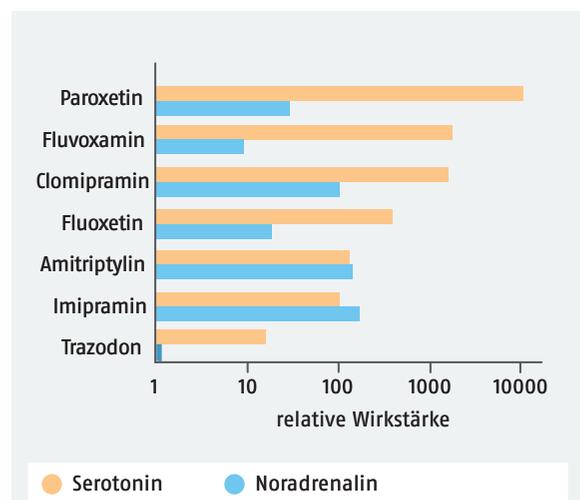
Die meisten Antidepressiva führen zu einer **Hemmung der Wiederaufnahme (Reuptake) von Serotonin und/oder Noradrenalin** aus dem synaptischen Spalt ins Axoplasma (◉ Abb. 10.1), wobei die Wiederaufnahmehemmung bei den einzelnen Substanzen verschieden stark ausgeprägt ist (◉ Abb. 10.2, ▣ Tab. 10.1). Ursprünglich brachte man eine Hemmung der Noradrenalin-Wiederaufnahme mit einer Antriebssteigerung, eine Hemmung der Wiederaufnahme von Serotonin mit einer Stimmungsaufhellung in Zusammenhang. Eine solche Korrelation ist jedoch sehr fraglich, da einige Antidepressiva sich trotz unterschiedlicher Beeinflussung der Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme kaum in ihrer klinischen Wirkung unterscheiden und andere Wirkstoffe (z. B. Mirtazapin und Opipramol) die Neurotransmitter-Wiederaufnahme praktisch nicht unterdrücken. Mit der Beeinflussung des Neurotransmitter-Reuptake kann ein antidepressiver Effekt folglich nur teilweise erklärt werden. Hinzu kommt, dass die Wiederaufnahmehemmung innerhalb kurzer Zeit nach Applikation auftritt, während der **antidepressive Effekt**



erst mit einer Latenz von ca. 2–3 Wochen klinisch relevant wird.

Man geht daher von **adaptiven Veränderungen in den Synapsen** und einem **längerfristigen regulativen Eingriff in die Neurotransmission** aus. Eine wichtige Rolle scheint hierbei die Desensitivierung oder Downregulation präsynaptischer Autorezeptoren zu spielen. So konnte übereinstimmend gezeigt werden, dass eine Langzeitgabe von Serotonin-Wiederaufnahmehemmern infolge der dabei anfallenden hohen Serotoninkonzentrationen zu einer **Desensitivierung präsynaptischer somatodendritischer 5-HT_{1A}-Autorezeptoren** der Raphe-Neurone führt. Die genannten G_i-Proteingekoppelten Rezeptoren wirken inhibitorisch auf die Serotoninfreisetzung aus den Nervenendigungen, sodass ihre Desensitivierung mit einer erhöhten Serotoninfreisetzung und nachfolgend verstärkter serotonerger Transmission einhergeht. Eine Desensitivierung konnte auch für 5-HT_{1B}-Rezeptoren (präsynaptische G_i-Protein-gekoppelte Autorezeptoren an den Nervenendigungen) und – nach Langzeitgabe von Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern – für somatodendritische α₂-Autorezeptoren gezeigt werden. Allerdings ist die Datenlage hier inkonsistent. Darüber hinaus führt die Langzeitgabe von Monoamin-Wiederaufnahmehemmern über indirekte Aktivierung noradrenerger (β-Rezeptoren) und serotonerger Rezeptoren (5-HT₄,

5-HT₆, 5-HT₇) zu einer anhaltenden Bildung von cAMP. Die auf diese Weise verstärkt aktivierte cAMP-abhängige Proteinkinase A phosphoryliert den Transkriptionsfaktor CREB (cAMP responsive element binding protein), der wiederum die **Expression von BDNF**



• **Abb. 10.2** Hemmung der Wiederaufnahme von Noradrenalin und Serotonin aus dem synaptischen Spalt durch Antidepressiva

▣ Tab.10.1 Relative Transporter- und Rezeptoraffinitäten von Antidepressiva. Nach Regen

INN	Wiederaufnahme-hemmung			Rezeptorblockade			
	5-HT	NA	DA	5-HT ₂	M	H ₁	α ₁
Nichtselektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer: tricyclische Antidepressiva							
Imipramin	++	++	+/-	+	+	+/-	+
Trimipramin	+/-	+/-	+/-	++	++	+++	0
Clomipramin	+++	++	+/-	+	++	+	++
Amitriptylin	++	++	+/-	++	++	+++	+++
Amitriptylinoxid	++	++	+/-	++	++	++	++
Doxepin	+	++	+/-	++	+	+++	+++
Nichtselektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer: tetracyclische Antidepressiva							
Maprotilin	0	++	+/-	+	+	+++	+
Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer							
Citalopram	+++	+/-	0	0	0	+	+/-
Escitalopram	+++	+/-	0	0	0	+/-	+/-
Fluoxetin	+++	+/-	+/-	+	+/-	+/-	+/-
Fluvoxamin	+++	+/-	0	0	0	0	+/-
Paroxetin	+++	+/-	+/-	0	+	0	+/-
Sertralin	+++	+/-	+	0	+/-	0	0
Selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer							
Reboxetin	0	+++	0	0	0	0	0
Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer							
Duloxetin	++	++	+	0	+/-	+/-	+/-
Milnacipran	++	++	0	0	0	0	0
Venlafaxin	+++	+	+/-	0	0	0	0
Selektive Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer							
Bupropion	+/-	++	++	+/-	+/-	+/-	+
Noradrenerge und spezifisch serotonerge Antagonisten							
Mirtazapin	+/-	0	0	++	+/-	+++	+
Antidepressiva mit anderen Wirkprinzipien							
Tianeptin	0	0	0	0	0	0	0
Trazodon	++	0	0	++	0	+	++
Vortioxetin	+++	+/-	0	0	0	0	0
Agomelatin	0	0	0	++	0	0	0
Hypericum	++	+	+	?	0	0	0

+++ sehr stark, ++ stark, + schwach, +/- sehr schwach, 0 nicht wirksam, ? nicht veröffentlicht

(brain-derived neurotrophic factor) und seines Rezeptors TrkB (tropomyosin receptor kinase B) fördert. In Übereinstimmung damit konnte nach Langzeitgabe von Antidepressiva eine erhöhte BDNF- und TrkB-Expression im Hippocampus nachgewiesen werden.

Ein weiterer Angriffspunkt von Antidepressiva ist die bei den einzelnen Wirkstoffen unterschiedlich starke **Blockade von Neurotransmitterrezeptoren**, insbesondere die von α-adrenergen, serotonergen, histaminergen und dopaminergen Rezeptoren (▣ Tab.10.1). Das Wirkprofil wird dadurch wesentlich mitbestimmt (z. B. sedierende Wirkung durch Hemmung von H₁-Rezeptoren, anxiolytischer Effekt durch Blockade von 5-HT₂-

Rezeptoren). Einige tricyclische Antidepressiva (z. B. Amitriptylin) blockieren ferner spannungsabhängige Natriumkanäle.

Andere Antidepressiva (Mirtazapin, Mianserin) steigern die Neurotransmitterfreisetzung durch **Antagonisierung präsynaptischer α₂-Adrenozeptoren** auf noradrenergen Neuronen (präsynaptische Autorezeptoren) oder serotonergen Neuronen (präsynaptische Heterorezeptoren) und führen auf diese Weise zu einer erhöhten Freisetzung des jeweiligen Neurotransmitters. Eine gleichzeitige Blockade postsynaptischer 5-HT₂- und 5-HT₃-Rezeptoren macht diese Substanzen zu Induktoren einer **spezifischen serotonergen Aktivität**, die vor

allem über (nicht blockierte) 5-HT₁-Rezeptoren vermittelt zu werden scheint. Generell wird dem **postsynaptischen 5-HT_{1A}-Rezeptor** eine wichtige Rolle bei der Vermittlung antidepressiver und anxiolytischer Effekte zugeschrieben.

Wieder andere Wirkstoffe, die Monoaminoxidasehemmer, erhöhen durch **Blockade des Enzyms Monoaminoxidase** die Konzentration der Monoamine in den Speichervesikeln der Nervenzellen und steigern dadurch die Freisetzung in den synaptischen Spalt.

Einen von den bisher beschriebenen Antidepressiva wesentlich verschiedenen Wirkungsmechanismus besitzt Agomelatin, das als Agonist an Melatonin- sowie als Antagonist an 5-HT₂-Rezeptoren wirkt.

Einteilung der Antidepressiva. Aufgrund ihrer primären pharmakologischen Angriffspunkte können Antidepressiva somit in verschiedene Gruppen unterteilt werden:

- nichtselektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer,
- selektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer, wie
 - selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI = selective serotonin reuptake inhibitors),
 - selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI = selective noradrenaline reuptake inhibitors),
 - selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI = selective serotonin/noradrenaline reuptake inhibitors),
 - selektive Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer (SNDRI = selective noradrenaline/dopamine reuptake inhibitors),
- Monoaminoxidasehemmer,
- noradrenerge und spezifisch serotonerge Antagonisten,
- sonstige Antidepressiva, deren primärer Angriffspunkt von den oben genannten Gruppen abweicht.

Indikationen, Nebenwirkungen, Interaktionen und Kontraindikationen werden bei den einzelnen Substanzgruppen besprochen.

10.4 Nichtselektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer

Die Wirkstoffe dieser Gruppe hemmen nichtselektiv die Wiederaufnahme von Monoaminen (v. a. Noradrenalin und Serotonin) und blockieren darüber hinaus verschiedene Neurotransmitterrezeptoren (v. a. 5-HT₂-, Muscarin-, H₁- und α₁-Rezeptoren). Sie besitzen eine gute antidepressive Wirksamkeit, die jedoch aufgrund der ausgeprägten Neurorezeptor-Blockade häufig mit Nebenwirkungen verbunden ist.

10.4.1 Tricyclische Antidepressiva

Zu den nichtselektiven Monoamin-Wiederaufnahmehemmern zählen vor allem die (klassischen) **tricyclischen Antidepressiva** (TCA) mit den in [Tab. 10.2](#) entsprechend ihrer chemischen Struktur geordneten Wirkstoffen:

- Imipramin,
- Trimipramin,
- Clomipramin,
- Amitriptylin,
- Amitriptylinoxid,
- Nortriptylin und
- Doxepin.

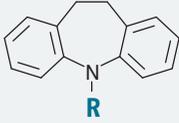
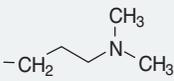
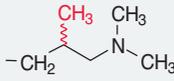
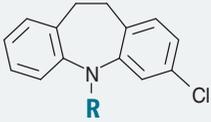
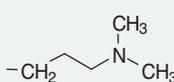
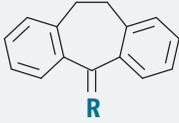
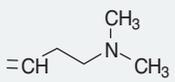
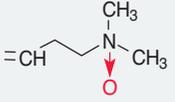
Dabei handelt es sich – wie bei den Phenothiazinen und Thioxanthenen – um basisch substituierte tricyclische Diphenylamin- und Diphenylmethan-Derivate. Sie unterscheiden sich jedoch grundlegend dadurch, dass ihre Dreiringsysteme im Gegensatz zu den tricyclischen Antipsychotika, die ein planares Ringsystem besitzen, stark gewinkelt sind.

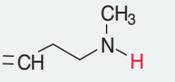
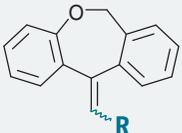
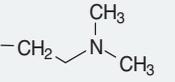
Die nicht über Monoamin-Wiederaufnahme wirkenden tricyclischen Antidepressiva Opipramol und Tianeptin werden an anderer Stelle besprochen ([Kap. 10.8](#), [Kap. 12.2.4](#)).

Wirkungen. Die Transporter- und Rezeptoraffinitäten der tricyclischen Antidepressiva sind in [Tab. 10.1](#) zusammengefasst. Während die stimmungsaufhellende, antidepressive Wirkung erst nach 2–3 Wochen deutlich wird, treten die anticholinergen, antiadrenergen und antihistaminergen Effekte (z. B. Sedierung) schnell ein und sind vor allem zu Beginn der Behandlung ausgeprägt. **Amitriptylin** und **Imipramin** besitzen eine vergleichbare Wirkung auf die Noradrenalin- und Serotonin-Wiederaufnahme, während jeweils ihre aktiven Metaboliten **Nortriptylin** und **Desipramin** präferenziell die Noradrenalin-Wiederaufnahme inhibieren. **Trimipramin**, das die Monoamin-Wiederaufnahme nur schwach hemmt, blockiert als einziges Antidepressivum den D₂-Rezeptor und ist dementsprechend bei psychotisch affektiven Störungen wirksam. **Clomipramin** ist ein starker Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, sein aktiver Metabolit ein Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer. Clomipramin wirkt nur gering sedierend. Nortriptylin verursacht die geringste bzw. keine sedierende Wirkung (Amitriptylin, Amitriptylinoxid, Doxepin, Trimipramin > Imipramin > Clomipramin > Nortriptylin).

Kinetik. Tricyclische Antidepressiva werden rasch und gut resorbiert. Ein hoher First-Pass-Effekt erniedrigt jedoch oft die Bioverfügbarkeit. Als Biotransformationsreaktionen wurden u. a. N-Demethylierungen, N-Oxida-

Tab.10.2 Tricyclische Antidepressiva

Strukturformel		Handelspräparat
INN	HWZ	Tagesdosis ¹
Dihydrodibenzazepin-Derivate		
		
		Imipramin-neurax-pharm [®]
Imipramin	12 h	50–150 (–300) mg
		z. B. Stangyl [®]
Trimipramin	24 h	100–400 mg, initial 25–50 mg
Substituierte Dihydrodibenzazepin-Derivate		
		
		z. B. Anafranil [®]
Clomipramin ²	20 h ³	100–150 (–250) mg, initial 50–75 mg
Dihydrodibenzocycloheptadien-Derivate		
		
		z. B. Syneudon [®]
Amitriptylin ⁴	25 h	50–150 mg, initial 50 mg
		außer Handel
Amitriptylinoxid ⁵	1,5 h	90–150 (–300) mg, initial 60 mg

Strukturformel		Handelspräparat
INN	HWZ	Tagesdosis ¹
		außer Handel
Nortriptylin	27 h	75–150 mg ⁶ , initial 30–40 mg
Dibenzoxepin-Derivate		
		
		z. B. Aponal [®]
Doxepin	17 h ⁷	50–150 (–300) mg, initial 50 mg

¹ stationäre Dosierungen in Klammern² bei chronischen Schmerzzuständen 25–150 mg/Tag³ HWZ des aktiven Metaboliten Desmethylclomipramin 36 h⁴ bei neuropathischen Schmerzen 25–75 mg/Tag (initial 10–25 mg/Tag)⁵ Prodrug von Amitriptylin⁶ Überwachung der Nortriptylin-Plasmawerte bei Dosen über 100 mg/Tag⁷ HWZ des aktiven Metaboliten Desmethyldoxepin 51 h

tionen, Ring- und Seitenkettenhydroxylierungen sowie Konjugationen mit Glucuronsäure gefunden. Die Phase-I-Reaktionen werden mit Ausnahme von Nortriptylin, das nur über CYP2D6 metabolisiert wird, bei allen tricyclischen Antidepressiva maßgeblich über CYP2D6 und CYP2C19, meist unter Beteiligung noch weiterer CYP-Enzyme (z. B. CYP1A2) vermittelt. Bei einer Reihe tricyclischer Antidepressiva (z. B. Amitriptylin, Clomipramin, Doxepin) entstehen aktive Metaboliten, sodass die Halbwertszeit der Muttersubstanz (Tab. 10.2) nicht unbedingt mit der Wirkdauer korreliert.

Indikationen. Alle tricyclischen Antidepressiva sind zur Therapie der Depression zugelassen. Amitriptylin, der Vertreter mit dem breitesten Indikationsspektrum, ist, wie auch Imipramin und Clomipramin, zusätzlich bei Enuresis nocturna und darüber hinaus (in geringerer Dosierung) auch bei neuropathischen Schmerzen (Kap. 15.7) sowie zur prophylaktischen Behandlung von chronischen Spannungskopfschmerzen und Migräne (Kap. 16.3) indiziert.

Trimipramin und Doxepin kommen vor allem bei Depressionen mit Schlafstörungen, Angst und innerer Unruhe zur Anwendung, Doxepin zusätzlich bei leicht-

ten Entzugssymptomen (z. B. bei Alkoholabhängigkeit), Clomipramin auch bei Zwangs- und Panikstörungen sowie bei Kataplexie und Narkolepsie. Nortriptylin ist vor allem bei depressiven Zustandsbildern indiziert, die durch Antriebsverarmung gekennzeichnet sind.

Die Tagesdosen für die antidepressive Indikation sind in [Tab. 10.2](#) angegeben.

Nebenwirkungen. Aufgrund des **Antagonismus an Muscarinrezeptoren** kommt es unter Therapie mit tricyclischen Antidepressiva zu **anticholinergen** Wirkungen. Hierbei können Symptome wie Mundtrockenheit, Akkommodationsstörungen, Mydriasis mit Abflussstörungen des Kammerwassers, Obstipation, Miktionsbeschwerden, Tachykardie sowie zentralnervöse Störungen wie Gedächtnisstörungen, Desorientiertheit, Halluzinationen, motorische Unruhe und epileptische Anfälle auftreten.

Infolge eines **Antagonismus an α_1 -Rezeptoren** können eine Reihe **sympatholytischer** Wirkungen auftreten, zu denen orthostatische Hypotonie, Reflextachykardie, Schwindel, erhöhtes Sturzrisiko und verstopfte Nase gehören. Dabei erfährt die orthostatische Reaktion eine Verstärkung durch eine Aktivierung zentraler α_2 -Rezeptoren im Hirnstamm ([►Kap. 24.3.1](#)), die durch das (infolge Wiederaufnahmehemmung) in erhöhten Konzentrationen vorliegende Noradrenalin vermittelt wird.

Tricyclische Antidepressiva führen zu einer chinidinartigen (Klasse-IA-Antiarrhythmika-ähnlichen) **Natriumkanalblockade** ([►Kap. 35.2.1](#)). Auf diese Weise können Überleitungsstörungen entstehen. Bei Überdosierung kann es zu gefährlichen, u. U. sogar zum Tod führenden Herzrhythmusstörungen (einschließlich **Torsades de pointes**) kommen. Bei kardialer Vorschädigung ist daher besondere Vorsicht geboten.

Ein **Antagonismus an zentralen H_1 -Rezeptoren** erklärt die teilweise auch therapeutisch genutzte sedativ-hypnotische und psychomotorisch-dämpfende Wirkung, auf der anderen Seite aber auch die appetitsteigernde und zur Gewichtszunahme führende Nebenwirkung. Bei der letztgenannten Wirkung scheint zusätzlich auch eine **Blockade zentraler 5-HT_{2C}-Rezeptoren** beteiligt zu sein.

Weitere Nebenwirkungen sind Leberfunktionsstörungen (Transaminasenanstieg, Cholestase), Störungen der Sexualfunktion (Ejakulationsverzögerungen, fehlender Orgasmus) sowie allergische Reaktionen.

Interaktionen. Pharmakokinetische Interaktionen treten vor allem bei gleichzeitiger Gabe von CYP2D6-Inhibitoren (z. B. Bupropion) auf. Dabei können die Plasmaspiegel des tricyclischen Antidepressivums ggf. bis in den toxischen Bereich ansteigen. Bei Amitriptylin, Clomipramin und Imipramin führt auch eine CYP1A2-Hemmung zu einem Plasmaspiegelanstieg.

Die gleichzeitige Gabe von tricyclischen Antidepressiva verstärkt die Wirkung von Alkohol, anticholinerg wirkenden Arzneistoffen oder Sympathomimetika, die Effekte von Antisymphotonika werden dagegen durch tricyclische Antidepressiva abgeschwächt. Arzneistoffe, die das QT-Intervall verlängern bzw. zu Hypokaliämie führen, erhöhen das Risiko für Torsades de pointes, serotonerge Arzneistoffe das Risiko für ein Serotonin-syndrom ([►Kap. 5.1.3](#)).

Kontraindikationen. Eine gleichzeitige Behandlung mit Monoaminoxidasehemmern ist wegen der Gefahr der Auslösung eines Serotoninsyndroms kontraindiziert, das Risiko ist für Clomipramin besonders groß. Weitere Kontraindikationen sind akute Delirien, Alkohol- und Schlafmittelvergiftungen sowie – wegen der ausgeprägten anticholinergen Wirkungskomponente – Glaukom und Harnentleerungsstörungen. Vorsicht ist außerdem geboten bei Patienten mit langem angeborenem QT-Intervall sowie bei gleichzeitiger Anwendung QT-Intervall-verlängernder Arzneistoffe.

Vergiftungen. Tricyclische Antidepressiva besitzen eine geringe therapeutische Breite und somit eine **geringe Überdosierungssicherheit**. Vergiftungen mit tricyclischen Antidepressiva äußern sich in bedrohlichen kardiovaskulären Symptomen (starkem Blutdruckabfall, Tachykardie, Herzrhythmusstörungen) sowie Hyperthermie, Delirien und Krämpfen. In schweren Fällen kann es zu Herz- und Atemstillstand kommen. Das Vergiftungsbild entspricht weitgehend dem einer **Atropinvergiftung** ([►Kap. 26.1.1](#)). Als Antidot wird unter intensivmedizinischer Überwachung zur Erhöhung der Acetylcholin-Konzentration im Organismus der Cholinesterasehemmer **Physostigminsalicylat** ([►Kap. 25.2.1](#)) in einer Dosierung von 1–2 mg i. v. unter EKG-Kontrolle appliziert (Wiederholungsdosen nach Bedarf im Abstand von etwa einer Stunde). Zusätzlich können zur Behandlung der Tachykardie bzw. der Rhythmusstörungen **β -Adrenozeptor-Antagonisten** und zur Aufhebung der Krämpfe **Benzodiazepine**, z. B. Diazepam, gegeben werden.

10.4.2 Tetracyclische Antidepressiva

In die Gruppe der nichtselektiven Monoamin-Wiederaufnahmehemmer lässt sich auch das **tetracyclische** Antidepressivum **Maprotilin** (z. B. Maprotilin-neuraxpharm[®]) einordnen ([◉Abb. 10.3](#)).

Das Wirkprofil von Maprotilin ist dem der tricyclischen Antidepressiva ähnlich, allerdings hemmt es vorwiegend die Wiederaufnahme von Noradrenalin. Die ausgeprägte H_1 -antagonistische Wirkung erklärt die sedierende Wirkung.

Maprotilin wird langsam, aber vollständig absorbiert (Bioverfügbarkeit 100 %). Der via CYP2D6 und

CYP1A2 gebildete Desmethyl-Metabolit und das daraus gebildete Maprotilin-*N*-oxid sind pharmakologisch aktiv. Die Halbwertszeit beträgt etwa 50 Stunden.

Der für die Behandlung depressiver Erkrankungen zugelassene Arzneistoff wird in einer Anfangsdosis von 25–75 mg pro Tag verabreicht. Danach ist eine schrittweise Steigerung der Tagesdosis auf bis zu 150 mg möglich.

Anticholinerge Nebenwirkungen (z. B. Mundtrockenheit, Obstipation) treten häufig, dosisabhängige Krampfanfälle gelegentlich auf. Auch eine QT-Intervallverlängerung ist möglich.

Die pharmakodynamischen Interaktionen und die Kontraindikationen entsprechen denen der tricyclischen Antidepressiva.

10.5 Selektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer

Selektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer blockieren primär die Wiederaufnahme von Serotonin, Noradrenalin und/oder Dopamin. Eine relevante Hemmung von Neurotransmitterrezeptoren findet dagegen nicht statt. Die antidepressive Wirksamkeit ist weitgehend gleich. Die einzelnen Vertreter weisen keine sedierende Wirkkomponente auf, sondern wirken eher aktivierend.

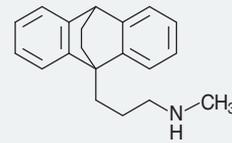
Selektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer sind zur Behandlung akuter depressiver Erkrankungen/Episoden und deren Rezidivprophylaxe indiziert. Weiterhin werden sie bei Angststörungen, Zwangsstörungen und posttraumatischen Belastungsstörungen eingesetzt. Duloxetine ist darüber hinaus bei neuropathischen Schmerzen zugelassen (►Kap. 15.7), Bupropion zur Raucherentwöhnung (►Kap. 91.2.2).

10.5.1 Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)

Selektiv die Wiederaufnahme von Serotonin hemmende Wirkstoffe (SSRI = selective serotonin reuptake inhibitors) zählen zu den am häufigsten verordneten Antidepressiva. Zu dieser Gruppe (►Tab. 10.3) gehören:

- Citalopram und sein (S)-Enantiomer Escitalopram,
- Fluoxetine,
- Fluvoxamin,
- Paroxetin und
- Sertralin.

Ihr Wirkspektrum ist sehr ähnlich, alle Substanzen weisen keine sedierende Wirkkomponente auf, sondern wirken eher aktivierend.



Maprotilin

Abb. 10.3 Strukturformel: Maprotilin

Kinetik. SSRI werden rasch und gut resorbiert und unter Beteiligung von CYP-Enzymen umfangreich (zu teilweise aktiven Metaboliten) biotransformiert. CYP2C19 ist das maßgebliche Enzym bei der Metabolisierung von Citalopram, Escitalopram, Fluoxetine und Sertralin, CYP2D6 hat eine wichtige Funktion bei der Metabolisierung von Paroxetin, Fluvoxamin und Fluoxetine, weitere CYP-Enzyme sind in geringerem Umfang beteiligt. Die Halbwertszeiten sind in ►Tab. 10.3 angegeben.

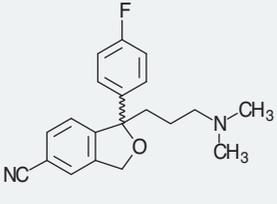
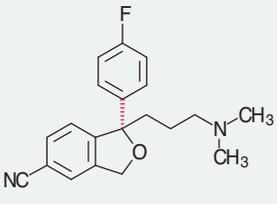
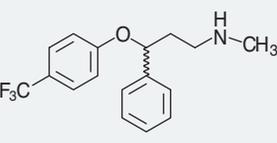
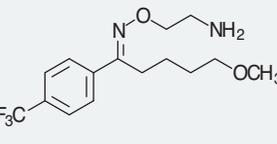
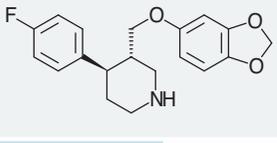
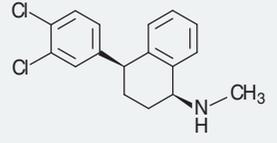
Fluoxetine und sein aktiver Metabolit Norfluoxetine haben die längste Halbwertszeit (bis 16 Tage) unter den SSRI. Entsprechend erreicht Fluoxetine einen Steady State erst nach einigen Wochen und verbleibt nach Absetzen noch 5–6 Wochen als wirksame Substanz im Organismus (Kontraindikationen).

SSRI sind substanzabhängig **starke Inhibitoren von CYP-Enzymen** (CYP2D6: Fluoxetine, Paroxetin; CYP1A2: Fluvoxamin; CYP2C19: Fluvoxamin). Da der Metabolismus von SSRI durch CYP-Enzyme erfolgt, blockieren die genannten SSRI auch ihren eigenen Abbau (Autoinhibition).

Indikationen. Zusätzlich zur antidepressiven Wirkung vermitteln SSRI auch anxiolytische und antriebssteigernde Effekte. Außer zur Behandlung depressiver Erkrankungen sind sie bei Zwangsstörungen, Panikstörungen (außer Fluoxetine, Fluvoxamin), einige SSRI auch bei sozialer Phobie (Escitalopram, Paroxetin, Sertralin), generalisierter Angststörung (Escitalopram, Paroxetin) und posttraumatischer Belastungsstörung (Paroxetin, Sertralin) zugelassen. Fluoxetine ist außerdem bei Bulimie als Ergänzung zu einer Psychotherapie zur Reduktion von Essattacken und selbstinduziertem Erbrechen angezeigt.

Dosierung. Die therapeutisch eingesetzten Tagesdosen sind in ►Tab. 10.3 angegeben. Bei Beendigung der Therapie ist eine schrittweise Dosisreduktion über 1–2 Wochen erforderlich, um Absetzsymptome (z. B. Schwindel, Schlafstörungen, Parästhesien) zu vermeiden.

■ Tab.10.3 Selektive Serotonin-
Wiederaufnahmehemmer

Strukturformel		Handelspräparat
INN	HWZ	Tagesdosis
		z. B. Cipramil® 20–40 mg, initial 10–20 mg
Citalopram	36 h	
		z. B. CipraleX® 10–20 mg, initial 5–10 mg
Escitalopram	30 h	
		z. B. Fluoxetin AbZ 20–60 mg, initial 20 mg
Fluoxetin	4–6 Tage ¹	
		z. B. Fevarin® 100–300 mg, initial 50–100 mg
Fluvoxamin	13–15 h	
		z. B. Seroxat® 20–50 mg, initial 20 mg
Paroxetin	24 h	
		z. B. Zoloff® 50–200 mg, initial 25–50 mg
Sertralin	26 h	

¹ HWZ des aktiven Metaboliten Norfluoxetin bis 16 Tage

Nebenwirkungen. Als **zentralnervöse** Nebenwirkungen werden Schlafstörungen, Schwindel, Tremor, Schwitzen und (selten) manische Reaktionen beobachtet. Unter SSRI sind bei alleiniger Gabe selten Fälle eines Serotoninsyndroms aufgetreten.

Relativ häufig kommt es zu **gastrointestinalen Störungen** (Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle), die auf eine erhöhte gastrointestinale Motilität infolge Aktivierung der Serotoninrezeptoren 5-HT₃ und 5-HT₄ zurückgeführt werden. Übelkeit und Gewichtsabnahme werden hingegen mit der Aktivierung zentraler 5-HT_{2C}-Rezeptoren in Verbindung gebracht. Das **Risiko für gastrointestinale Blutungen** ist nach Gabe von SSRI ca. 2-fach erhöht. Infolge der Hemmung von Serotonintransportern entsteht in den Thrombozyten ein Serotonindefizit, das eine Thrombozytenaggregationshemmung (► Kap. 37, ◉ Abb. 37.1) bewirkt. Bei kombinierter Gabe mit nichtsteroidalen Antiphlogistika ist das Blutungsrisiko bereits 6-fach erhöht.

Kardiovaskuläre Nebenwirkungen sind im Gegensatz zu tricyclischen Antidepressiva seltener. Allerdings verlängern insbesondere Citalopram und Escitalopram dosisabhängig das **QT-Intervall** (Kontraindikationen).

Unter SSRI kann es dosisabhängig zudem zu sexuellen Funktionsstörungen (verringerte Libido, Ejakulationsstörungen) kommen.

Während der Behandlung mit SSRI wurde sehr selten das Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (mit der Folge einer Hyponatriämie, ► Kap. 56.1.1) berichtet. Bei Paroxetin wurden vereinzelt schwere Leberfunktionsstörungen registriert.

Interaktionen. Pharmakokinetische Interaktionen können infolge der CYP-hemmenden Wirkung von SSRI entstehen. So führen die CYP2D6-Hemmer Fluoxetin und Paroxetin zu einer massiven AUC-Erhöhung von CYP2D6-Substraten (z. B. Metoprolol, tricyclische Antidepressiva, Antipsychotika, Antiarrhythmika). Sie können außerdem die CYP2D6-abhängige Bioaktivierung von Tamoxifen zum aktiven Endoxifen und damit dessen Wirksamkeit reduzieren (► Kap. 73.9.3). Fluvoxamin kann die CYP2C19-abhängige Bioaktivierung und damit die Wirksamkeit von Clopidogrel herabsetzen, außerdem erhöht es die Plasmaspiegel von CYP1A2-Substraten.

Daneben unterliegen die Plasmakonzentrationen der SSRI selbst dem Einfluss CYP-inhibierender bzw. -induzierender Arzneistoffe. Die gleichzeitige Gabe von Citalopram, Escitalopram und Fluoxetin mit CYP2C19-Inhibitoren sowie von Paroxetin, Fluvoxamin und Fluoxetin mit CYP2D6-Inhibitoren sollte vorsichtig erfolgen.

Auf pharmakodynamischer Ebene steht vor allem das Risiko eines **Serotoninsyndroms** (► Kap. 5.1.3) im Fokus, das bei Kombination mit anderen serotonerg

wirkenden Arzneistoffen (z. B. Tramadol, Triptane) erhöht wird. Hinzu kommt ein bei kombinierter Gabe mit nichtsteroidalen Antiphlogistika erhöhtes Blutungsrisiko.

Kontraindikationen. Sämtliche SSRI sind bei gleichzeitiger Gabe von MAO-Hemmern (z. B. auch von Selegilin, Linezolid) kontraindiziert. Außerdem ist ein Sicherheitsabstand von 2 Wochen nach Absetzen eines irreversiblen MAO-Hemmers (Tranylcypromin) und von einem Tag nach Absetzen eines reversiblen MAO-Hemmers erforderlich. Tranylcypromin darf aufgrund der langen Halbwertszeit von Fluoxetin/Norfluoxetin erst 5 Wochen nach Absetzen von Fluoxetin gegeben werden, bei anderen SSRI ist ein Zeitabstand von einer Woche einzuhalten.

Fluvoxamin ist bei gleichzeitiger Gabe der CYP1A2-Substrate Agomelatin, Duloxetin oder Tizanidin kontraindiziert.

Vorsicht ist bei Patienten mit angeborenem Long-QT-Syndrom sowie bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln mit bekannter **QT-Intervall-verlängernder Wirkung** geboten, **Citalopram** und **Escitalopram** sind in diesen Fällen kontraindiziert!

10.5.2 Selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmemermer (SNRI)

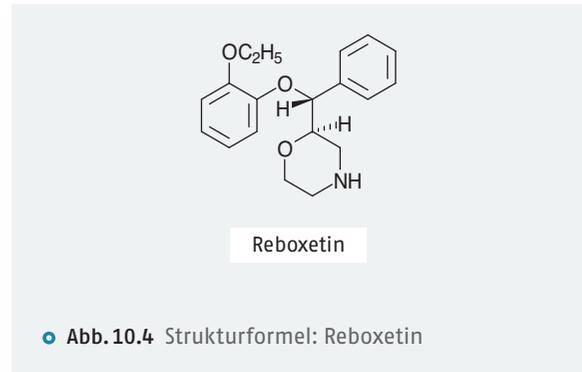
Auch mit Substanzen, die ausschließlich die Noradrenalin-Wiederaufnahme hemmen (SNRI = selective noradrenaline reuptake inhibitors; oft auch als NRI abgekürzt), lässt sich eine antidepressive Wirkung erreichen, die der einer Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Blockade weitgehend entspricht.

Ein solcher selektiver Noradrenalin-Wiederaufnahmemermer ist das Morphin-Derivat **Reboxetin** (Edronax[®], ◉ Abb. 10.4). Es wirkt nicht sedierend, daher wird es zur Behandlung akuter depressiver Erkrankungen vor allem bei gehemmt-depressiven Patienten eingesetzt. Im Vergleich zu SSRI und anderen neuen Antidepressiva erwies sich Reboxetin in einer vergleichenden Metaanalyse als geringer wirksam. Reboxetin ist in Deutschland seit einigen Jahren nicht mehr zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung verordnungsfähig.

Nach oraler Gabe wird Reboxetin rasch und fast vollständig resorbiert. Der Wirkstoff wird insbesondere durch CYP3A4 zu unwirksamen Metaboliten biotransformiert (u. a. O-Desalkylierung, Hydroxylierung). Die Halbwertszeit liegt bei 12–14 Stunden.

Die übliche Dosierung beträgt 4 mg p. o. 2-mal täglich. Die maximale tägliche Dosis von 12 mg sollte nicht überschritten werden.

Als Nebenwirkungen sind Schlaflosigkeit, Schwindel, Mundtrockenheit, Obstipation, vermehrtes Schwitzen,



zen, Tachykardie, Miktionsbeschwerden und Potenzstörungen beschrieben.

Eine gemeinsame Anwendung von Reboxetin mit Monoaminoxidasehemmern sollte vermieden werden. Patienten mit hohem Suizidrisiko sind engmaschig zu überwachen, da dieses insbesondere zu Therapiebeginn ansteigen kann.

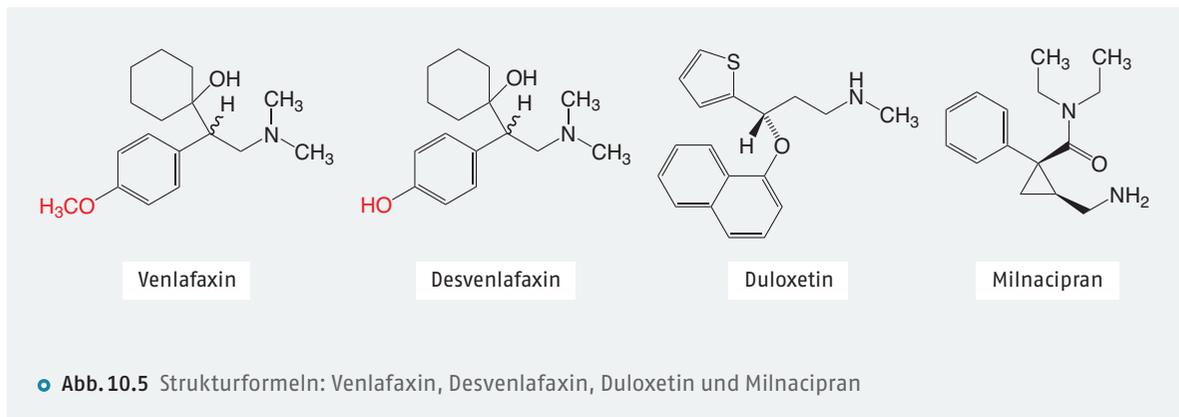
Ein weiterer Vertreter der selektiven Noradrenalin-Wiederaufnahmemermer, **Atomoxetin**, wird bei den zur ADHS-Therapie eingesetzten Wirkstoffen besprochen (► Kap. 14.3.2).

10.5.3 Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmemermer (SSNRI)

Die selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmemermer (SSNRI = selective serotonin/noradrenaline reuptake inhibitors; teilweise auch als SNRI abgekürzt) hemmen wie die tricyclischen Antidepressiva die Wiederaufnahme von Serotonin und Noradrenalin, zeigen aber keine relevante Affinität zu adrenergen, cholinergen oder histaminergen Rezeptoren. Sie besitzen eine antidepressive und antriebssteigernde Wirkung, sie wirken nicht sedierend. Zu den SSNRI (◉ Abb. 10.5) gehören:

- **Venlafaxin** (z. B. Trevilor[®] retard) und sein aktiver Metabolit **Desvenlafaxin** (Desveneurax[®]),
- **Duloxetin** (z. B. CYMBALTA[®]) und
- **Milnacipran** (z. B. MILNaneuraX[®]).

Kinetik. Alle 4 Arzneistoffe werden gut resorbiert, die Bioverfügbarkeit von Venlafaxin beträgt 45 %, von Desvenlafaxin 80 %, von Duloxetin durchschnittlich 50 % (mit großer interindividueller Variabilität) und von Milnacipran 85 %. Venlafaxin und Duloxetin werden oxidativ metabolisiert. Im Falle von Venlafaxin entsteht via CYP2D6 der aktive Metabolit O-Desmethyl-Venlafaxin (Desvenlafaxin). Desvenlafaxin wird oxidativ über CYP3A4 biotransformiert und glucuronidiert. Duloxetin wird mittels CYP1A2 und CYP2D6 oxidiert und anschließend konjugiert, die Metaboliten sind pharma-



kologisch inaktiv. Bei Milnacipran beschränkt sich der Metabolismus im Wesentlichen auf eine Glucuronidierung. Die Halbwertszeit von Venlafaxin liegt bei 5 Stunden, die von Desvenlafaxin bei 11 Stunden. Duloxetine wird mit einer Halbwertszeit von 8–17 Stunden eliminiert, Milnacipran hat eine Halbwertszeit von 8 Stunden.

Indikationen. Alle SSNRI sind zur Behandlung einer Major-Depression indiziert. Venlafaxin und Duloxetine sind darüber hinaus zur Therapie von Angststörungen zugelassen, Venlafaxin ist zusätzlich auch bei Panikstörungen, Duloxetine zur Therapie von Schmerzen bei diabetischer Polyneuropathie indiziert.

Dosierung. Die initiale Tagesdosis von Venlafaxin beträgt 75 mg, die maximale Tagesdosis liegt bei 375 mg. Retardiertes Venlafaxin kann 1-mal täglich gegeben werden, bei nichtretardiertem Venlafaxin ist die Tagesdosis auf 2–3 Einzeldosen aufzuteilen. Die Therapie einer Panikstörung wird mit 37,5 mg begonnen und dann auf 75 mg erhöht.

Desvenlafaxin wird in einer Dosis von 1-mal täglich 50 mg eingenommen. Bei nicht ausreichendem Ansprechen kann in Intervallen eine Dosiserhöhung auf bis zu 200 mg täglich vorgenommen werden.

Die bei einer Therapie mit Duloxetine empfohlenen Startdosen liegen bei 60 mg (depressive Erkrankungen, Schmerzen) bzw. 30 mg (generalisierte Angststörung), die maximale Tagesdosis beträgt 120 mg. Raucher benötigen infolge einer CYP1A2-Induktion (► Kap. 1.5.3) meist höhere Dosen.

Bei Milnacipran liegt die Dosisempfehlung bei 100 mg täglich.

Soll die Therapie beendet werden, ist, wie bei den SSRI, ein stufenweises Ausschleichen günstig, um Absetzsymptome zu vermeiden.

Nebenwirkungen. Als Nebenwirkungen wurden unter anderem Schlaflosigkeit, Agitiertheit, Palpitationen,

Blutdruckanstieg, Ejakulations- und Erektionsstörungen, Miktionsstörungen, Obstipation, Übelkeit, Erbrechen, Appetitminderung, Mundtrockenheit und Hyperhidrose beschrieben.

Interaktionen. Bei allen 4 Vertretern steigt bei Kombination mit serotonergen Arzneistoffen das Risiko eines Serotoninsyndroms. Da für Venlafaxin Fälle von QT-Intervall-Verlängerung beschrieben wurden, sollte hier die gleichzeitige Einnahme von Arzneistoffen mit verlängernder Wirkung auf das QT-Intervall vermieden werden. Im Falle von Duloxetine können pharmakokinetische Interaktionen mit CYP1A2-Inhibitoren auftreten. Im Hinblick auf die durch Duloxetine ausgelöste moderate CYP2D6-Hemmung ist bei der gleichzeitigen Anwendung vorwiegend über CYP2D6 metabolisierter Arzneistoffe (z. B. Risperidon, Amitriptylin, Imipramin, Metoprolol) Vorsicht geboten.

Kontraindikationen. Bei allen 4 Arzneistoffen ist eine gleichzeitige Behandlung mit irreversiblen MAO-Hemmern kontraindiziert. Wie bei den SSRI kann auch eine Therapie mit SSNRI erst 2 Wochen nach Absetzen eines irreversiblen MAO-Hemmers begonnen werden.

Für Duloxetine stellen die gleichzeitige Behandlung mit den starken CYP1A2-Inhibitoren Fluvoxamin, Ciprofloxacin oder Enoxacin, schwere Nierenfunktionseinschränkung und unkontrollierter Bluthochdruck weitere Gegenanzeigen dar. Auch Milnacipran ist bei unkontrollierter Hypertonie und außerdem bei schwerer koronarer Herzkrankheit kontraindiziert.

10.5.4 Selektive Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer (SNDR)

Bupropion (○ Abb. 10.6), früher als **Amfebutamon** bezeichnet, wird in die Gruppe der selektiven Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer eingestuft.

Die Substanz zeigt strukturelle Verwandtschaft mit den Amphetaminen (► Kap. 14.1.2).

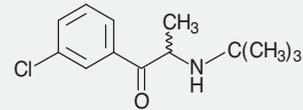
Bupropion unterliegt einer extensiven Metabolisierung. Dabei entstehen aktive Metaboliten via CYP2B6 (Hydroxybupropion, Halbwertszeit ca. 20 Stunden) sowie CYP-unabhängig via Carbonylreduktase (Threo-hydro- und Erythrohydrobupropion, Halbwertszeiten von 37 bzw. 33 Stunden). Die Halbwertszeit von Bupropion selbst beträgt ca. 20 Stunden.

Bupropion (z. B. Elontril®) ist in einer Dosierung von 150 mg (max. 300 mg) täglich zur Behandlung von Episoden einer Major-Depression angezeigt. Darüber hinaus ist Bupropion indiziert zur Raucherentwöhnung (► Kap. 91.2.2) und in Kombination mit Naltrexon zur Gewichtsabnahme (► Kap. 51.6.2).

Zu den häufigen Nebenwirkungen zählen Schlaflosigkeit, Agitiertheit, Angst, Kopfschmerzen, Schwindel, erhöhter Blutdruck, Mundtrockenheit und gastrointestinale Beschwerden, zu den schwerwiegenden (dosisabhängige) Krampfanfälle.

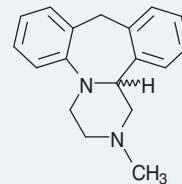
Bupropion und seine aktiven Metaboliten sind starke CYP2D6-Inhibitoren. Von daher ist eine Bupropiongabe u. a. während einer Behandlung mit Tamoxifen zu vermeiden, da CYP2D6 die Bildung von Endoxifen, dem aktiven Metaboliten von Tamoxifen, vermittelt (► Kap. 73.9.3).

Bupropion ist kontraindiziert bei Patienten, die an Krampfanfällen leiden. Weitere Kontraindikationen sind u. a. Bulimie oder Anorexia nervosa, schwere Leberzirrhose und die gleichzeitige Anwendung von MAO-Hemmern.

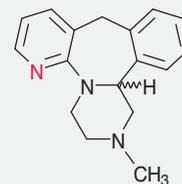


Bupropion

◉ Abb. 10.6 Strukturformel: Bupropion



Mianserin



Mirtazapin

◉ Abb. 10.7 Strukturformeln: Mianserin und Mirtazapin

10.6 Noradrenerge und spezifisch serotonerge Antagonisten (NaSSA)

Zu dieser Gruppe gehören die **tetracyclischen** Antidepressiva:

- **Mirtazapin** (z. B. Remergil SolTab®) und
- **Mianserin** (z. B. Mianserin-neuraxpharm®),

die im Gegensatz zum ebenfalls tetracyclischen Antidepressivum Maprotilin die Wiederaufnahme von Monoaminen nicht wesentlich beeinflussen. Die Bezeichnung des Wirktyps wurde zunächst für Mirtazapin eingeführt, das ähnlich wirkende Mianserin wird inzwischen auch der Gruppe zugeordnet.

Mirtazapin, das zu den am häufigsten verordneten Antidepressiva zählt, und **Mianserin** (◉ Abb. 10.7) haben einen ähnlichen Wirkungsmechanismus. Sie wirken durch Blockade präsynaptischer α_2 -Adrenozeptoren und dadurch bedingter verstärkter Noradrenalin- und Serotoninfreisetzung. (Präsynaptische α_2 -Rezeptoren sind sowohl auf noradrenergen Neuronen als Autorezeptoren wie auch auf serotonergen Neuronen als Heterorezeptoren

lokalisiert.) Außerdem sind sie Antagonisten an 5-HT₂-, 5-HT₃- und H₁-Rezeptoren. Durch die 5-HT₂- und 5-HT₃-Rezeptor-Blockade werden durch das verstärkt freigesetzte Serotonin vor allem 5-HT_{1A}-Rezeptoren aktiviert, die mit der Vermittlung antidepressiver und anxiolytischer Effekte in Verbindung gebracht werden. Im Ergebnis dieser Eigenschaften kommt es zu einer erhöhten noradrenergen Aktivität zusammen mit einer spezifisch erhöhten serotonergen Aktivität. Die Substanzen wirken stimmungsaufhellend und sedierend. Dabei scheint bei Mirtazapin die für diesen Arzneistoff belegte ausgeprägte Hemmung von H₁-Rezeptoren an der sedierenden Wirkung beteiligt zu sein.

Mirtazapin und Mianserin werden nach oraler Gabe schnell und gut resorbiert. Die Metabolisierung von Mirtazapin erfolgt unter Beteiligung von CYP2D6, CYP1A2 und CYP3A4. Der durch CYP3A4 gebildete N-Demethyl-Metabolit ist pharmakologisch aktiv. Mianserin wird über CYP2D6 und CYP2A1 metabolisiert. Die Halbwertszeit von Mirtazapin liegt bei 20–40 Stunden, die von Mianserin bei 20–60 Stunden.

Lokalanästhetika

Bearbeitet von Gerd Geißlinger

Lokalanästhetika heben reversibel und örtlich begrenzt die Erregbarkeit der schmerzvermittelnden sensiblen Endorgane und das Leitungsvermögen der sensiblen Nervenfasern auf. Als Folge davon wird die Schmerzempfindung ohne Beeinträchtigung des Bewusstseins vorübergehend ausgeschaltet.

17.1 Allgemeines zu Lokalanästhetika

Die Wirkung der Lokalanästhetika auf die sensorischen Nervenendigungen ist nicht spezifisch. Sie kann prinzipiell an allen Geweben (z. B. periphere Nerven, Herz, ZNS), die spannungsabhängige Natriumkanäle exprimieren, auftreten und ist konzentrationsabhängig. Dass z. B. die motorischen Funktionen bei den für Lokalanästhetika üblichen Dosierungen erst relativ spät ausfallen, beruht vor allem darauf, dass die motorischen Nervenfasern einen größeren Durchmesser als die für die „Schmerzleitung“ wichtigen sensorischen Nervenfasern besitzen. Da die Wirksamkeit der Lokalanästhetika mit der Zunahme des Faserdurchmessers abnimmt, werden zuerst die dünnen „schmerzleitenden“ C- und A δ -Fasern und die präganglionären B-Fasern blockiert. Erst bei höherer Dosierung wird auch die Übertragung von Berührung und Druck (A β) und schließlich die Motorik (A α) beeinträchtigt, sodass die Empfindungen mit steigender Konzentration in der folgenden Reihenfolge gehemmt werden: Schmerz – Temperaturempfinden – Berührung – Druck (Abb. 17.1).

Da sensible nozizeptive Nervenendigungen Natriumkanäle vom Typ Na $_v$ 1.8/1.9 (Kap. 15.1.2, Abb. 15.3), die bisher in keinem anderen Gewebe nachweisbar waren, exprimieren, besteht die Hoffnung, dass selektive Na $_v$ -1.8-Kanal-Inhibitoren nebenwirkungsärmere Lokalanästhetika sind. Mit **Suzetrigin** (JournavxTM) ist bereits ein erster, oral applizierbarer, selektiver Na $_v$ -1.8-Kanal-Inhibitor in den USA, allerdings noch nicht in Europa, zugelassen worden.

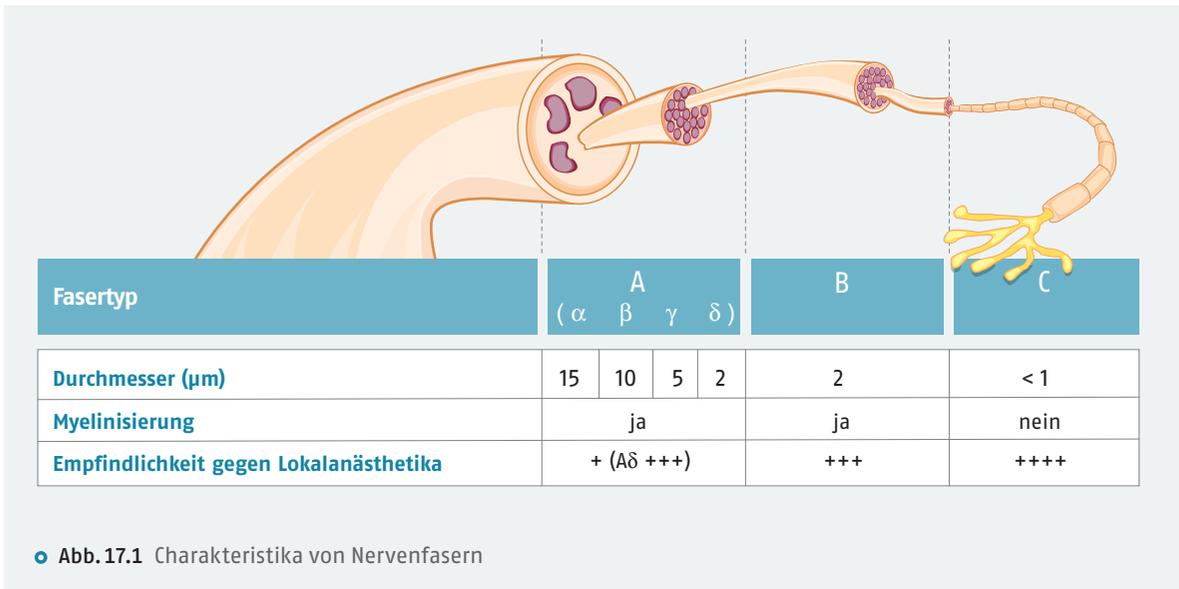
Struktur-Wirkungs-Beziehungen. Die Beziehung zwischen der chemischen Struktur und der pharmakologischen Wirkung von Lokalanästhetika wurde intensiv untersucht. Nach Löfgren, dem Entdecker der Lokalanästhetika vom Anilid-Typ, können die wichtigsten Lokalanästhetika auf eine in Abb. 17.2 dargestellte Grundstruktur zurückgeführt werden. Fasst man das Löfgren'sche Schema noch allgemeiner:

lipophiler Rest – Zwischenkette – hydrophiler Rest, dann lassen sich auch N-freie Lokalanästhetika, z. B. das Oberflächenanästhetikum **Laurocrogol 400** (alte Bezeichnung: Polidocanol; z. B. Anaesthesulf[®]), C₁₂H₂₅-O-(CH₂-CH₂-O)₈₋₉-CH₂-CH₂-OH, einordnen.

Der hydrophile Rest ist fast immer eine sekundäre oder tertiäre Aminogruppe. Die Zwischenkette, die sehr verschieden sein kann, enthält in der Regel Atomgruppierungen mit polarem Charakter (Ester- oder Amidgruppen). Der lipophile Rest ist meist aromatischer Natur.

Obwohl sich dieses Schema für die Entwicklung von klinisch brauchbaren Lokalanästhetika als sehr nützlich erwiesen hat, darf es doch nicht darüber hinwegtäuschen, dass eine lokalanästhetische Wirkung nicht an eine spezifische chemische Konstitution gebunden ist. Zahlreiche nicht in das Schema passende Pharmaka, z. B. das Alkaloid **Yohimbin** oder das Expektorans **Ambroxol**, besitzen ebenfalls einen lokalanästhetischen Effekt. Andererseits gibt es Substanzen, die sich in das Schema einordnen lassen und trotzdem nicht lokalanästhetisch wirken. Von besonderer Bedeutung sind die physikochemischen Eigenschaften der Lokalanästhetika, die für die Bindung an Membranproteine oder -lipide entscheidend sind.

Wirkungsmechanismus. Lokalanästhetika blockieren reversibel spannungsabhängige Natriumkanäle und verhindern so den für eine Depolarisation wichtigen schnellen Na⁺-Einstrom und damit die Fortleitung von Nervenimpulsen (Abb. 17.3). In supratherapeutischen Konzentrationen können Lokalanästhetika auch andere Ionenkanäle, z. B. Kaliumkanäle, blockieren. Die Wir-

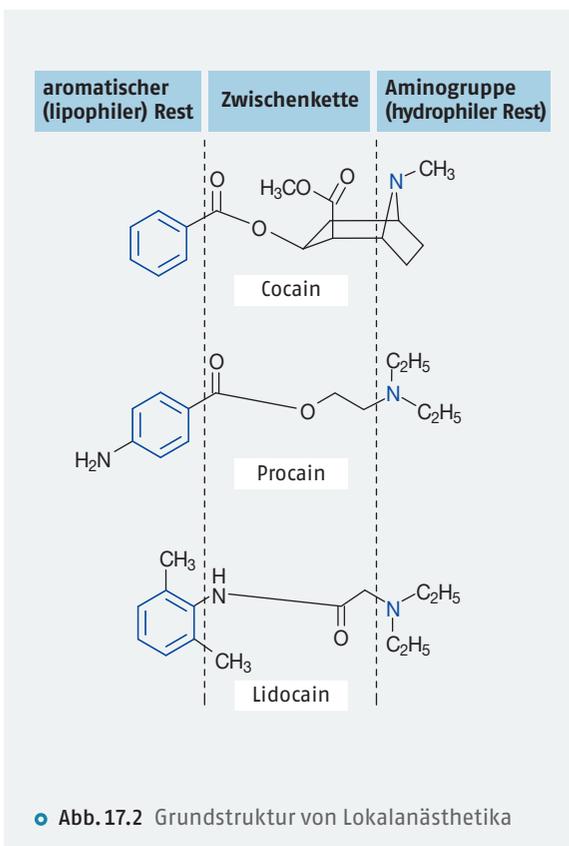


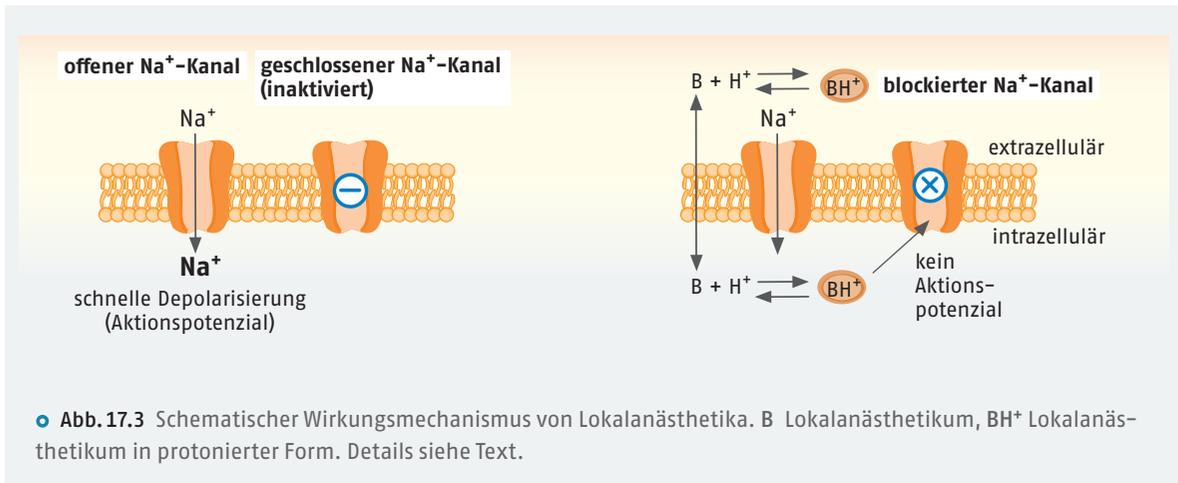
kung am Natriumkanal selbst kommt der protonierten Form zu. Damit die Lokalanästhetika den Natriumkanal blockieren können, müssen sie jedoch zunächst in ihrer nicht protonierten (lipidlöslichen) Form durch die Zellmembran des Axons diffundieren. Aus diesem Grund kommt den physikochemischen Eigenschaften der Lokalanästhetika eine besondere Bedeutung zu.

Natriumkanäle sind heterotrimere Proteine, die aus einer α -, einer β_1 - und einer β_2 -Untereinheit bestehen. Die Bindungsstelle am Natriumkanal kann von Lokalanästhetika nur von der intrazellulären Seite erreicht werden. Sind genügend Natriumkanäle blockiert, wird die Depolarisationsschwelle nicht mehr erreicht und die Erregung nicht mehr weitergeleitet, da eine Erregung nur dann fortgeleitet wird, wenn durch einen plötzlichen Anstieg der Natriumpermeabilität das Membranruhepotenzial zusammenbricht.

Die wichtigsten derzeit verwendeten Lokalanästhetika enthalten eine aliphatische oder alicyclische tertiäre (oder sekundäre) Aminogruppe. Dadurch liegt in wässriger Lösung ein Gleichgewicht zwischen protonierter hydrophiler und nicht protonierter lipophiler Form vor. Die Lage des Gleichgewichts, das außer vom pK_a -Wert des Lokalanästhetikums vom pH-Wert des Milieus abhängt, ist für das Penetrationsvermögen der Lokalanästhetika von großer Bedeutung. Die pK_a -Werte der Verbindungen liegen zwischen 7,6 und 9. Entsprechend der Henderson-Hasselbalch-Gleichung liegen bei pH 7,4 somit in Abhängigkeit vom pK_a -Wert nur ca. 3–20 % in der nicht protonierten lipidlöslichen Form vor, die durch die Axonmembran diffundieren kann.

Entzündetes Gewebe weist einen niedrigeren pH-Wert als normales Gewebe auf, da es wegen des durch die Ödembildung größeren Diffusionswegs zum Sauerstoffmangel kommt, wodurch die anaerobe Glykolyse und damit die Bildung von Milchsäure zunehmen (lokale Lactatazidose). Lokalanästhetika sind im **entzündeten Gewebe** (z.B. bei entzündlichen Zahnschmerzen) weniger wirksam, weil das Gleichgewicht zwischen der protonierten und nicht protonierten Form zur Seite des protonierten Anteils verschoben ist und dadurch das Penetrationsvermögen sinkt.





Anwendungsarten. Nach der Art der Applikation des Lokalanästhetikums unterscheidet man zwischen:

- Oberflächen-,
- Infiltrations- und
- Leitungsanästhesie sowie
- intravenöse Regionalanästhesie im Bereich der Extremitäten.

Bei der **Oberflächenanästhesie** wird das Lokalanästhetikum auf die Haut, Schleimhäute oder Wundflächen gebracht und diffundiert von dort zu den sensiblen Endorganen und den terminalen Nervenverzweigungen.

Bei der **Infiltrationsanästhesie** wird das Lokalanästhetikum in das Gewebe injiziert bzw. das Gewebe mit diesem durchtränkt. Dadurch werden neben den sensiblen Endorganen auch kleinere Nervenstämmen blockiert.

Bei der **Leitungsanästhesie** umspritzt man gezielt bestimmte Nerven und unterbricht an diesen Stellen die Erregungsleitung. Sonderformen der Leitungsanästhesie sind die Spinal-, Peridural- und Paravertebralanästhesie.

Da bei versehentlicher intravasaler Injektion eines Lokalanästhetikums schwere Zwischenfälle auftreten können, erscheint die **intravenöse Regionalanästhesie** zunächst wenig einleuchtend. Vor Injektion des Lokalanästhetikums wird hier jedoch durch Insufflation der Blutdruckmanschette ca. 100 mmHg über dem systolischen Blutdruck die zu betäubende Extremität vom Blutz- und -abfluss unterbunden. Das anschließend injizierte Lokalanästhetikum diffundiert aus den Venen in das umgebende Gewebe und löst dort innerhalb von 10–15 Minuten eine Anästhesie aus. Die Blutleere muss mindestens 20–30 Minuten bestehen bleiben, um den Abstrom größerer, noch nicht ins Gewebe penetrierter Lokalanästhetikamengen zu verhindern. Nach Beendigung der Blutleere klingt der lokalanästhetische Effekt innerhalb weniger Minuten ab.

Vasokonstriktorische Zusätze. Da die meisten Lokalanästhetika gefäßerweiternd wirken, werden sie oft mit vasokonstriktorischen Substanzen kombiniert. Die Vasokonstriktion verzögert den Abtransport des Lokalanästhetikums, erhöht damit die Wirkungsdauer und verringert die Systemtoxizität. Sie führt ferner zu einem schwach durchbluteten Operationsgebiet, in dem ein chirurgischer Eingriff einfacher und gefahrloser vorgenommen werden kann.

Die genannten Vorteile gelten nicht für stark durchblutete Körperregionen, z. B. den Kopf-, Hals-, Urogenital- und Analbereich, wo Lokalanästhetikum und Vasokonstringens rasch und gleichzeitig mit der Folge einer erhöhten Gesamtoxizität resorbiert werden.

Auch bei Operationen an Akren (Fingern, Zehen, Nase, Kinn) darf wegen der Gefahr einer ischämischen Schädigung (Gangrän) kein Vasokonstringens zugesetzt werden.

Als vasokonstriktorisch wirkende Substanzen werden α -Sympathomimetika, vor allem **Adrenalin** und **Noradrenalin** sowie – seltener – Analoga des Hypophysenhinterlappenhormons **Adiuretin** (► Kap. 59.7.1), die kaum noch antidiuretisch aktiv sind, z. B. **Felypressin**, eingesetzt. Als Nebenwirkungen der α -sympathomimetischen Zusätze wurden Angstgefühl, Unruhe, Kopfschmerzen, Blutdruckanstieg und Herzrhythmusstörungen beobachtet. Auch bei der Anwendung von Adiuretin-Analoga kann es zu einer unerwünschten Kreislaufbeeinflussung, außerdem zu Überempfindlichkeitsreaktionen kommen. Vorteilhaft ist bei den Adiuretin-Analoga, dass bei ihnen keine Interaktionen mit Stoffen auftreten, die die Wirkung von Catecholaminen verstärken (z. B. tricyclischen Antidepressiva).

Dosierungsrichtlinien. Die maximalen Einzeldosierungen (z. B. für Lidocain 400 mg bzw. 5 mg/kg KG) sind streng zu beachten, ebenso die Dosierungsvorschriften

für die vasokonstriktorischen Zusätze. Die maximale Einzeldosis für Noradrenalin bzw. Adrenalin beträgt 0,25 mg.

Nebenwirkungen, gefährliche Komplikationen und deren Therapie. Da spannungsabhängige Natriumkanäle nicht nur in Nervenfasern, sondern beispielsweise auch im Herzen oder ZNS exprimiert werden, können Lokalanästhetika in diesen Organen Nebenwirkungen verursachen. Betroffen sind vor allem Organe, in denen die Fortleitung der Erregung (Ausbreitung von Aktionspotenzialen) durch Lokalanästhetika gehemmt werden kann. Schwere, u. U. lebensbedrohliche Komplikationen können auftreten infolge

- eines zu hohen Blutspiegels des Lokalanästhetikums oder des als Vasokonstringens zugesetzten Sympathomimetikums sowie
- allergischer Reaktionen.

Ein zu hoher Blutspiegel als Folge einer versehentlichen intravasalen Injektion, zu schneller Resorption oder einer zu hohen Dosis des Lokalanästhetikums führt zu **zentralnervösen und kardialen Störungen**.

Die **zentralnervösen Vergiftungssymptome** beruhen in der Anfangsphase auf einer Hemmung von Natriumkanälen in inhibitorischen Neuronen, wodurch Erregungssymptome entstehen und später – bei stärkeren Vergiftungen – auf einer Lähmung großer Teile des Zentralnervensystems. In leichteren Fällen treten Unruhe, Rededrang, Erbrechen, Tremor, Angstzustände und Delirien auf, in schweren Fällen sind klonische Krämpfe und Atemlähmung möglich.

Auch **am Herzen** hemmen Lokalanästhetika Natriumkanäle und damit die Erregungsleitung. Negativ inotrope, negativ dromotrope und negativ bathmotrope Wirkungen stehen im Vordergrund. Dadurch kann es zu Bradykardie, evtl. zu atrioventrikulärem Block und als Folge davon zu Herzstillstand und anoxischen Krämpfen kommen. Der Einsatz von Lidocain als Antiarrhythmikum wird in ▶Kap. 35.2.1 beschrieben.

Die wichtigsten therapeutischen Maßnahmen sind die Sauerstoffzufuhr zur Vermeidung einer Hyp- oder Anoxie und bei Herzstillstand die unverzügliche Einleitung der kardiopulmonalen Reanimationsmaßnahmen. Falls diese Maßnahmen nicht innerhalb von 2 Minuten zum Erfolg führen, wird 0,5–1 mg Adrenalin intravenös injiziert. Bei Krämpfen hat sich die intravenöse Injektion von 10–20 mg Diazepam oder 50–100 mg Propofol bewährt.

Bei einer Adrenalinintoxikation kommt es zu intensiver Blässe, kaltem Schweiß, Tachykardie und starker Blutdrucksteigerung, in seltenen Fällen zu Arrhythmie und Kammerflimmern, während bei einer Noradrenalinüberdosierung eher eine Bradykardie auftritt. Die

Therapie richtet sich nach den Symptomen: bei Tachykardie vorsichtige intravenöse Injektion eines Betablockers, bei starkem Blutdruckanstieg Gabe peripher gefäßerweiternder Substanzen, bei Kammerflimmern Defibrillation.

Allergische Reaktionen treten vorwiegend bei Lokalanästhetika vom Estertyp auf. Da Ester-Lokalanästhetika klinisch aber kaum noch eingesetzt werden, hat deren Bedeutung stark abgenommen. Die allergischen Reaktionen können harmlos (z. B. urtikarielles Exanthem) oder schwer sein (Bronchospasmus, anaphylaktischer Schock). Zu ihrer Behandlung gibt man H₁-Antihistaminika und Glucocorticoide, beim anaphylaktischen Schock zusätzlich Adrenalin (0,5–1 mg intravenös).

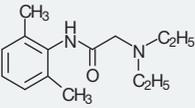
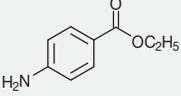
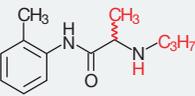
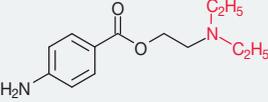
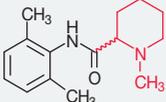
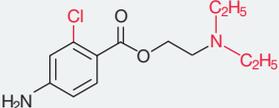
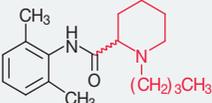
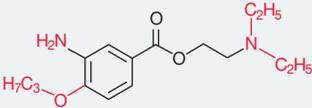
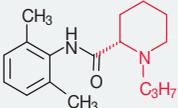
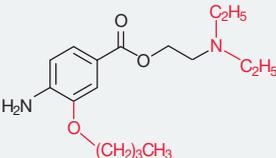
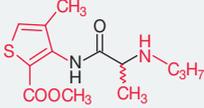
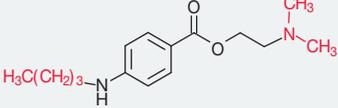
17.1.1 Lokalanästhetika vom Säureamidtyp

Die Lokalanästhetika vom Säureamidtyp stellen wegen ihrer geringen Allergieinzidenz und ihrer guten Verträglichkeit die derzeit wichtigste und am meisten verwendete Lokalanästhetikagruppe dar (■ Tab. 17.1). Im Gegensatz zu den Lokalanästhetika vom Estertyp werden Lokalanästhetika vom Amidtyp nicht primär durch Hydrolasen gespalten, sondern zunächst oxidativ biotransformiert (u. a. Desalkylierung am Stickstoff).

Lidocain ist ein schnell und mittellang wirkendes Lokalanästhetikum. Die als Oberflächen-, Infiltrations- und Leitungsanästhetikum eingesetzte Substanz wird in 0,2–2%igen Zubereitungen appliziert. Hervorzuheben ist, dass auf die Anwendung von Sympathomimetika weitgehend verzichtet werden kann. Lidocain wird in verschiedenen Formulierungen angewendet, z. B. als Injektionslösung (Xylocain®), Rektalsalbe (Posterisan® akut), Halsschmerztablette (Trachilid®), Mundgel (Dynexan Mundgel®) oder als hochdosiertes Pflaster (Versatis®, 700 mg pro Pflaster), letzteres zur Linderung von neuropathischen Schmerzen nach einer Herpeszoster-Infektion. Lidocain ist ferner als Antiarrhythmikum im Handel (▶Kap. 35.2.1).

Analogpräparate sind **Prilocain**, **Mepivacain**, **Bupivacain**, das bevorzugt als Langzeitanästhetikum, z. B. bei chronischen Schmerzzuständen, verwendet wird, und **Articain**. Mepivacain und Bupivacain sind als Racemate im Handel. Da die entsprechenden (R)-Enantiomere eine höhere Toxizität aufweisen als die (S)-Enantiomere, wurde bei Ropivacain das reine (S)-**Ropivacain** in die Therapie eingeführt. Zur Lokalanästhesie auf der Haut (z. B. vor einem kleinen chirurgischen Eingriff an der Hautoberfläche) wurde auch eine Kombination aus (niedrig dosiertem) Lidocain und Prilocain (EMLA®) in Form einer Creme und eines Pflasters zugelassen.

Tab.17.1 Lokalanästhetika

Strukturformel	Handelspräparat	Strukturformel	Handelspräparat
INN	Bevorzugte Verwendung	INN	Bevorzugte Verwendung
Lokalanästhetika vom Amidtyp			
	z. B. Xylocain®		z. B. Dolo-Dobendan® Lutschtabletten
Lidocain	Infiltrations- und Leitungsanästhetikum	Benzocain (Ethoform)	Oberflächenanästhetikum
	z. B. Xylonest®		z. B. Procain Jenapharm®
Prilocain	Infiltrations- und Leitungsanästhetikum	Procain	Infiltrations- und Leitungsanästhetikum
	z. B. Scandicain®		z. B. Ampres®
Mepivacain	Infiltrations- und Leitungsanästhetikum	Chlorprocain	Spinalanästhesie
	z. B. Carbostesin®		z. B. Proparacain-POS® (Augentropfen)
Bupivacain	Langzeitanästhetikum	Proxymetacain	Oberflächenanästhetikum
	Naropin®		z. B. Novesine® (Augentropfen)
(S)-Ropivacain	Infiltrations- und Leitungsanästhetikum	Oxybuprocain	Oberflächenanästhetikum
	z. B. Ultracain®		z. B. Pliaglis® (Creme mit Lidocain)
Articain	Infiltrations- und Leitungsanästhetikum	Tetracain	Oberflächenanästhetikum

17.1.2 Lokalanästhetika vom Estertyp

Cocain, ein Esteralkaloid aus den Blättern von *Erythroxylum coca*, ist das älteste Lokalanästhetikum. Wegen seiner suchterzeugenden Wirkung und seiner Instabilität beim

Sterilisieren ist es als Arzneimittel obsolet, in der Drogenzene dagegen nach wie vor von größter Bedeutung. Da es aber als Modellsubstanz für die Entwicklung synthetischer Lokalanästhetika diente, ist es unter dem Gesichtspunkt der Entstehung einer Arzneimittelgruppe noch

immer von Interesse. Es ist außerdem das einzige Lokalanästhetikum, das durch Blockade der Wiederaufnahme von Noradrenalin aus dem synaptischen Spalt in das Axon vasokonstriktorisch wirkt.

Benzocain (■ Tab. 17.1) dient aufgrund seiner geringen Wasserlöslichkeit ausschließlich als Oberflächenanästhetikum (5–20%ig, z. B. in Halstabletten, Hämorrhoidal-Zäpfchen, Salben oder Pudern). Vorteilhaft ist die lang anhaltende Wirkung. Bei der Anwendung auf größeren Wundflächen besteht jedoch die Gefahr einer Methämoglobinbildung, außerdem werden relativ häufig allergische Erscheinungen beobachtet.

Procain (■ Tab. 17.1) ist durch Einführung einer Diethylaminogruppe in die Seitenkette des Benzocains als Hydrochlorid leicht wasserlöslich. Im Organismus wird es rasch durch Esterasen zu Diethylaminoethanol, das gefäßerweiternd wirkt, und *p*-Aminobenzoensäure hydrolysiert. Handelsüblich sind 0,5%ige Lösungen zur

Infiltrations- und 1–2%ige Lösungen zur Leitungsanästhesie. Die größte Einzelgabe beträgt 500 mg zur peripheren Nervenblockade.

Chloroprocain ist bei Erwachsenen zur Spinalanästhesie bei chirurgischen Eingriffen mit einer maximalen Dauer von 40 Minuten indiziert. Seine Wirkung setzt schnell ein und kann, dosisabhängig, bis zu 100 Minuten andauern. Die Höchstdosis beträgt 50 mg.

Proxymetacain und **Oxybuprocain** werden in der Augenheilkunde zur lokalen Betäubung eingesetzt. Die Wirkung tritt rasch ein und hält bis zu 15 Minuten (Proxymetacain) bzw. 30 Minuten (Oxybuprocain) an.

Tetracain ist etwa 10-mal stärker wirksam, aber auch 10-mal toxischer als Procain. Es wird als Oberflächenanästhetikum am Auge angewendet. Die Wirkung hält mehrere Stunden an. Von verletzter Schleimhaut wird Tetracain sehr rasch resorbiert, sodass bei Überdosierung die Gefahr einer Vergiftung besteht.

Antidementiva

Bearbeitet von Ursula Storch

Etwa 1,8 Mio. Menschen in Deutschland sind derzeit an Demenz erkrankt, mit steigender Tendenz. Für das Jahr 2050 wird die Zahl der Demenzkranken auf ca. 3 Mio. geschätzt. Eine große Herausforderung für Familienangehörige, Pflegekräfte und – nicht zuletzt – die Pflegeversicherung! Am häufigsten ist die Alzheimerdemenz, benannt nach dem deutschen Psychiater und Neuropathologen Alois Alzheimer, der die Krankheit erstmals im Jahr 1906 beschrieb. Während die pharmakologische Forschung in den letzten Jahren auf vielen Gebieten – u. a. bei der Entwicklung von Virostatika gegen HIV- und Hepatitis-C-Infektionen oder durch die Antikörpertherapie von rheumatischen Erkrankungen oder Psoriasis – riesige Fortschritte erzielen konnte, ist bei Antidementiva der große Durchbruch bislang noch nicht gelungen.

22.1 Pathophysiologische Grundlagen

Als demenzielle Syndrome (**Demenzen**) werden Krankheitsbilder bezeichnet, die durch eine meist erst im höheren Lebensalter, teilweise aber auch früher auftretende qualitative und quantitative Abnahme der Hirnleistung sowie Beeinträchtigung des Sozialverhaltens charakterisiert sind und bei denen im fortgeschrittenen Zustand eine selbständige Lebensführung nicht mehr möglich ist. Als wichtige Symptome einer Demenz sind allmählich einsetzende und zunehmend sich verstärkende Störungen des Antriebs, des Lernens, des Gedächtnisses, des Denkens, des Auffassungs- und des Konzentrationsvermögens, der Orientierung und des affektiven Verhaltens sowie Persönlichkeitsveränderungen bis zum vollständigen Persönlichkeitsverlust zu nennen. Mit steigendem Lebensalter nimmt die Häufigkeit demenzieller Syndrome stark zu. Bei 65-Jährigen sind etwa 2 %, bei 90-Jährigen über 30 % von einer Demenz betroffen.

Nach ätiopathogenetischen Gesichtspunkten unterscheidet man:

- Demenz vom Alzheimerstyp,

- vaskulär bedingte Demenzen,
- Mischformen beider Typen,
- Demenzen bei anderen neurodegenerativen Krankheiten (z. B. bei Chorea Huntington, Demenz mit Lewy-Körperchen, frontotemporale Demenzformen oder Morbus Parkinson) sowie
- (sekundäre) Demenzen nach/bei Infektionen (z. B. mit HIV), Schlaganfall, Hirntraumen, Hirntumoren oder Intoxikationen (z. B. mit Alkohol).

Die **Alzheimererkrankung** (Morbus Alzheimer) ist die häufigste Ursache einer Demenz. Etwa 60 % aller demenziellen Syndrome sind dadurch bedingt. Mit den heute zur Verfügung stehenden diagnostischen Möglichkeiten, insbesondere mit Test- und bildgebenden Verfahren, lässt sich ein Morbus Alzheimer mit hoher Wahrscheinlichkeit feststellen. Bei der Obduktion fällt eine allgemeine Hirnatrophie (vor allem im Frontal- und Okzipitalbereich) auf. Histologisch werden **intrazelluläre Faserbündel** (Neurofibrillenbündel), die hyperphosphorylierte Neurofilamentproteine (**Tau-Proteine**) enthalten sowie **extrazelluläre Plaques** und **Fibrillen** gefunden, die aus speziellen aggregierten Amyloiden, den **β -Amyloid-Proteinen** ($\text{A}\beta$), bestehen. Diese werden aus einem Vorläuferprotein, dem **Amyloid-Präkursor-Protein** (APP), gebildet.

Die Spaltung von APP in kleinere Polypeptide erfolgt durch verschiedene Sekretasen. Während die **α -Sekretase** lösliches APP (sAPP) bildet, das interessanterweise eine Reihe positiver, insbesondere trophischer und damit neuroprotektiver Funktionen ausübt, sind für die Bildung verschiedener β -Amyloide (Mono-, Oligomere, Fibrillen), die für den Zelluntergang verantwortlich gemacht werden, **β - und γ -Sekretasen** verantwortlich. Mutationen von APP sowie von sog. **Presenilin-Genen** sind für familiäre, erbliche Formen der Alzheimerdemenz ursächlich. Sie begünstigen u. a. die Bildung von β -Amyloiden.

Der Nervenzelluntergang betrifft insbesondere cholinerge Neurone (vor allem im **Nucleus basalis**, von dem etwa 90 % der cholinergen Bahnen zum Neo-

cortex ausgehen), deren Ausfall die Lern- und Gedächtnisstörungen maßgeblich mitbestimmt. Daneben findet ein erheblicher Untergang von Neuronen und Nervenzellfortsätzen an anderen Stellen im Gehirn, z. B. schon sehr früh im medialen Temporalappen, statt.

Die klinische Diagnosesicherheit wurde durch den Einsatz von Biomarkern, sog. Neurodegenerationsmarkern, z. B. den Liquorbiomarkern Amyloid $A\beta_{40}$ und $A\beta_{42}$ bzw. den Quotienten von $A\beta_{42}$ und $A\beta_{40}$, Gesamt-Tau und an Threonin 231 phosphoryliertes Tau (p-Tau), verbessert. Zudem werden strukturelle bildgebende Verfahren wie eine MRT eingesetzt.

Bei den **vaskulären Demenzen**, denen Störungen der Hirndurchblutung zugrunde liegen, ist die Multiinfarktdemenz, die etwa 20 % aller demenzieller Syndrome ausmacht, am bedeutsamsten. Wie aus dem Namen hervorgeht, entsteht sie durch zahlreiche kleinere Hirninfarkte aufgrund arteriosklerotischer Veränderungen der Hirngefäße.

Die **Mischformen** (Morbus Alzheimer plus vaskulär bedingte Demenz) machen ebenfalls etwa 20 % der Demenzen aus. Deutlich seltener sind die anderen oben genannten Formen.

22.2 Übersicht über Antidementiva

Antidementiva sollen bei Patienten mit Demenz die kognitive Leistungsfähigkeit sowie die Fähigkeit, Alltagsdinge durchzuführen, verbessern.

Alle Antidementiva, die bislang im Handel sind, wirken symptomatisch und können den Krankheitsverlauf nicht modifizieren.

Als Antidementiva stehen

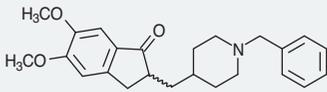
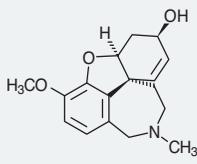
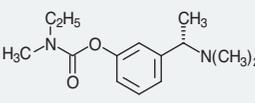
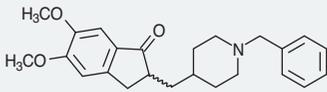
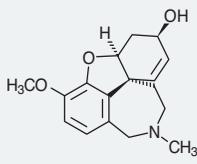
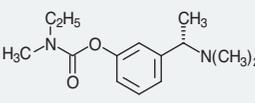
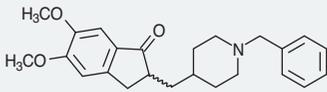
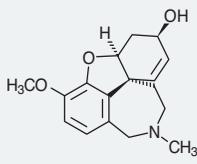
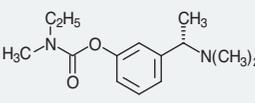
- Acetylcholinesterasehemmer (Donepezil, Galantamin, Rivastigmin),
- Memantin,
- *Ginkgo biloba*-Extrakt und
- Nootropika (Nicergolin, Piracetam) zur Verfügung.

Ferner ist der lipophile Calciumkanalblocker **Nimodipin** (►Kap.28.2.4) als Antidementivum zugelassen. Für Nootropika und für Nimodipin ist der klinische Nutzen bei Alzheimerdemenz nicht hinreichend belegt, weswegen ihre Anwendung gemäß Leitlinie (AWMF-Leitlinie Demenzen) nicht empfohlen wird.

22.2.1 Acetylcholinesterasehemmer

Da bei der Alzheimererkrankung die cholinerge Erregungsübertragung beeinträchtigt ist, wird versucht, diese durch Gabe von **Acetylcholinesterasehemmern** zu verbessern.

■ Tab.22.1 Acetylcholinesterasehemmer als Antidementiva

Strukturformel	Handelspräparat																					
<table border="1"> <thead> <tr> <th>INN</th> <th>HWZ</th> <th>Dosierung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>70 h</td> <td>z. B. Aricept® 1 × tägl. 5–10 mg p. o.</td> </tr> <tr> <td>Donepezil</td> <td>70 h</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>8–10 h</td> <td>z. B. Reminyl® 1 × tägl. 8–24 mg p. o.</td> </tr> <tr> <td>Galantamin</td> <td>8–10 h</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>1 h</td> <td>z. B. Exelon® 2 × tägl. 1,5–6 mg p. o. oder 9,5–13,3 mg transkutan als Pflaster</td> </tr> <tr> <td>Rivastigmin</td> <td>1 h</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	INN	HWZ	Dosierung		70 h	z. B. Aricept® 1 × tägl. 5–10 mg p. o.	Donepezil	70 h			8–10 h	z. B. Reminyl® 1 × tägl. 8–24 mg p. o.	Galantamin	8–10 h			1 h	z. B. Exelon® 2 × tägl. 1,5–6 mg p. o. oder 9,5–13,3 mg transkutan als Pflaster	Rivastigmin	1 h		
INN	HWZ	Dosierung																				
	70 h	z. B. Aricept® 1 × tägl. 5–10 mg p. o.																				
Donepezil	70 h																					
	8–10 h	z. B. Reminyl® 1 × tägl. 8–24 mg p. o.																				
Galantamin	8–10 h																					
	1 h	z. B. Exelon® 2 × tägl. 1,5–6 mg p. o. oder 9,5–13,3 mg transkutan als Pflaster																				
Rivastigmin	1 h																					

Aus der Gruppe der (reversiblen) Acetylcholinesterasehemmer (►Kap.25.2) sind die zentral wirksamen Substanzen:

- Donepezil,
- Galantamin und
- Rivastigmin

zur Behandlung der leichten bis mittelschweren Alzheimerdemenz zugelassen (■Tab.22.1). Bei Demenz bei Parkinsonpatienten ist derzeit nur Rivastigmin zugelassen.

Rivastigmin blockiert neben der Acetylcholinesterase auch die **Butyrylcholinesterase**. Galantamin ist ein in Schneeglöckchen vorkommender, heute synthetisch hergestellter Naturstoff, der außer seinem acetylcholinesterasehemmenden Effekt präsynaptische Nicotinrezeptoren stimuliert und dadurch die Acetylcholinfreisetzung erhöht. Ferner steigert es allosterisch die Acetylcholinwirkung am postsynaptischen Nicotinrezeptor. Allerdings ist die klinische Bedeutung der zusätzlichen Wirkungen der beiden Wirkstoffe umstritten.

Die antidementive Wirkung ist dosisabhängig. Insgesamt ist wie bei anderen Antidementiva die klinische Effektivität der Acetylcholinesterasehemmer begrenzt. Immerhin ist aber mit dieser Substanzgruppe eine Verbesserung der kognitiven Leistung und der Fähigkeit zur Verrichtung von Alltagsaktivitäten über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten belegt, wobei sich die

einzelnen Substanzen bzgl. ihrer Wirksamkeit nicht klinisch relevant unterscheiden.

Die drei Acetylcholinesterasehemmstoffe werden ausreichend resorbiert. Galantamin und Donepezil werden über CYP2D6 und CYP3A4 metabolisiert und zu etwa 20% unverändert renal eliminiert. Rivastigmin wird durch eine Cholinesterase decarbamyliert und in metabolisierter Form überwiegend renal ausgeschieden.

Die Dosierung erfolgt einschleichend, d. h. die Therapie wird mit der niedrigsten Dosis begonnen und über mehrere Wochen schrittweise – je nach Verträglichkeit – bis zur Maximaldosis gesteigert.

Rivastigmin ist auch in Form eines transdermalen Pflasters verfügbar, das in drei Wirkstärken (4,6, 9,5 und 13,3 mg/24 Stunden) eine gleichmäßige Freisetzung des Wirkstoffs über einen Zeitraum von 24 Stunden ermöglicht, was im klinischen Alltag die Häufigkeit von unerwünschten gastrointestinalen Wirkungen im Vergleich zur oralen Darreichungsform verringert.

Als Nebenwirkungen werden sehr häufig Diarrhö, Übelkeit und Kopfschmerzen berichtet. Erregungszustände, Schlafstörungen und Albträume sind häufig zu beobachten. Auch Muskelkrämpfe und Harninkontinenz treten häufig, Krampfanfälle gelegentlich auf. Da Acetylcholinesterasehemmer durch Stimulation des Parasympathikus ferner die Herzfrequenz verlangsamen können, ist vor ihrer Anwendung zum Ausschluss bradykarder Herzrhythmusstörungen ein EKG erforderlich (cave Synkopen).

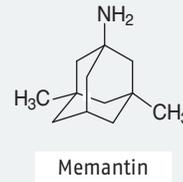
Als pharmakodynamische Wechselwirkungen sind bei gleichzeitiger Gabe mit Parasympathomimetika Wirkungsverstärkung, mit Anticholinergika Wirkungsabschwächung möglich. Außerdem wird der Abbau von Suxamethoniumchlorid (Muskelrelaxans) gehemmt. Ein Anstieg der Plasmaspiegel von Donepezil und Galantamin ist durch CYP3A4- und CYP2D6-Inhibitoren zu erwarten, eine Verringerung durch CYP3A4- und CYP2D6-Induktoren.

Bei Patienten mit Asthma bronchiale und anderen obstruktiven Lungenerkrankungen muss die Anwendung von Acetylcholinesterasehemmern mit Vorsicht erfolgen.

22.2.2 Memantin

Memantin (z. B. Axura[®]) ist ein **nichtkompetitiver NMDA-Rezeptor-Antagonist**, der strukturell eng mit Amantadin (► Kap. 21.2.6) verwandt ist.

Bei degenerativen Hirnerkrankungen wird die Überstimulierung von NMDA-Rezeptoren (► Kap. 2.1.2) und – dadurch bedingt – die Überladung von Nervenzellen mit Calciumionen als wesentlicher pathogenetischer Faktor angesehen (sog. **Exzitotoxizität**). Daneben wird



Memantin

• Abb. 22.1 Strukturformel: Memantin

ein die neuronale Informationsverarbeitung störendes „Signalrauschen“ durch eine übermäßige Aktivierung von NMDA-Rezeptor diskutiert.

Memantin beeinflusst die normale glutamaterge Neurotransmission nicht oder nur wenig, da es nicht mit der eigentlichen Bindungsstelle von Glutamat interagiert, sondern – nichtkompetitiv – im Innern des NMDA-gesteuerten Ionenkanals im Bereich der Bindungsstelle von Magnesium angreift. Dies ist nur möglich, wenn der Kanal erregt und als Folge davon geöffnet ist (sog. Use-Dependence). Außerdem diffundiert es rasch wieder von der Bindungsstelle ab, wodurch eine zu lange Blockade des Kanals und damit ein anhaltender Funktionsausfall vermieden wird.

Für Memantin konnten bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Alzheimerdemenz leichte Verbesserungen der kognitiven Fähigkeiten und der Fähigkeit zur Verrichtung von Alltagsaktivitäten, nachgewiesen werden. Es ist daher zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Demenz vom Alzheimer-typ zugelassen, bei leichter Demenz ist es nicht ausreichend wirksam.

Memantin wird nach p.o. Applikation rasch und vollständig resorbiert, die Ausscheidung erfolgt vorwiegend renal in metabolisierter (keine CYP-Beteiligung) und unveränderter Form. Die Halbwertszeit wird mit 60–100 Stunden angegeben. Bei erhöhtem Urin-pH ist die Ausscheidung von Memantin verzögert.

Die Therapie wird mit einer Dosis von 5 mg täglich begonnen und innerhalb von 3–4 Wochen auf die Erhaltungsdosis von 20 mg pro Tag gesteigert. Bei mittelschwerer Niereninsuffizienz ist die Dosis zu reduzieren.

Als Nebenwirkungen werden häufig Kopfschmerzen, Schwindel, Obstipation und Schläfrigkeit, bei Patienten mit schwerer Demenz auch Halluzinationen, ferner Dyspnoe, erhöhter Blutdruck und erhöhte Leberwerte beobachtet.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Memantin wird die Wirkung anderer NMDA-Antagonisten (z. B. Amantadin, Ketamin) und möglicherweise auch die von Anticholinergika, Levodopa und dopaminergen Agonisten verstärkt. Bei Patienten mit Epilepsie und Krämpfen in der Anamnese ist Vorsicht geboten.

22.2.3 Ginkgo biloba

Trockenextrakte aus Blättern des Ginkgobaums (Fächer-, Tempelbaums) gehören zu den vor allem in der Selbstmedikation sehr häufig verwendeten Pharmaka zur Behandlung/Vorbeugung einer Demenz.

Der Trockenextrakt **EGB 761** (z. B. Tebonin®) ist standardisiert auf **Flavonoidglykoside** (22–27%), **Terpenlactone** (5–7%), davon 2,8–3,4% **Ginkgolide A, B und C** sowie **Bilobalid** (6,24–7,68 mg) und Ginkgolsäuren (< 5 ppm \pm 1,2 μ g/240 mg).

Es gibt Hinweise, dass der standardisierte *Ginkgo biloba*-Trockenextrakt EGB 761 bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger Alzheimerdemenz oder vaskulärer Demenz ohne psychotische Verhaltenssymptome sowohl Kognition als auch Alltagsfunktionen verbessern kann, weshalb der Trockenextrakt EGB 761 in einer täglichen Dosis von 240 mg in der AWMF-Leitlinie Demenzen empfohlen wird.

Der Wirkungsmechanismus ist nicht vollständig geklärt. Tierexperimentell sind – bei relativ hohen Dosierungen – zahlreiche Wirkungen gezeigt worden, z. B. gesteigerte Hypoxietoleranz des Gehirns, Hemmung der altersbedingten Reduktion von Muscarinrezeptoren und α_2 -Adrenozeptoren sowie Verbesserung der Mikrozirkulation und rheologischer Parameter. Auf molekularer Ebene sollen antioxidative Effekt und eine positive Wirkung auf die mitochondriale Energieproduktion eine Rolle spielen.

Die Ginkgolide und Bilobalid werden gut resorbiert, die Halbwertszeiten liegen zwischen 3 und 7 Stunden, ein enterohepatischer Kreislauf ist wahrscheinlich.

Außer bei leichter Demenz ist Ginkgoextrakt bei Vertigo, Tinnitus und zur Verbesserung der Gehstreckenleistung bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit zugelassen. Die Dosierung beträgt 120–240 mg p. o. täglich.

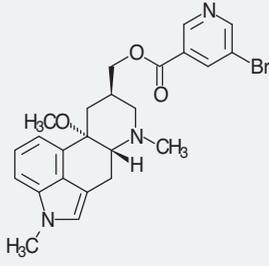
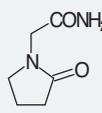
Als Nebenwirkungen sind leichte Magen-Darm-Beschwerden und Schwindel beschrieben. Möglicherweise ist die Blutungsbereitschaft erhöht, sodass ggf. die Wirkung von Antikoagulanzen und Thrombozytenaggregationshemmern durch Ginkgo verstärkt wird. Eine Metaanalyse konnte allerdings kein erhöhtes Blutungsrisiko feststellen.

Epileptiker sollten Ginkgo vorsichtshalber nicht im Rahmen der Selbstmedikation einnehmen, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Bereitschaft für Krampfanfälle erhöht ist.

22.2.4 Nootropika

Mit dem nicht eindeutig definierten Begriff Nootropika (Neurotropika) werden Substanzen bezeichnet, die ohne zentral stimulierende Effekte verschiedene Hirnleistungen, insbesondere Gedächtnis, Konzentrations-

Tab. 22.2 Nootropika

Strukturformel		Handelspräparat
INN	HWZ	Tagesdosis
		z. B. Nicergolin-neuraxpharm®
Nicergolin	2,5 h	10–20 mg
		z. B. Cebrotonin®
Piracetam	5–6 h	2400–4800 mg

fähigkeit, Aufmerksamkeit, Urteilsvermögen und Orientierung verbessern. Als Wirkungsmechanismus wird eine Beeinflussung des Gehirnstoffwechsels, z. B. durch Verbesserung der Membraneigenschaften, Erhöhung der Glucoseverwertung oder Aktivierung des Nucleotid-, Phospholipid- und/oder Proteinstoffwechsels diskutiert.

Nootropika (Tab. 22.2), die chemisch sehr unterschiedlichen Stoffklassen angehören, sind:

- **Nicergolin** und
- **Piracetam**.

Die Bioverfügbarkeit von **Nicergolin** ist aufgrund eines ausgeprägten First-Pass-Effekts sehr niedrig, durch Hydrolyse entsteht ein aktiver Metabolit, der weiter über CYP2D6 abgebaut wird. **Piracetam** wird vollständig resorbiert und überwiegend unverändert renal eliminiert. Die Halbwertszeiten und Tagesdosen sind in Tab. 22.2 angegeben.

Die Nootropika sind indiziert zur symptomatischen Behandlung von hirnorganischen Leistungsstörungen, Piracetam ist außerdem zur Behandlung von Kindern mit Lese-Rechtschreibschwäche im Rahmen eines Gesamtkonzepts zugelassen.

Obwohl sowohl in Tierversuchen als auch in Humanstudien eine Reihe von günstigen Wirkungen auf den Hirnstoffwechsel oder bestimmte Hirnfunktionen nachgewiesen werden konnte, ist die Wirksamkeit bei Hirnleistungsstörungen weiterhin stark umstritten. Aussagekräftige klinische Studien an klar definierten Patientengruppen fehlen weitgehend.

Nebenwirkungen von Nicergolin, einem Mutterkornalkaloid-Abkömmling (Ergolin-Derivat) sind Magenschmerzen, die aufgrund einer vermehrten Säuresekretion häufig auftreten, außerdem sind aufgrund der blutdrucksenkenden Wirkung Schwindel und Schwächegefühl möglich. Piracetam führt häufig zu Nervosität, Hyperkinesien und Gewichtszunahme.

Die Wirkung von Antihypertensiva und Thrombozytenaggregationshemmern bzw. den Antikoagulantien kann durch Nicergolin verstärkt werden.

Bei Herzinfarkt, Blutungen und Kollapsneigung ist Nicergolin kontraindiziert. Piracetam darf bei Blutungen und schwerer Niereninsuffizienz nicht gegeben werden.

22.3 Therapie der Alzheimerdemenz

Eine effektive medikamentöse Therapie demenzieller Syndrome ist nur sehr eingeschränkt möglich. Mit den Acetylcholinesterasehemmern und Memantin stehen letztendlich nur vier Arzneistoffe mit nachgewiesener (mäßiger) Wirksamkeit zur Verfügung.

Zur Behandlung von Patienten mit leichter bis mittelschwerer Alzheimerdemenz werden **Donepezil**, **Galantamin** oder **Rivastigmin** empfohlen. Sie haben sich hinsichtlich der Verbesserung der Kognition und der Verbesserung der Fähigkeit, Alltagsaktivitäten zu verrichten, als wirksam erwiesen. Trotz mäßiger Effektstärke ist ihre Anwendung dennoch klinisch relevant, da wirksamere Therapien bislang fehlen, und die Krankheit eine hohe Belastung für Patienten und Betreuer darstellt.

Acetylcholinesterasehemmer werden fortlaufend gegeben, wobei die höchste verträgliche Dosis anzustreben ist. Das Absetzen ist mit einem Risiko für eine klinische Verschlechterung assoziiert. Daher wird es nur empfohlen, wenn es die Nutzen-Risiko-Abwägung wegen Nebenwirkungen erfordert. Die Behandlung mit Acetylcholinesterasehemmern – vor allem für Donepezil und Galantamin liegen positive Ergebnisse vor – kann auch gemäß Leitlinie bis ins schwere Stadium hinein im Off-Label-Use erfolgen. Im mittelschweren und schweren Stadium kann außerdem Memantin gegeben werden.

Eine Kombinationstherapie aus Acetylcholinesterasehemmern und Memantin hat jedoch keinen Zusatznutzen gegenüber der jeweiligen Monotherapie und sollte daher vermieden werden.

Bei leichter bis mittelgradiger Demenz ist außerdem die Verordnung von *Ginkgo-biloba*-Extrakt EGb 761 möglich. Zur Prävention einer Demenz wird das Phytopharmakon dagegen nicht empfohlen.

Der klinische Nutzen von Nootropika (z. B. Nicergolin, Piracetam) und von Vitamin E (als Antioxidans,

Radikalfänger) gilt als nicht hinreichend belegt und wird daher nicht empfohlen.

Begleitende Therapie. Zur Therapie von **Depression** bei Alzheimerdemenz wird Mirtazapin oder Sertralin empfohlen. Die Therapie von **Agitation** und **Aggressivität** stellt bei Alzheimerpatienten ein Problem dar. Antipsychotika und Benzodiazepine sollen wegen des Risikos der beschleunigten kognitiven Verschlechterung zurückhaltend eingesetzt werden. Antipsychotika mit anticholinergen Nebenwirkungen sowie auch tricyclische Antidepressiva müssen vermieden werden. Mittel der Wahl ist, wie auch bei psychomotorischer Unruhe und psychotischen Symptomen, Risperidon, alternativ kann Haloperidol gegeben werden. Bei agitiertem oder aggressivem Verhalten kann außerdem ein Behandlungsversuch mit Citalopram erfolgen. Clozapin wird derzeit nur bei psychotischen Symptomen bei Demenz mit Lewy-Körperchen oder bei Morbus Parkinson empfohlen.

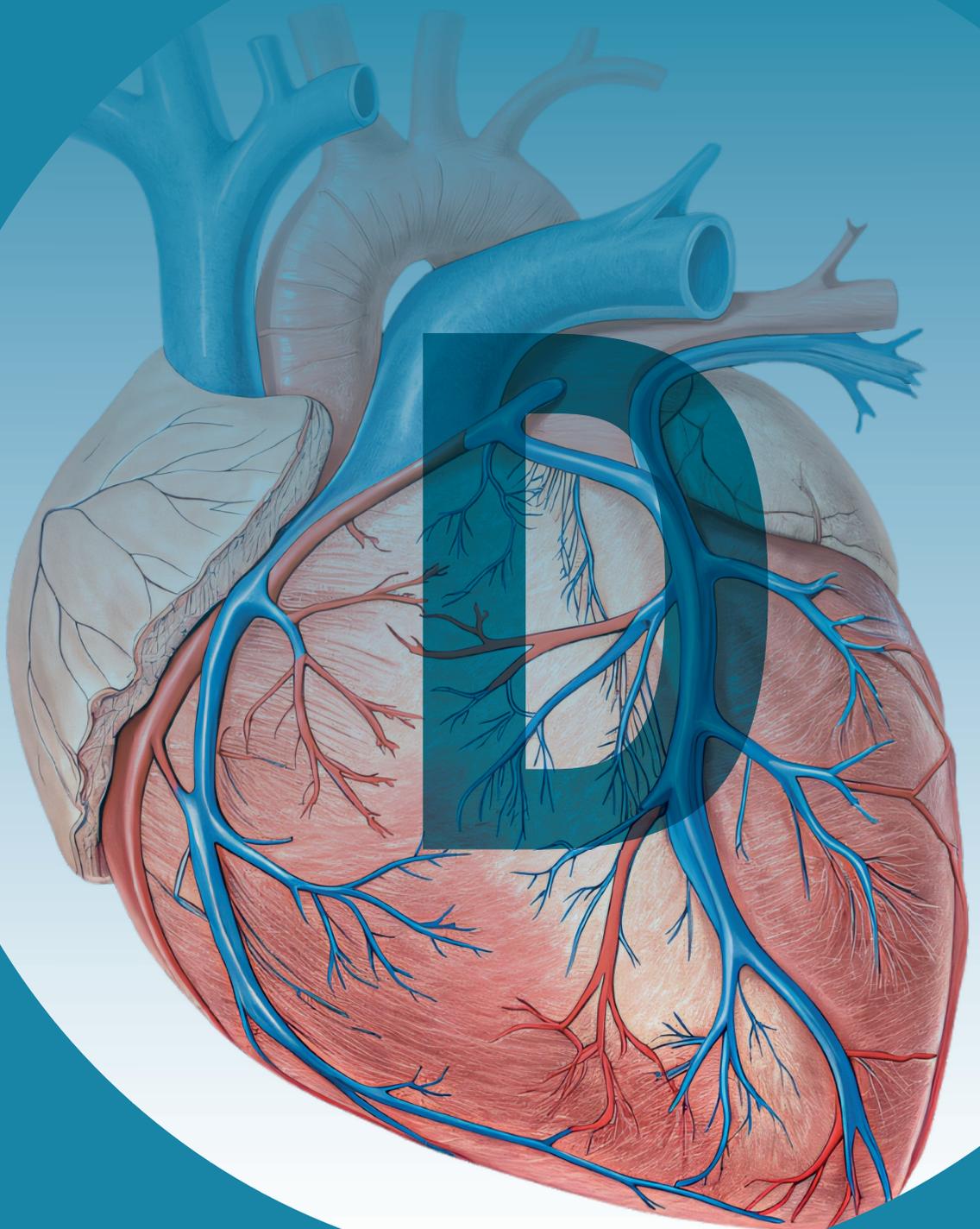
Prävention. Da Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie und Adipositas Risikofaktoren für die Alzheimerdemenz darstellen, müssen diese Erkrankungen frühzeitig behandelt werden. Auch Nicotin- und Alkoholabusus stellen Risikofaktoren dar und sollten daher eingestellt werden. Ferner soll auf gesunde Ernährung, körperliche Bewegung und ein aktives Leben mit geistiger und sozialer Betätigung geachtet werden.

Ausblick. Die Entwicklung neuer Antidementiva war in den letzten Jahrzehnten nicht sehr erfolgreich. Viele Substanzen sind wegen ungenügender Wirksamkeit gescheitert. Neben Tarenflurbil = (R)-Flurbiprofen, einem NSAID, das im Tierversuch vielversprechende Ergebnisse lieferte, war auch Idalopirdin, ein Antagonist am 5-HT₆-Rezeptor, der die cholinerge, noradrenerge, dopaminerge und glutamaterge Neurotransmission verstärkt, in Kombination mit einem Acetylcholinesterasehemmer nicht wirksamer als der Acetylcholinesterasehemmer in Monotherapie.

Einen neuen Therapieansatz stellen **monoklonale Antikörper gegen Beta-Amyloid-Plaques** dar, z. B. Adacantumab (Aduhelm[®]), Lecanemab (Leqembi[®]) oder Donanemab (Kisunla[®]). Adacantumab ist der erste monoklonale Antikörper, der von der FDA zur Alzheimerbehandlung zugelassen wurde. 2023 erfolgte die Zulassung von Lecanemab und 2024 von Donanemab durch die FDA. Leider zeigen die monoklonalen Antikörper bisher nur eine geringe Wirksamkeit bei teilweise schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen wie Hirnödemen und Mikroblutungen. Unter der Therapie trat außerdem eine unerwartete Beschleunigung der Abnahme des Hirnvolumens auf. Weitere Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, Übelkeit und Bewusstseinsstörungen. Die EMA hat Adacantumab aufgrund

unzureichend belegter klinischer Wirksamkeit bisher nicht zugelassen. Ende 2024 wurde Lecanemab als erster monoklonaler Antikörper gegen Beta-Amyloid-Plaques von der EMA zugelassen. **Lecanemab** verlangsamte in klinischen Studien das Fortschreiten der Demenz, konnte diese aber nicht aufhalten. Die Zulassung in der EU beschränkt sich derzeit auf Patienten mit milden Symptomen, die höchstens eine Kopie des Gens für Apolipoprotein E4 (ApoE4) tragen und keine Antikoagulation erhalten. Dadurch soll das Risiko für Hirnödeme und Mikroblutungen verringert werden.

Derzeit werden zudem diverse bereits zugelassene Wirkstoffe (im Rahmen des sog. Drug Repurposings) bei Morbus Alzheimer getestet, wie z. B. das orale Antidiabetikum Metformin zur Alzheimerprävention oder das Antidiabetikum Semaglutid zur Behandlung von Alzheimerpatienten im Frühstadium. Das Schlafmittel Suvorexant, ein Orexinrezeptor-Antagonist, der 2014 von der FDA zugelassen wurde, führte zu einem Rückgang von p-Tau- und β -Amyloid-Protein und könnte somit ebenfalls für die Behandlung von Alzheimer von Interesse sein.



Anatomische und physiologische Grundlagen des Herzens

Bearbeitet von Aimo Kannt

Das Herz hat die Aufgabe, das ihm aus den Venen zufließende Blut in das arterielle System des kleinen und großen Kreislaufs zu pumpen. Dies erreicht das Herz durch rhythmische Kontraktionen (Herzschläge). Bei einem erwachsenen Menschen schlägt es in Ruhe ca. 70-mal pro Minute, also ca. 100 000-mal am Tag. Dabei befördert es ca. 5 Liter Blut pro Minute durch den Körper, wodurch die Organe mit lebenswichtigem Sauerstoff versorgt werden. Bei Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems lassen sich Herzleistung und -funktion durch eine Reihe von Pharmaka beeinflussen.

Das Herz lässt sich unter funktionellen Gesichtspunkten in das **rechte** und das **linke Herz**, bestehend jeweils aus einem kleineren **Vorhof** (Atrium) und einer größeren **Kammer** (Ventrikel) gliedern (◉ Abb. 32.1).

Die Vorhöfe sind durch die **Vorhofscheidewand** (Septum atriorum) voneinander getrennt. In den rechten Vorhof münden die großen Hohlvenen aus dem Körperkreislauf. Über die rechte Kammer fließt das Blut über die Pulmonalarterien in die Lunge. Über die Lungenvenen gelangt das jetzt sauerstoffreiche Blut in den linken Vorhof, aus der linken Kammer wird das Blut dann über die Aorta in den Körperkreislauf gepumpt. Die beiden Ventrikel werden durch die **Kammerscheidewand** (Septum interventriculare) voneinander getrennt.

Das gesamte Herz ist von einer serösen Hülle, dem **Perikard** (Herzbeutel), umgeben. Es besteht aus zwei durch einen Flüssigkeitsfilm getrennten und gegeneinander verschiebbaren Schichten. Das innere Blatt wird als **Epikard** bezeichnet.

Aufbau der Herzwand. Die Herzwand wird aus drei Schichten gebildet, dem außengelegenen Epikard, dem sich in der Mitte befindenden Myokard und dem innenliegenden Endokard (◉ Abb. 32.2).

Das **Epikard**, das die Herzoberfläche überzieht, setzt sich aus einem einschichtigen Epithel und einer darunterliegenden dünnen Bindegewebsmembran zusammen. Im Bereich der Pforten für die großen Gefäße geht

das innere in das äußere Blatt des Herzbeutels über. Zwischen Epikard und Herzbeutel liegt ein mit Flüssigkeit gefüllter kapillarer Spaltraum, der das reibungsarme Gleiten des Herzens im Herzbeutel ermöglicht.

Das **Myokard**, die Muskelschicht der Herzwand, ist ähnlich wie die Skelettmuskulatur aufgebaut und besitzt wie diese eine Querstreifung sowie ein sarkotubuläres Retikulum zwischen den Myofibrillen. Im Unterschied zum Skelettmuskel bildet jedoch das Myokard ein Netzwerk verzweigter Fasern, deren Zellgrenzen durch sog. Glanzstreifen markiert werden. Durch eine besondere Muskelarchitektur wird eine weitgehend konzentrische Verkleinerung der Herzhöhlen bei der Kontraktion ermöglicht.

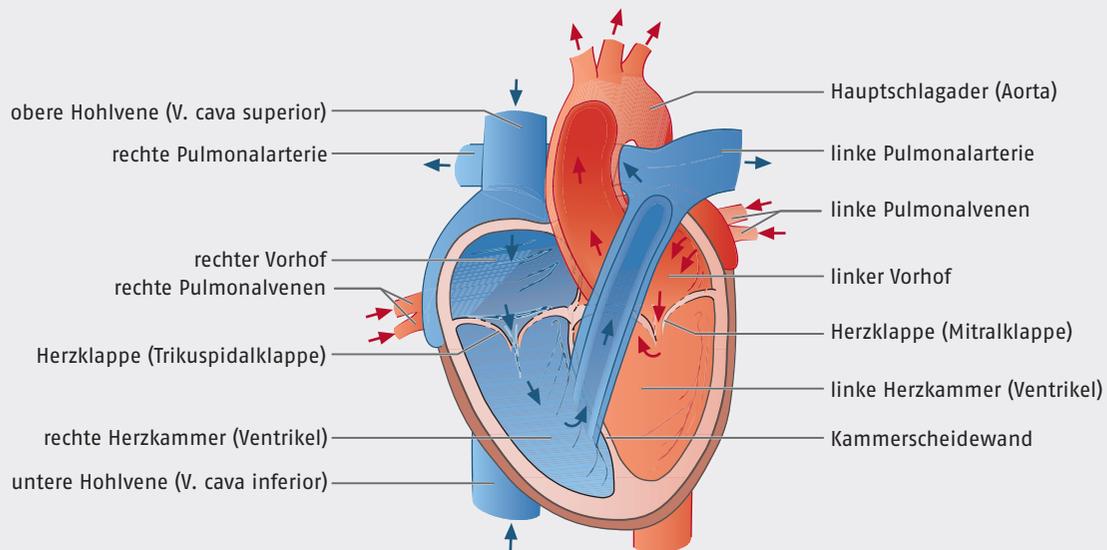
Das **Endokard** besteht aus einer Endothelschicht und lockerem Bindegewebe. Es kleidet den gesamten Innenraum des Herzens aus.

Herzklappen. Die Herzklappen, die eine Ventilfunktion besitzen, verhindern bei der rhythmischen Kontraktion der Herzmuskulatur den Rückstrom des Blutes.

Die zwischen den Vorhöfen und Kammern liegenden Klappen bezeichnet man als **Atrioventrikular-** oder –wegen ihrer Form – als **Segelklappen**. Die Klappe zwischen rechtem Vorhof und rechter Kammer heißt **Trikuspidal-**, die zwischen linkem Vorhof und linker Kammer **Mitralklappe**. Um ein Umschlagen der Segelklappen in die Vorhöfe zu verhindern, sind die Klappen durch Sehnenfäden über die sog. **Papillarmuskeln** mit dem Myokard verbunden.

An den Ausströmungsöffnungen der Ventrikel befinden sich **Taschenklappen**, die jeweils aus drei halbmondförmigen Bindegewebsplatten mit verstärkten Rändern bestehen. Die Klappe am Übergang rechte Kammer/Truncus pulmonalis wird **Pulmonalklappe**, die Klappe am Übergang linke Kammer/Aorta **Aortenklappe** genannt.

Phasen der Herzaktion. Das Herz erfüllt seine Pumpfunktion durch rhythmische Kontraktion und Erschlaffung. Die Kontraktionsphase wird als **Systole**, die Erschlaffungsphase als **Diastole** bezeichnet.



• **Abb. 32.1** Frontalschnitt durch das Herz. Vorhöfe und Kammern sind eröffnet. Die Pfeile geben die Richtung des Blutstroms an.

Zu Beginn der Systole, der sog. **Anspannungsphase**, sind alle Klappensysteme geschlossen. Die Muskelkontraktion bewirkt daher bei gleichbleibendem Ventrikelvolumen einen steilen Druckanstieg. Übersteigt der intraventrikuläre Druck den Druck in den großen Arterien (ca. 80 mmHg), öffnen sich die Taschenklappen und die **Austreibungsphase** beginnt. Der Ventrikeldruck steigt dabei zunächst noch weiter an, um gegen Ende der Systole wieder abzufallen.

In der Austreibungsphase wird vom Ventrikel ein Schlagvolumen von etwa 70 ml ausgeworfen, ein Restvolumen von ca. 30 ml bleibt in der Kammer zurück. Der Quotient aus Schlagvolumen und dem enddiastolischen Volumen wird als **Auswurfraction** (ejection fraction, EF) bezeichnet und ist ein Maß für die Herzfunktion.

Mit dem Druckabfall im Ventrikel beginnt der erste Teil der Diastole, die **Entspannungsphase**. Die Taschenklappen schließen sich und bei Unterschreitung des Vorhofdrucks öffnen sich die Atrioventrikularklappen. Damit beginnt die letzte Phase, die **Füllungsphase**, in der das Blut (weitgehend passiv) in die Kammern einströmt.

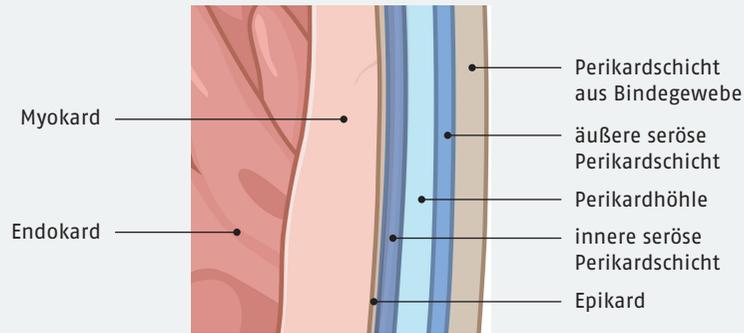
Anpassung der Herzaktion. In körperlicher Ruhe beträgt das Schlagvolumen etwa 70 ml und die Herzfrequenz ca. 70 Schläge/min. Das **Herzzeitvolumen**, d.h. das pro Zeiteinheit transportierte Blutvolumen, weist somit unter Ruhebedingungen einen Wert von etwa 5 l/min auf (alternativ kann der Herzindex mit 3 l/min/m² herangezogen werden). Unter Belastungsbedingungen, vor allem bei körperlicher Arbeit, kann das Herzzeitvolu-

men durch Zunahme des Schlagvolumens (bis 120 ml, bei austrainierten Personen bis 200 ml) sowie einen Anstieg der Herzfrequenz erheblich gesteigert werden (bis über 25 l/min).

Eine **Zunahme des Schlagvolumens** wird durch ein erhöhtes venöses Angebot und einen dadurch erhöhten Venendruck bewirkt. Die infolge der vermehrten Füllung des Ventrikels stärker gedehnten Herzmuskel-fasern sind zu einer stärkeren Verkürzung und damit zu einer höheren Auswurfleistung befähigt. Dieser Anpassungsmodus wird als **Frank-Starling-Mechanismus** bezeichnet. Beim gesunden Herzen ist dieser jedoch nur bei kurzfristigem Volumenausgleich und bei der Abstimmung der Schlagvolumina von rechtem und linkem Herzen von Bedeutung. In wesentlich stärkerem Maße erfolgt die Anpassung der Herzarbeit an körperliche Belastungen durch den Einfluss des Sympathikus. Eine **Sympathikusaktivierung** führt zu einer verstärkten Kontraktionskraft der Herzmuskulatur (positiv inotroper Effekt), wodurch aufgrund einer besseren Ausschöpfung des Restvolumens ein höheres Schlagvolumen ausgeworfen oder ein höherer peripherer Widerstand überwunden werden kann.

Eine **Änderung der Herzfrequenz** ist die zweite Möglichkeit, die Herzarbeit an die Bedürfnisse des Gesamtorganismus anzupassen. Nimmt der Vagustonus ab oder der Sympathikustonus zu, steigt die Herzfrequenz. Der Vagus ist für die Einstellung der Herzfrequenz jedoch bedeutsamer als der Sympathikus.

Mit der Zunahme der Herzfrequenz (positiv chronotroper Effekt) verändert sich auch das Verhältnis von



● Abb. 32.2 Aufbau der Herzwand

Systolendauer zu Diastolendauer: die Diastolendauer wird wesentlich stärker reduziert als die Systolendauer. Dadurch steht eine kürzere Zeit für die Ventrikelfüllung und die Ventrikeldurchblutung durch die Koronarien zur Verfügung. Eine **zu starke Frequenzsteigerung** ist somit **unökonomisch**.

Bei größeren Belastungen über einen längeren Zeitraum kommt zu den funktionellen Regulationen eine **strukturelle Anpassung** hinzu. Die Muskelfasern werden dicker und länger (**Herzmuskelhypertrophie**), später werden die Hohlräume erweitert (**Dilatation**). Das Gewicht des Herzens kann dabei von normalerweise 300 g auf bis zu 500 g ansteigen.

Vor- und Nachlast des Herzens. Unter **Vorlast** (Preload) versteht man die enddiastolische Füllung, die für die sich passiv einstellende enddiastolische Wandspannung maßgeblich ist.

Ein Maß für die **Nachlast** (Afterload) ist die Wandspannung, die entwickelt werden muss, um den enddiastolischen Aorten- bzw. Pulmonalisdruk zu überwinden. Eine Verminderung der Nachlast kann demnach durch eine Senkung des enddiastolischen Aorten- bzw. Pulmonalisdruk sowie durch eine Verkleinerung des Ventrikeldurchmessers erreicht werden. Die Nachlast wird vor allem durch den arteriellen Blutdruck und die Steifigkeit der Arterien bestimmt, was im Endeffekt den arteriellen peripheren Widerstand definiert.

Reizbildungs- und Erregungsleitungssystem des Herzens. Das Herz gehört durch sein Reizbildungs- und Erregungsleitungssystem zu den rhythmisch arbeitenden Organen (**Automatie des Herzens**). Daneben greifen Sympathikus und Parasympathikus regulierend in die Herzaktivität ein, ohne sie primär auszulösen.

Normalerweise werden die Erregungen im **Sinusknoten**, dem Schrittmacher des Herzens, der an der Einmündungsstelle der oberen Hohlvene in den rechten

Vorhof liegt, ausgelöst und durch die Vorhofmuskulatur auf den **Atrioventrikularknoten** (AV-Knoten, Aschoff-Tawara-Knoten) übergeleitet. Wie der Name sagt, liegt dieser Knoten am Übergang vom Vorhof zur Kammer. Die weitere Erregungsübertragung erfolgt über das **His-Bündel**, die **Kammerschenkel** (Tawara-Schenkel) und die Verzweigungen des Erregungsleitungssystems (**Purkinje-Fasern**) in den Ventrikeln (● Abb. 32.3).

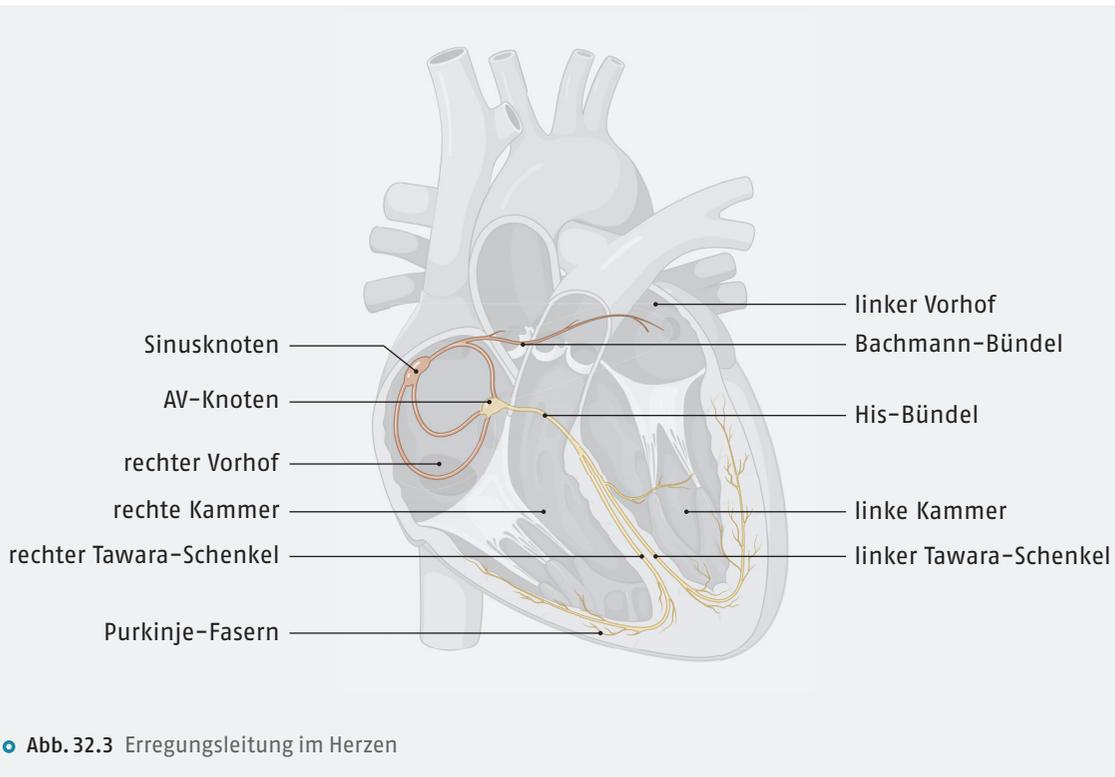
Durch dieses komplizierte System ist das Herz mehrfach gegen einen Stillstand gesichert. Fällt der Sinusknoten als primärer Schrittmacher mit 60–80 Impulsen/min aus, erfolgt die Erregungsbildung – allerdings mit einer geringeren Frequenz von ca. 50–60 Impulsen/min – im sekundären Zentrum, dem Atrioventrikularknoten. Ist die Erregungsleitung auch im AV-Knoten unterbrochen, wird die Erregungsbildung von tertiären Zentren mit einer sehr langsamen Frequenz von etwa 15–25 Impulsen/min (**Kammerrhythmus**) übernommen.

Ruhepotenzial. Die Myokardfasern weisen – wie jede erregbare Nerven- und Muskelfaser – ein Ruhepotenzial zwischen dem Zellinneren (negativ) und dem Extrazellulärraum (positiv) auf. Die Größe dieses **Membranpotenzials** beträgt etwa -90 mV. Es stellt vorwiegend ein Kaliumdiffusionspotenzial dar.

Aktionspotenziale und Refraktärzeit. Die für die Herzaktion erforderlichen Aktionspotenziale werden in sog. **Schrittmacherzellen** gebildet, die zur spontanen Depolarisation befähigt sind.

In einigen Zellen folgt auf ein **Aktionspotenzial** eine erneute spontane, langsame Depolarisation (Generatorpotenzial), die auf der Aktivierung von Schrittmacherkanälen basiert. Ist das **Schwellenpotenzial** erreicht, entsteht das nächste fortgeleitete Aktionspotenzial.

In den Schrittmacherzellen des Sinusknotens verläuft die Depolarisation rascher als in den übrigen Zellen des



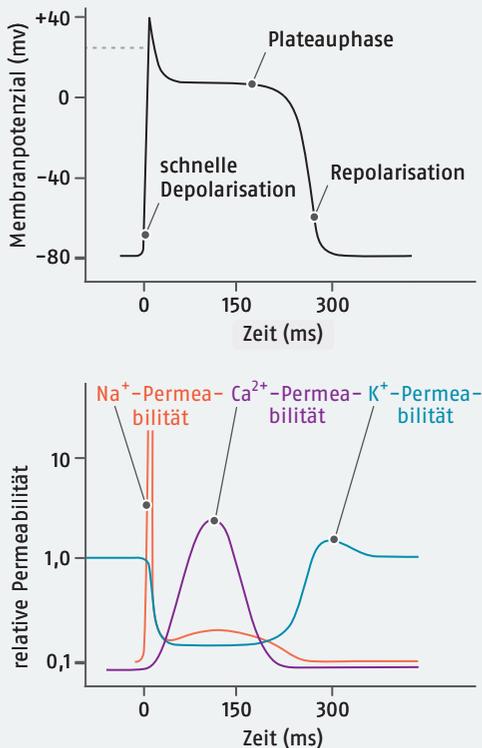
Erregungsleitungssystems. Daher wird der Rhythmus der Herzaktion normalerweise von diesen Zellen bestimmt (**aktueller Schrittmacher**). Erst bei dessen Ausfall kann die langsamere spontane Depolarisation anderer Zellgruppen des Systems das Schwellenpotential erreichen und damit den Rhythmus der Herzaktion bestimmen (**potenzielle Schrittmacher**). Sympathische Impulse beschleunigen, parasympathische Impulse verlangsamen die spontane Depolarisation der Schrittmacherzellen.

Bei der Depolarisation der kontraktile Muskulatur des Myokards (**Arbeitsmyokard**) kommt es, in gleicher Weise wie bei der Skelettmuskulatur, ausgehend vom Ruhepotential von etwa -90 mV, durch Erhöhung der Natriumpermeabilität zu einem raschen Potenzialanstieg auf über $+30$ mV (○ Abb. 32.4). An diese schnelle Aufstrichphase (**Depolarisation**) schließt sich als besonderes Charakteristikum der Herzmuskulatur ein länger andauerndes **Plateau** an, welches hauptsächlich darauf zurückzuführen ist, dass in dieser Zeitspanne die Membranleitfähigkeit für Calciumionen erhöht und für Kaliumionen erniedrigt ist. Damit ist der Effekt eines langsamen Ca^{2+} -Einstroms und der eines entsprechenden K^+ -Ausstroms etwa gleich. Erst wenn die Ca^{2+} -Leitfähigkeit ab- und die K^+ -Leitfähigkeit wieder zunimmt, kommt es zur vollständigen **Repolarisation**. Insgesamt dauert das Aktionspotential der Herzmuskulatur ca. 300 ms, d. h. fast 100-mal länger als der entsprechende Erregungsvorgang einer Nervenfaser.

Das Aktionspotential wird durch eine Vielzahl gerichteter Stromflüsse erzeugt, die wiederum auf einer definierten Aktivierung von mehreren Ionenkanälen beruhen. Die involvierten Kanäle und die daraus resultierenden Stromflüsse sind teilweise gewebespezifisch. So kommen bestimmte Kanäle nur im Vorhof vor und ermöglichen dort eine selektive pharmakologische Wirkung.

Fast während der ganzen Dauer des Aktionspotenzials ist die Herzmuskelfaser **absolut refraktär**, d. h. eine neue Erregung ist in dieser Zeit nicht möglich. Erst gegen Ende wird die Faser **relativ refraktär** (Periode verminderter Erregbarkeit), bevor sie ihre volle Erregbarkeit wiedererlangt. Refraktärzeiten schützen das Herz vor einer Dauerkontraktion durch schnell aufeinanderfolgende Reize bzw. Erregungen: Der Wechsel von Kontraktion und Erschlaffung als Voraussetzung für die Förderleistung des Herzens bleibt erhalten.

Elektromechanische Kopplung. Wie bei anderen Muskeln auch, wird durch den Erregungsprozess, der sich über das Herz ausbreitet, die Kontraktion der Herzmuskelfasern ausgelöst. Dementsprechend bezeichnet man die Aktivierung des kontraktile Apparats durch das Aktionspotential auch hier als elektromechanische Kopplung. Calciumionen nehmen dabei eine Schlüsselstellung ein. Während der Depolarisation gelangen Na^+ und Ca^{2+} durch die Na^+ - bzw. durch die L-Typ- Ca^{2+} -Kanäle aus dem Interstitium in die Myozyten.



• **Abb. 32.4** Erregung einer Herzmuskelzelle. Zu sehen sind der Verlauf des Aktionspotenzials (oben) und die zugrunde liegenden relativen Permeabilitätsänderungen der beteiligten Ionen (unten) in Abhängigkeit von der Zeit. Details siehe Text.

Insbesondere durch den Ca²⁺-Einstrom werden zusätzlich größere Mengen Ca²⁺ aus dem sarkoplasmatischen Retikulum (SR) freigesetzt (Ca²⁺-vermittelte Ca²⁺-Freisetzung), woran der Ryanodinrezeptor wesentlich beteiligt ist. Nach der Freisetzung aus dem SR diffundiert Ca²⁺ zu den kontraktilen Elementen, interagiert mit Troponin C und ermöglicht so die Bindung von Myosin an Aktin, was zur Verkürzung der Fasern und damit zur Kontraktion führt. Durch die Ca²⁺-Wiederaufnahme in das SR wird das Signal terminiert, wobei die Sarkoendoplasmatische-Retikulum-Calcium-ATPase (SERCA) eine wichtige Rolle spielt. Die SERCA-Aktivität ihrerseits wird durch Phospholamban beeinflusst, dessen Phosphorylierung die Aktivität der SERCA erhöht. Der nicht über die SERCA aufgenommene Anteil des freigesetzten Calciums wird dann durch ein Na⁺/Ca²⁺-Austauschprotein (NCX) wieder aus der Zelle heraustransportiert (3 Na⁺ gegen ein Ca²⁺).

Die Vorgänge bei der elektromechanischen Kopplung sind in • Abb. 32.5 zusammengefasst.

Im Gesamtprozess erfüllt das Aktionspotenzial somit eine doppelte Aufgabe:

- Es setzt Calciumionen frei (Triggereffekt) und
- bewirkt den Calciumionen-Einstrom für eine Auffüllung der Speicher (Auffülleffekt).

Koronarkreislauf. Die arterielle Versorgung des Herzens erfolgt durch zwei Koronararterien, die kurz hinter den Taschenklappen aus der Aorta entspringen (• Abb. 32.6).

Die **linke Koronararterie** (Arteria coronaria sinistra), die den überwiegenden Teil des muskelstarken linken Ventrikels versorgt, nimmt $\frac{4}{5}$ des gesamten Blutstroms für die Herzversorgung auf. Sie verläuft zunächst zwischen linkem Herzohr und dem Truncus pulmonalis und verzweigt sich dann in den **Ramus circumflexus** (lat. Ramus = Ast) und den **Ramus interventricularis anterior** (RIVA; LAD = left anterior descendens). Der Ramus circumflexus zieht in der Herzkranzfurche zur Hinterfläche des Herzens, der Ramus interventricularis anterior in der vorderen Längsfurche abwärts.

Die **rechte Koronararterie** (Arteria coronaria dextra) entspringt unter dem rechten Herzohr und folgt der Herzkranzfurche. An der Hinterfläche gibt sie den **Ramus interventricularis posterior** ab, der in der hinteren Längsfurche zur Herzspitze zieht.

Das venöse System des Herzens ist ähnlich aufgebaut wie das arterielle System. Das Blut aus den Venen sammelt sich überwiegend im **Sinus coronarius**, der in den rechten Vorhof mündet. Nur ein sehr geringer Teil des venösen Blutes wird über kleine Venen direkt in die Herzhöhlen geleitet.

Die pro Zeiteinheit durch die Koronargefäße fließende Blutmenge hängt vor allem vom

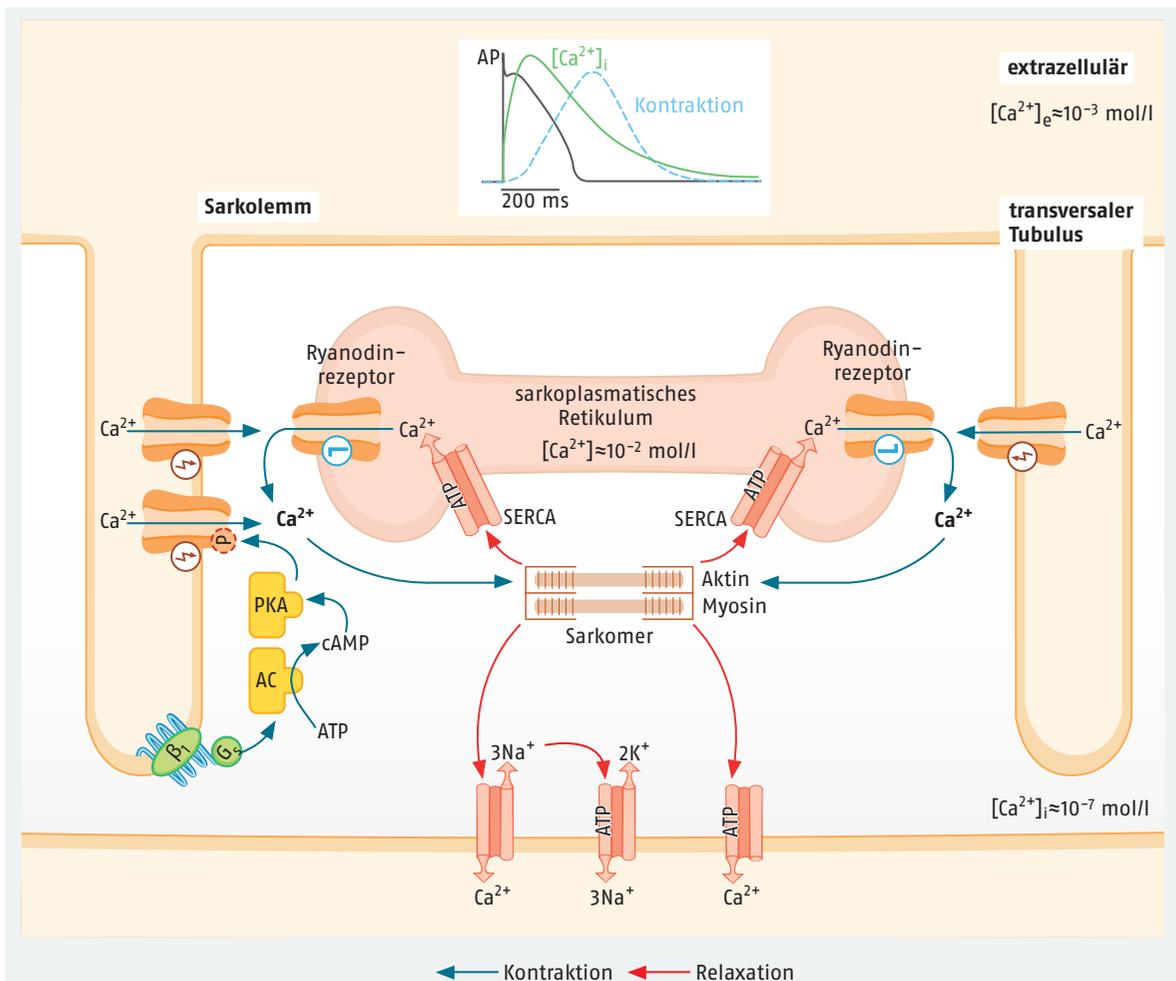
- **Perfusionsdruck**, d.h. vom Blutdruck in den Koronargefäßen, und vom

- **Koronarwiderstand**

ab. Letzterer setzt sich aus zwei Komponenten, einer vasalen und einer myokardialen (extravasalen) Komponente, zusammen.

Der **vasale Widerstand** ergibt sich aus dem Tonus der glatten Muskulatur der Koronararterien: Nimmt der Tonus ab, steigt die Durchblutung. Das koronargesunde Herz verfügt über eine erhebliche **Koronarreserve** (definiert als maximaler Koronarfluss im Vergleich zum Basalfluss), d.h. bei Bedarf kann dem gesamten Herzen oder einem hypoxischen Bezirk durch Verringerung des Gefäßtonus mehr Blut und damit mehr Sauerstoff zugeführt werden.

In Ruhe beträgt der Sauerstoffbedarf des Herzens pro 100 g Herzgewebe etwa 10 ml/min, durch Erhöhung der Koronardurchblutung kann das maximale Sauerstoffangebot auf etwa 65 ml/min gesteigert werden. Die Koronarreserve ist somit etwa fünfmal größer als der Ruhebedarf.

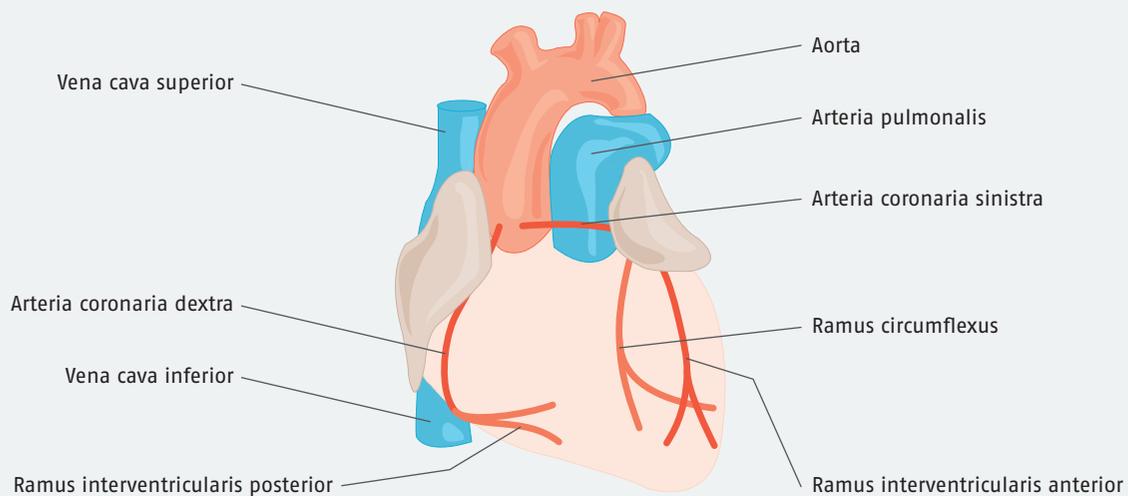


• **Abb. 32.5** Elektromechanische Kopplung im Herzmuskel in schematischer Darstellung. Die Erhöhung der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration (blaue Pfeile) durch Ca^{2+} -Einstrom über spannungsabhängige L-Typ- Ca^{2+} -Kanäle und nachfolgende Ca^{2+} -Freisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum über den Ryanodinrezeptor führt zur Kontraktion. Die Ca^{2+} -Elimination aus dem Zytoplasma (rote Pfeile) erfolgt über die SERCA zurück in das sarkoplasmatische Retikulum oder über $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Austauscher sowie Ca^{2+} -ATPasen in der Plasmamembran in den Extrazellulärraum und bewirkt die Relaxation. Das Insert (oben) zeigt den zeitlichen Verlauf eines Aktionspotenzials, die nachfolgende Freisetzung von Ca^{2+} und die resultierende Kontraktion. Die angegebene zytosolische Ca^{2+} -Konzentration von 10^{-7} mol/l bezieht sich auf die relaxierte Herzmuskelzelle. AC Adenylylcyclase, AP Aktionspotenzial, PKA Proteinkinase A, SERCA Sarkoendoplasmatische-Retikulum-Calcium-ATPase

Die **autoregulatorische Steigerung der Koronardurchblutung** wird insbesondere durch **Adenosin** vermittelt. Sauerstoffmangel des Myokards führt durch unzureichende ATP-Resynthese zu einer Freisetzung von Adenosin, das eine Dilatation der Koronargefäße bewirkt.

Unter der **myokardialen Komponente des Koronarwiderstands** versteht man den vom Myokard auf die Koronarien ausgeübten Druck. Infolge des rhythmischen Ablaufs der Herzaktion erfolgt auch die Koronardurchblutung nicht kontinuierlich, sondern sie

weist rhythmische Schwankungen in Abhängigkeit von den Kontraktionsphasen auf. Vor allem in den subendokardialen Arterien des linken Ventrikels kann während der Systole infolge der Komprimierung der Gefäße durch die Ventrikelkontraktion kein Blut fließen. Ein Teil des Herzmuskels wird somit vorwiegend in der Diastole mit Blut versorgt. Für die Myokarddurchblutung sind deshalb die **Erschlaffung des Myokards** und die **Diastolendauer** von entscheidender Bedeutung.



• Abb. 32.6 Die Koronararterien

Pathophysiologie der Tumorentstehung und -progression

Bearbeitet von Thomas Gudermann und Ingrid Boekhoff

Etwa jeder dritte bis vierte Todesfall in den Industrieländern ist heute auf maligne Tumoren zurückzuführen. Nach Schätzung des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert Koch-Institut sind im Jahr 2022 in Deutschland 493 200 Krebserkrankungen erstmalig diagnostiziert worden; rund 1,6 Millionen Menschen leben gegenwärtig in Deutschland mit einer Tumorerkrankung (Stand 2024); weltweit sterben jährlich ca. 8,8 Millionen Menschen an Krebs. Krebs ist somit nach den Erkrankungen des Herzkreislaufsystems zur zweithäufigsten Todesursache geworden. Aufgrund der fortschreitenden Alterung der Bevölkerung nimmt die Zahl der Krebsfälle zudem ständig zu. Die enormen Fortschritte hinsichtlich unseres Verständnisses zu den zellulären und molekularen Voraussetzungen für eine Tumorentstehung und Entwicklung zusammen mit der vollständigen Molekulardiagnostik eines Tumors (**Tumorprofiling** mithilfe umfangreicher **Omics-Analysen**), neuen Gentechnologischen Verfahren (z. B. **CRISPR/Cas**, ▶Kap. 6), Fortschritten in Forschungsbereichen wie der Epigenetik (z. B. **Einzelzell-Epigenomik**) und der Immunonkologie (**CAR-T-Zell-Therapie**, ▶Kap. 6.1.4) sowie der Entwicklung von neuen Biologika (**Biologicals**) haben in den letzten Jahren zu neuen zielgerichteteren und individualisierten Ansätzen in der Krebstherapie geführt (**personalisierte Krebsmedizin** oder **Präzisionsonkologie**). Im Folgenden werden die zur Entwicklung von Therapieansätzen notwendigen Grundlagen zur Tumorpathophysiologie und spezifischer tumorrelevanter Signalwege zusammenfassend vorgestellt.

72.1 Häufigkeit und Relevanz von Tumorerkrankungen

In den Industrieländern wird sich eine von zwei Personen, die nach 1960 geboren sind, mit einer Krebsdiagnose auseinandersetzen müssen. Trotz aller Fortschritte auf den entsprechenden diagnostischen und therapeutischen Gebieten sind die Heilungsaussichten bei soliden Tumoren, insbesondere bei Lungen-, Bauchspeichel-

drüsen-, Magen- und Eierstockkarzinomen, noch immer unbefriedigend; die **relative 5-Jahres-Überlebensrate** für z. B. Bauchspeicheldrüsenkrebs liegt derzeit immer noch unter 10 %. Daher wird bei bestimmten soliden Tumoren zunehmend versucht, anstelle einer kompletten Heilung eines Patienten einen Zustand zu erreichen, bei dem das Tumorleiden so weit kontrolliert werden kann, dass lebensbedrohliche Zustände vermieden werden können.

Durch Entwicklung neuer Wirkstoffe und Therapie-schemata (▶Kap. 73) wurden allerdings bei einigen Tumorformen, vor allem bei Systemtumoren wie Leukämien oder Lymphomen, aber beispielsweise auch beim Hodenkarzinom deutlich längere Überlebenszeiten oder sogar Heilungen erreicht. Nach wie vor sind bei der Mehrzahl der Tumoren

- Chirurgie,
- Strahlentherapie und
- zytostatische sowie zytotoxische Chemotherapie

die tragenden Säulen einer **polymodalen Krebstherapie**. In den letzten Jahren haben aber **zielgerichtete Therapieansätze** mit neuen Biologika wie therapeutische monoklonale Antikörper, niedermolekulare Kinase-Inhibitoren, Immunmodulatoren und zellbasierte Behandlungsansätze (▶Kap. 6) die pharmakotherapeutischen Möglichkeiten nachhaltig erweitert.

Kennzeichen der Bösartigkeit (**Malignität**) von Tumoren ist ein

- unkontrolliertes,
- infiltrierendes,
- destruierendes und
- metastasierendes

Wachstum.

Das bedeutet, dass der maligne Tumor ständig (unkontrolliert) wächst, sich nicht an Gewebegrenzen hält, sondern in Organe und Gefäße einwandert (infiltriert), das ursprüngliche Gewebe dabei zerstört (destruiert) und an anderen Stellen des Organismus Tochtergeschwülste (**Metastasen**) bildet.

Da die Krebszellen von körpereigenen Zellen abstammen, müssen grundlegende Änderungen hinsichtlich ihres Genotyps und ihrer Zellphysiologie (insbesondere

auch ihrer Signaltransduktion) stattgefunden haben: Am Beginn der Entstehung eines Tumors steht daher neben dem **Verlust der genomischen Stabilität** eine pathologische zelluläre Proliferation: Die Krebszelle verliert ihre Differenzierung und beginnt autonom und damit unlimitiert zu wachsen. Schließlich vernichtet sie den Organismus und damit sich selbst.

Die Regulation der Zellteilung in einem Gewebeverband erfolgt durch komplex verschaltete Signalwege. Reize von außerhalb der Zelle werden dabei von membranständigen Rezeptoren an der Zelloberfläche aufgenommen und ins Zellinnere weitergeleitet. Durch Veränderung der Genexpression kann die Zelle darauf reagieren. Bei einer Fehlschaltung in diesem komplexen Netzwerk besteht die Gefahr einer Entartung der betroffenen Zelle. Dabei sind meist genetische Veränderungen ursächlich.

72.2 Proto-Onkogene, Onkogene und Epigenetik

72.2.1 Proto-Onkogene und Onkogene

Proto-Onkogene (griech. Onkos: Geschwulst) sind normale DNA-Abschnitte (Wildtyp-Allele), deren Produkte, d. h. die entsprechenden translatierten Proteine das Zellwachstum, die Zellteilung und die Differenzierung fördern oder Regulationsprozesse der Apoptose oder Seneszenz beeinflussen (▣ Tab. 72.1). Als **Onkogen** (griech. gennan: erzeugen) wird dagegen die mutierte Form eines Proto-Onkogens bezeichnet. Dabei unterscheidet man zwischen **dominanten und rezessiven Onkogenen**: Bei dominanten Onkogenen reicht im Gegensatz zu einem **rezessiven Onkogen** die Mutation nur eines der beiden Allele aus, um eine Transformation einer gesunden Zelle in eine Tumorzelle auszulösen. Inzwischen sind für viele der mutierten und aktivierten Onkoproteine wirksame Inhibitoren verfügbar (► Kap. 73).

Als funktionelle Gegenspieler der Proto-Onkogene fungieren die **Tumorsuppressorgene** („Anti-Onkogen“) bzw. deren Genprodukte, die eine unkontrollierte Teilung genomisch geschädigter Zellen verhindern und damit eine Tumorbildung unterdrücken. Sind also sowohl ein bestimmtes Proto-Onkogen als auch ein Tumorsuppressorgen eines involvierten Signalweges mutiert, kommt es durch permanent ausgelöste Proliferationssignale zu einer erhöhten Zellteilungsrate, ohne dass das vermehrte Zellwachstum durch Anti-Onkogene gehemmt werden kann. Im Gegensatz zu Onkogenen müssen bei Tumorsuppressorgen beide Allele eines Gens von inaktivierenden Mutationen betroffen sein, damit die wachstumssupprimierende Funktion des Gens aufgehoben wird. Durch **next generation sequen-**

cing sind bis heute etwa 230 Proto-Onkogene und etwa 30 Tumorsuppressorgene identifiziert worden.

Die Umwandlung von Proto-Onkogenen in Onkogene durch Mutationen oder gesteigerte Expression führt zu einer reduzierten oder verstärkten Aktivität der korrespondierenden (Onko-)Proteine. Eine solche Umwandlung bzw. verstärkte Expression kann durch exogene Faktoren ausgelöst werden. Dazu zählen:

- ionisierende Strahlen und UV-Licht,
- chemische Karzinogene, die Mutationen im kodierenden Bereich des Proto-Onkogens und damit die Bildung von Eiweißen mit einer veränderten Aminosäuresequenz hervorrufen; epidemiologisch wichtig und sehr gut charakterisiert sind insbesondere Bestandteile des Zigarettenrauchs (► Kap. 91.2.2), aber auch mutagene Komponenten in der Nahrung oder der Umwelt (► Kap. 91),
- Infektionen mit onkogenen Viren (**Onkoviren**), deren spezifische Proteine eine karzinogene Wirkung in dafür empfänglichen Zellen hervorrufen können.

Vier der bekanntesten Viren sind nachfolgend aufgelistet:

- Humane Papillomviren (HPV) induzieren z. B. Zervixkarzinome.
- Das humane T-Zell-Leukämie-Virus Typ 1 (HTLV-1) ruft eine adulte T-Zell-Leukämie hervor.
- Das Epstein-Barr-Virus (EBV) ist ursächlich an nasopharyngealen Karzinomen und einigen Lymphomen beteiligt, einschließlich dem Burkitt-Lymphom.
- Das humane Herpesvirus (HHV-8) oder Kaposi-Sarkom-Herpesvirus (KSHV) ruft die genannten Kaposi-Sarkome hervor.

Im Gegensatz zu früheren Annahmen und im Vergleich zu Vögeln und Nagern ist die Liste von Viren, die beim Menschen maligne Tumoren hervorrufen, eher kurz. Die WHO schätzt, dass ca. 10 % der Krebserkrankungen mit einer Virusinfektion assoziiert sind. Die chemische Karzinogenese wird ausführlich in ► Kap. 91.14 beschrieben.

Die oben aufgelisteten exogenen Faktoren (aber auch vererbte Mutationen) lösen eine Vielzahl von nachgeschalteten Prozessen im menschlichen Erbgut aus (◉ Abb. 72.1). Dazu gehören:

- die Translokation von Chromosomenabschnitten: Bruch und Rearrangement von Chromosomen führen zur Bildung von Genfusionen und als deren Folge zu Fusionsproteinen, die übersteigert aktiv und regulatorischen Einflüssen entzogen sind. Ein Beispiel ist das BCR-ABL-Fusionsprotein, das durch den Bruch und die anschließende reziproke Translokation eines Fragments von Chromosom 9 und einem verkürzten

■ **Tab. 72.1** Beispiele für Proto-Onkogene und Tumorsuppressorgene mit ihrer intrazellulären Lokalisation und der Art der genetischen Veränderung sowie ihrer Bedeutung für bestimmte Tumorerkrankungen. Details zur Tabelle sind im Text erläutert.

Gen	Genprodukt, zelluläre Lokalisation, Funktion	Genetische Veränderung	Tumorarten
Proto-Onkogene			
EGFR (HER1, ErbB1 ¹)	membranständiger Wachstumsfaktorrezeptor	Genamplifikation, Punktmutationen	Weichteiltumoren, Lungentumoren, Glioblastome
HER2/neu (ErbB2)	membranständiger Wachstumsfaktorrezeptor	Genamplifikation	Brust-, Lungen, Magen-, Darm-, Speiseröhren- und Ovarialtumoren
KIT	membranständiger Stammzellfaktorrezeptor	konstitutive Aktivierung, Punktmutationen	Sarkome, gastrointestinale Tumoren
MET	membranständiger Wachstumsfaktor-/Stammzellfaktorrezeptor	Gentranslokation, konstitutive Aktivierung	Nierenzelltumoren
RET	membranständiger Wachstumsfaktorrezeptor	Gentranslokation, Punktmutationen	Schilddrüsentumoren
ALK	membranständige konstitutive Aktivierung	Gentranslokation, Punktmutationen	Lymphome, Lungentumoren, Weichteiltumoren
KRAS	membranassoziiertes monomeres G-Protein	Punktmutationen	> 30 % aller Tumoren
RAF	intrazelluläre Serin/Threonin-Kinase	Punktmutationen	Hauttumoren, Schilddrüsentumoren
ABL	intrazelluläre Tyrosinkinase	Gentranslokation	Chronische myelomonzytische Leukämie, akute lymphatische Leukämie
BRK (syn. PTK6)	intrazelluläre Tyrosinkinase	Genamplifikation	Brusttumoren
SRC	intrazelluläre Protein-Tyrosin-Kinase	konstitutive Aktivierung	Darmtumoren
BCL-2	mitochondrialer Regulator der Apoptose	Gentranslokation	Lymphome
MDM-2	intrazellulärer Regulator des Zellzyklus (über p53)	Genamplifikation	Sarkome
Cyclin D	nukleärer Regulator des Zellzyklus	Genamplifikation	Cyclin D1: Alle Tumorgewebe außer Lymphome und myeloische Gewebe Cyclin D2: Sarkome und T-Zell-Lymphome Cyclin D3: Leukämische Zellen
MYC ¹	nukleärer Transkriptionsfaktor	Gentranslokation, Genamplifikation	viele Tumorarten
MYB ¹	nukleärer Transkriptionsfaktor	Deregulation	Leukämien, Brusttumoren, Darmtumoren

■ **Tab. 72.1** Beispiele für Proto-Onkogene und Tumorsuppressorgene mit ihrer intrazellulären Lokalisation und der Art der genetischen Veränderung sowie ihrer Bedeutung für bestimmte Tumorerkrankungen. Details zur Tabelle sind im Text erläutert. (Fortsetzung)

Gen	Genprodukt, zelluläre Lokalisation, Funktion	Genetische Veränderung	Tumorarten
jun ¹	nukleärer Transkriptionsfaktor	Deregulation	Sarkome
fos ¹	nukleärer Transkriptionsfaktor	Deregulation	Sarkome
Tumorsuppressorgene			
APC	Regulator des β -Catenin-Abbauflexes	Punktmutationen	Darmtumoren
BRCA1/2	nukleäre DNA-Reparaturenzyme	Punktmutationen	Brust- und Ovarialtumoren
PTEN	intrazelluläre Protein-Phosphatase	Punktmutationen	Brusttumoren, Schilddrüsentumoren
p53	intrazellulärer Regulator des Zellzyklus („Wächter des Genoms“)	Punktmutationen	> 60 % aller Tumoren
RB	nukleärer Regulator des Zellzyklus	Punktmutationen	viele Tumorarten

¹ Der Zusatz eines Präfix c- steht für zellulär, v- für viral.

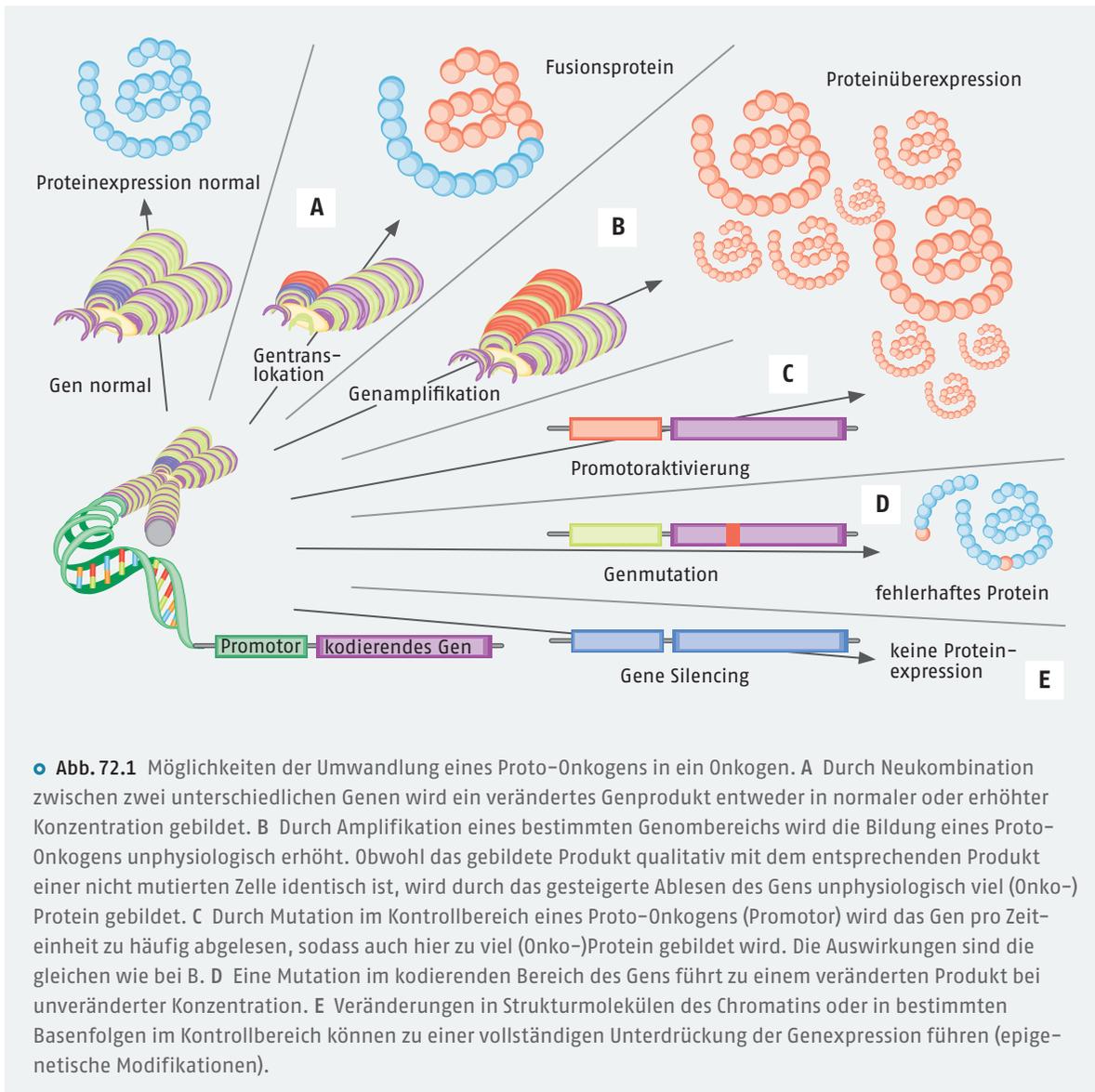
Chromosom 22 entsteht (**Philadelphia-Chromosom**) und sich in 95 % der Fälle der chronisch-myeloischen Leukämie findet; die nukleäre Tyrosinkinase c-ABL, deren regulatorische Einheit bei der Translokation verloren geht, ist als Fusionsprotein BCR-ABL im Zytoplasma konstitutiv aktiv und führt zur gesteigerten Zellproliferation,

- die Translokation des Proto-Onkogens C-MYC auf ein anderes Chromosom und damit Übertragung des kodierenden Genabschnitts auf einen starken Promotor (z. B. beim Burkitt-Lymphom), wodurch es zu einer Überexpression des Proto-Onkogens kommt,
- Genamplifikationen, d. h. die Bildung einer Vielzahl identischer Genkopien (z. B. des HER2-Rezeptors bei Brustkrebs), die ebenfalls eine Überexpression des entsprechenden Proto-Onkogens nach sich ziehen,
- Punktmutationen im kodierenden Bereich eines Proto-Onkogens (z. B. aktivierende KRAS-Mutationen beim Bauchspeicheldrüsenkrebs),
- Mutationen in der Promotorregion eines Proto-Onkogens sowie
- die Methylierung und Acetylierung von DNA-Abschnitten und DNA-Strukturproteinen in regulatorischen Bereichen eines Proto-Onkogens.

Darüber hinaus sind gehäufte Mutationsereignisse (Kataegis, Chromothripsis und Chromoplexie) in verschiedenen Krebszelltypen nachgewiesen worden. Zudem wird das Auftreten extrachromosomaler DNA (ecDNA) und Onco-MicroRNA (Oncomir) im Zusammenhang mit der Entstehung von Tumoren diskutiert.

72.2.2 Epigenetische Regulation der Genexpression

Im Gegensatz zu Mutationen oder Rekombinationen haben epigenetische Modifikationen keinen Einfluss auf die Basenabfolge in der eigentlichen Gensequenz, beeinflussen aber dennoch die Effizienz der Genexpression. In der Zelle liegen die DNA-Stränge in gepackter Form, dem **Chromatin**, vor (Abb. 72.2), wobei die DNA-Stränge in mehreren Windungen um Strukturproteine, die **Histone**, gewickelt sind. Chromatin kann in unterschiedlichen Packungsdichten vorkommen: Die lockere entspiralisierte Packungsstruktur wird als **Euchromatin**, die eher kondensierte dichte Packungsstruktur als **Heterochromatin** bezeichnet. In welcher Form das Chromatin der jeweiligen Genabschnitte vorliegt, wird zum einen durch Modifikationen an den Histonpro-



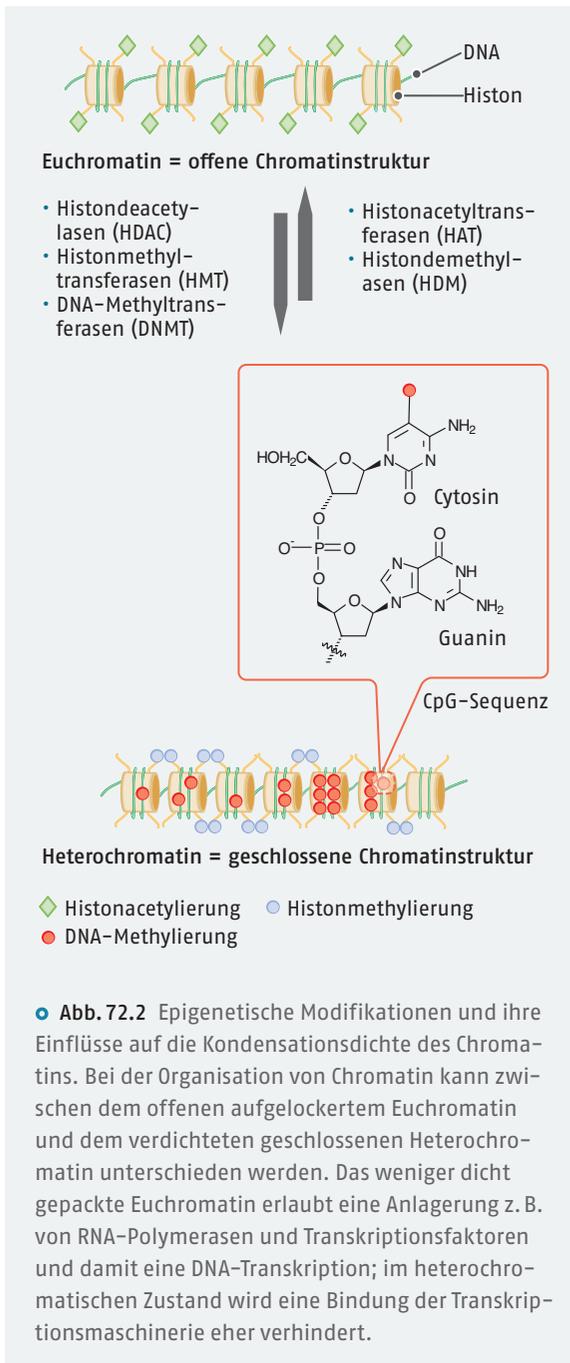
• **Abb. 72.1** Möglichkeiten der Umwandlung eines Proto-Onkogens in ein Onkogen. A Durch Neukombination zwischen zwei unterschiedlichen Genen wird ein verändertes Genprodukt entweder in normaler oder erhöhter Konzentration gebildet. B Durch Amplifikation eines bestimmten Genombereichs wird die Bildung eines Proto-Onkogens unphysiologisch erhöht. Obwohl das gebildete Produkt qualitativ mit dem entsprechenden Produkt einer nicht mutierten Zelle identisch ist, wird durch das gesteigerte Ablesen des Gens unphysiologisch viel (Onko-)Protein gebildet. C Durch Mutation im Kontrollbereich eines Proto-Onkogens (Promotor) wird das Gen pro Zeiteinheit zu häufig abgelesen, sodass auch hier zu viel (Onko-)Protein gebildet wird. Die Auswirkungen sind die gleichen wie bei B. D Eine Mutation im kodierenden Bereich des Gens führt zu einem veränderten Produkt bei unveränderter Konzentration. E Veränderungen in Struktur- oder Basenfolgen im Kontrollbereich können zu einer vollständigen Unterdrückung der Genexpression führen (epigenetische Modifikationen).

teinen und zum anderen durch Methylierung spezieller DNA-Sequenzmotive bestimmt. Histone können durch posttranslationale Modifikation acetyliert (Lysinreste), methyliert (Lysin- und Argininreste) und phosphoryliert (Hydroxygruppe entsprechender Aminosäuren) werden. Eine verstärkte Acetylierung und Phosphorylierung führt eher zu einer Öffnung des Chromatins, während eine vermehrte Histonmethylierung häufig eine Chromatinverdichtung bewirkt. Die für diese Modifikationen verantwortlichen Enzyme sind u.a. Histonacetyltransferasen (HAT) und Histon-Deacetyltransferasen (HDAC) bzw. Histonmethyltransferasen (HMT) und Histon-Demethyltransferasen (HDM); die Histon-Phosphorylierung wird durch ein Zusammenspiel von Kinasen oder Phosphatasen kontrolliert.

Die Methylierung der DNA, die durch **DNA-Methyltransferasen** (DNMT) katalysiert wird, erfolgt typi-

scherweise an der 5'-Position des Cytosinrings innerhalb eines Abschnitts, in der sich die Nucleotidabfolge Cytosin-Guanin häufig wiederholt. (CpG-Sequenz). Liegt der CG-Anteil über 55%, spricht man von **CpG-Inseln** (engl. CpG islands), von denen im humanen Genom ca. 28 000 vorkommen, und die sich bevorzugt innerhalb von regulatorischen Promotorbereichen eines Gens befinden; etwa 40% der Promotoren in Säugetieren besitzen eine CpG-Inselle. Eine Hypermethylierung von DNA-Abschnitten führt in aller Regel zu einer Chromatinverdichtung, welche die Bindung von Transkriptionsfaktoren verhindert, sodass keine Gentranskription mehr stattfinden kann. Das Gen wird somit nicht abgelesen (transkriptionelles **Gen Silencing**).

In einer normalen, nicht entarteten Körperzelle liegen die CpG-Regionen regulatorischer Promotorbereiche zumeist unmethyliert vor, sodass eine Gentrans-



sription stattfinden kann. In korrespondierenden Tumorzellen findet man dagegen häufig eine Hypermethylierung der entsprechenden CpG-Inseln in den regulatorischen Genabschnitten, während die kodierenden Bereiche des Genoms eher durch eine Hypomethylierung gekennzeichnet sind (**CpG island methylator phenotype, CIMP**). Dies kann einerseits dazu führen, dass durch die Erhöhung der Chromatindichte wichtige Tumorsuppressorgene in regulatorischen Enhancer-Abschnitten nicht abgelesen werden; andererseits kann eine Öffnung des Chromatins in kodie-

renden Bereichen eine fehlerhafte Gentranskription und genetische Instabilität nach sich ziehen. Ähnliche Auswirkungen haben eine verstärkte Aktivität von Histon-Deacetylasen, die ebenfalls gehäuft in Tumorzellen nachgewiesen wurden. Ein besseres Verständnis epigenetischer Regulationswege und die Entwicklung entsprechender Inhibitoren stellt gegenwärtig ein aktuelles Fachgebiet in der Krebsforschung dar und hat zur Entwicklung niedermolekularer Inhibitoren geführt, die auf Chromatin modifizierende Enzyme, z. B. DNA-Methyltransferase, Histonacetyltransferase, Histondeacetylase, Lysinmethyltransferase sowie Lysin-demethylase abzielen. Der Histon-Deacetylase-Hemmer **Panobinostat** ist z. B. seit 2015 in der EU in Kombination mit **Bortezomib** und **Dexamethason** zur Behandlung eines rezidierten Multiplen Myeloms zugelassen (► Kap. 73). Zur Therapie anderer Tumoren, z. B. von Brustkrebs, werden gegenwärtig weitere Inhibitoren der im humanen Genom aus 18 Mitgliedern bestehenden HDAC-Familie (u. a. Dacinostat, Belinostat, Abexinostat, Mocetinostat, Panobinostat, Romidepsin, Entinostat, Vorinostat, Pracinostat) in klinischen Studien getestet. Inhibitoren der DNA-Methyltransferase, wie **Azacitidin** oder **Decitabin**, kommen u. a. zur Behandlung der akuten myeloischen Leukämie zum Einsatz (► Kap. 73).

72.3 Charakteristische Eigenschaften von Tumorzellen

Die Entwicklung eines Tumors ist ein mehrstufiger Prozess, bei dem in ihrem Wachstum kontrollierte, gesunde Zellen die typischen Merkmale und Eigenschaften erlangen, die den malignen Phänotyp einer Krebszelle ausmachen. Einige dieser als **Hallmarks of cancer** („Kennzeichen von Krebs“) bezeichneten genetischen und biochemischen Eigenschaften, die Tumoren während ihrer malignen Transformation erlangen, wurden erstmalig im Jahr 2000 von den beiden Krebsforschern Douglas Hanahan und Robert Weinberg beschrieben (z. B. selbsttragendes Wachstum, Umgehung der Apoptose, unlimitiertes Wachstumspotenzial, Gewebsinvasion und Metastasierung). Durch den zunehmenden biomedizinischen Erkenntnisgewinn bezüglich der Krebsentstehung und -entwicklung wurden diese „Kennzeichen von Krebs“ dann 2022 auf insgesamt 14 Merkmale erweitert und eine Unterscheidung in „Hallmarks“ (Kennzeichen) und „enabling characteristics“ (ermöglichende Bedingungen bzw. Eigenschaften) vorgenommen. ■ Tab. 72.2 fasst diese neu definierten hallmarks of cancer und Beispiele für entsprechende pharmakologische Stoffklassen zusammen; im nachfolgenden Text werden dazu weitere Hintergrundinformationen gegeben.

▣ **Tab. 72.2** Tabellarische Übersicht der neu definierten Hallmarks of cancer zusammen mit zu Krebstherapien eingesetzten Wirkstoffgruppen (nach Ayazpoor, 2022)

Hallmarks of cancer	Therapeutische Wirkstoffgruppe
von Wachstumsfaktoren unabhängige Proliferation	EGFR-Inhibitoren
Unempfindlichkeit gegenüber Wachstumsinhibitoren	CDK-Inhibitoren
nicht mutationsbedingte epigenetische Umprogrammierung	HDAC-Hemmer, DNMT-Inhibitoren
Verlust der Kontrolle durch das Immunsystem	Checkpoint-Inhibitoren
unbegrenzte Zellteilungsvermögen	Telomerase-Inhibitoren
tumorunterstützende Entzündungen	selektive Entzündungshemmer
Bedeutung des polymorphen Mikrobioms (u. a. Bakterien und Pilze)	
Aktivierung der Gewebeeinvasion und Metastasierung	c-Met-Inhibitoren
Induktion der Angiogenese	VEGF-Inhibitoren
seneszente Zellen	
genomische Instabilität und Mutation	PARP-Inhibitoren
Umgehung des programmierten Zelltods (Apoptoseresistenz)	proapoptotische BH3-Mimetika
Deregulation der zellulären Energiekontrolle	Glykolyse-Inhibitoren
phänotypische Plastizität	

Weitere begünstigende Faktoren für die Entwicklung eines Tumors ist die Bildung eines neuartigen Gewebes, des **Tumorstromas**, das aufgrund seiner die Tumorentstehung und Metastasierung unterstützenden funktionellen Eigenschaften durch den englischen Begriff Tumormikroumgebung (**tumor microenvironment**) ersetzt wurde. Die Tumormikroumgebung besteht aus Immunzellen (z. B. Makrophagen, neutrophile Granulozyten, tumorinfiltrierende T-Zellen, regulatorische T-Zellen, natürliche Killerzellen), Gefäßsystemen, extrazellulären Matrix-Komponenten (Kollagen, Fibronek-

tin, Biglykan) und aktivierten Fibroblasten. Eine detaillierte Beschreibung der Tumormikroumgebung ist in ▶ Kap. 72.6 dargestellt.

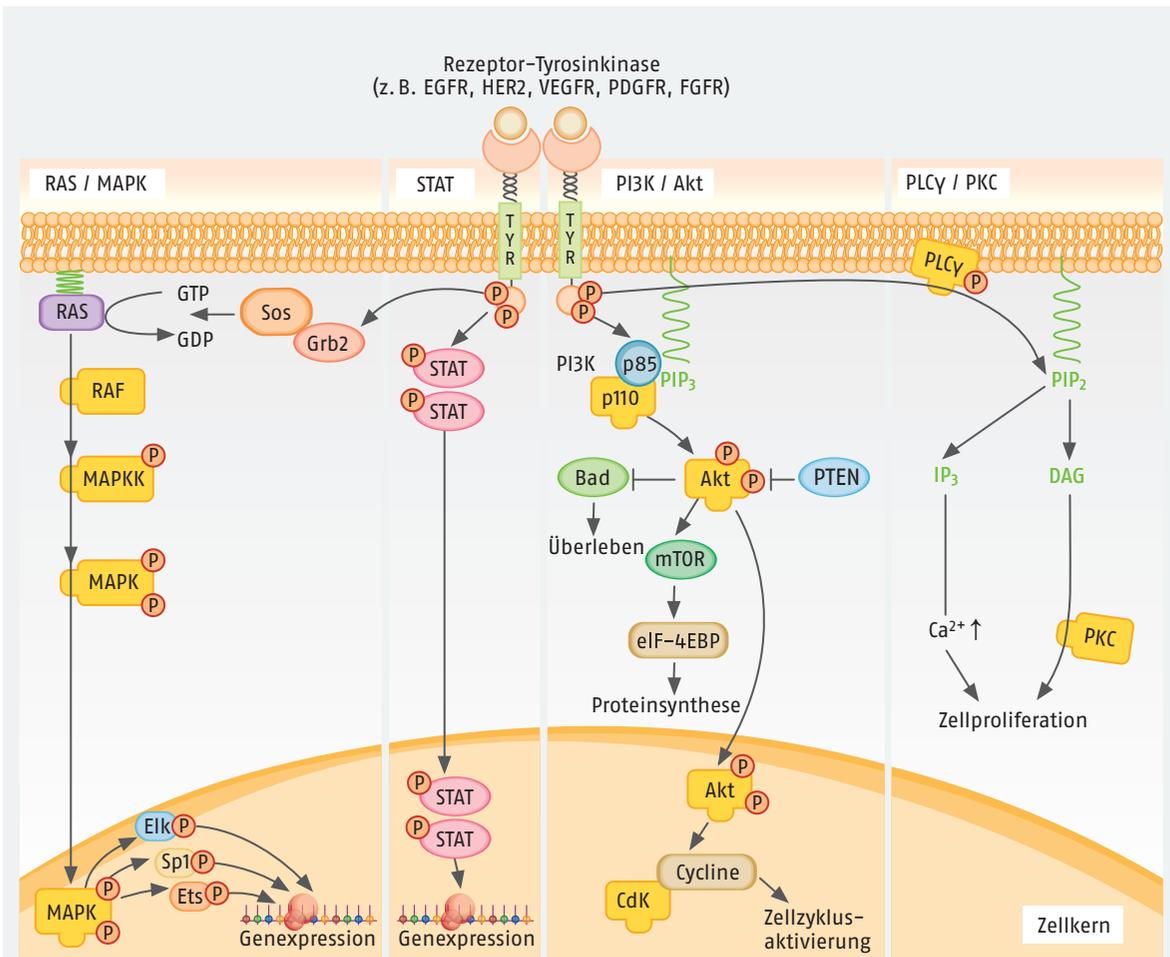
Seneszente Zellen (**Seneszenz**: Zellzyklusarrest), die u. a. bei der organismischen Alterung auftreten, können eine Tumorentwicklung und das Auftreten von Tumorrezidiven trotz ihres Wachstumsstillstands fördern, indem sie über die Erlangung eines spezifischen sekretorischen Phänotyps (**seneszenzassoziierter sekretorischer Phänotyp**, SASP) Interleukine, entzündliche Zytokine und Wachstumsfaktoren in die Mikroumgebung eines Tumors abgeben. Folglich spielt Seneszenz bei Krebs eine zweischneidige Rolle: Die Induktion der Seneszenz begrenzt das Fortschreiten der Krebsproliferation und trägt somit zum Therapieerfolg bei; verbleibende oder reprogrammierte ehemals seneszente Zellen fördern dagegen eine Rezidiventwicklung, die Tumorprogression, eine Metastasierung sowie eine Chemoresistenz. Daher wird gegenwärtig versucht, **Senomorphica** zur Unterdrückung seneszenten Zelleigenschaften zu entwickeln oder in **One-two-Punch**-Therapieansätzen („Doppelschlagansätze“) zunächst eine Seneszenz im Tumor herbeizuführen, an der sich dann eine Behandlung mit **Senolytika** zum Abtöten der sich im Zellzyklusarrest befindlichen Krebszellen anschließt. Gegenwärtig liegen allerdings aufgrund fehlender standardisierter klinischer Studien nur begrenzt Daten zur Wirksamkeit, Sicherheit und dem Nebenwirkungsprofil von Senotherapeutika vor.

Krebszellen besitzen das Potenzial einer sehr starken individuellen morphologischen und physiologischen Wandlungsfähigkeit (**phänotypische Plastizität**), was die Krebsentstehung, die Metastasierung, eine Tumorresistenz und Immunevasion erleichtert. Im Gegensatz zu irreversiblen genetischen Mutationen, bei denen sich durch Selektion vorwiegend diejenigen Zellen durchsetzen, die den Tumorzellen einen Überlebensvorteil verschaffen, stellt die phänotypische Plastizität eine reversible, genetisch unabhängige und damit transiente Anpassungsmöglichkeit an verändernde Bedingungen und Anforderungen des Tumors dar.

72.3.1 Von Wachstumsfaktoren unabhängiges Wachstum

Die infolge einer genetischen Modifikation in ihrer Aktivität oder Expressionsstärke veränderten Wachstumsfaktoren, Wachstumsfaktorrezeptoren oder Protein-kinasen können im Gegensatz zu den physiologischen Proteinen ein Dauersignal zur Zellteilung hervorrufen. Einige sehr wichtige, bei Tumorerkrankungen beeinflusste Signaltransduktionswege von Rezeptor-Tyrosinkinase sind in ◉ Abb. 72.3 zusammengefasst.

Eine wichtige Gruppe von Wachstumsfaktorrezeptoren stellt die Familie der EGF-Rezeptoren (EGF: epider-



• **Abb. 72.3** Vereinfachte Darstellung der Rezeptor-Tyrosinkinase-vermittelten Signaltransduktion bei Tumoren. Akt Akt-Kinase (Syn. Proteinkinase B, spielt eine zentrale Rolle bei der Zellhomöostase), Bad proapoptotisch wirkendes Protein, Cdk cyclinabhängige Kinasen, DAG Diacylglycerol, EGFR epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor, eIF-4EBP Translationsinitiationsfaktor-bindendes Protein, Elk Transkriptionsfaktor Elk, Ets Transkriptionsfaktor Ets, FGFR Fibroblasten-Wachstumsfaktorrezeptor, GDP Guanosindiphosphat, Grb2 Signaltransduktionsprotein Grb2, GTP Guanosintriphosphat, HER2 humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2, IP₃ Inositol-1,4,5-triphosphat, MAPK Mitogen-aktivierte Proteinkinase, MAPKK Mitogen-aktivierte-Proteinkinase-Kinase, mTOR Zielprotein von Rapamycin, p85 regulatorische Untereinheit (85 kDa) der PI₃-Kinase, p110 katalytische Untereinheit (110 kDa) der PI₃-Kinase, PIP₂ Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat, PIP₃ Phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphat, PKC Proteinkinase C, PLCγ Phospholipase Cγ, PTEN Tumorsuppressorprotein PTEN, RAF Raf-Kinase, RAS kleines G-Protein Ras, Sos GDP/GTP-Austauschfaktor von Ras, Sp1 Transkriptionsfaktor Sp1, STAT Signaltransduktionsprotein und Transkriptionsfaktor STAT, VEGFR vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktorrezeptor. Details siehe Text.

mal growth factor) dar, zu der die Rezeptoren **HER1** (human epidermal growth factor receptor 1 oder offiziell ErbB-1 für erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 1) und **HER2** (ErbB-2) gehören. Weitere Familienmitglieder sind ErbB-3 (HER3) und ErbB-4 (HER4). Neben dem Wachstumsfaktor EGF binden auch andere wachstumsfördernde Proteine wie transformierender Wachstumsfaktor α (TGF- α), Amphiregulin (Areg), Epregulin (Ereg), Betacellulin (Btc), Heparin-bindender

EGF-ähnlicher Wachstumsfaktor (HB-EGF), Neureguline (NRG1 bis NRG4), Epigen (EPGN) u. a. an Vertreter der HER-Familie. HER2 interagiert mit keinem bekannten Liganden, stellt allerdings einen Dimerisierungspartner für die anderen Familienmitglieder dar. HER3 zeichnet sich durch eine sehr schwache Kinaseaktivität aus. Während normale Zellen ca. 40 000–100 000 EGFR-Proteinkopien exprimieren, konnten in Tumorzellen bis zu 2 000 000 Rezeptoren nachgewiesen werden.

HER1 und HER2 sind in verschiedenen Tumorentitäten, z. B. dem Brustkrebs, dem Ovarialkarzinom oder dem nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom durch Genamplifikation oder Mutation überaktiv und deren Signalaktivierung stellt den wesentlichen Wachstumsstimulus für die Tumoren dar. Die Aktivierung der Rezeptoren erfolgt nach Ligandenbindung durch Bildung von Homo- oder Heterodimeren und gegenseitige Phosphorylierung ihrer intrazellulär gelegenen Kinase-Domäne (Abb. 2.41). Dieser Aktivierungsschritt zieht die Rekrutierung von Adapterproteinen (z. B. Grb2, SHC2, SOS) an die Rezeptoren nach sich; außerdem können EGFR die Phospholipase C gamma (PLCG) oder den anti-apoptotischen Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3K)/Akt Signalweg aktivieren (Abb. 2.41, Abb. 72.3).

Monoklonale Antikörper gegen HER1 wie **Cetuximab** und **Panitumumab** werden z. B. beim metastasierten Kolorektalkarzinom (Kap. 73.5.1) eingesetzt; niedermolekulare Hemmer der EGF-Rezeptor-Tyrosinkinase wie **Erlotinib** und **Osimertinib** beim metastasierten nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom (Kap. 73.3.2). EGFRs unterliegen einer zirkadianen Aktivitätskontrolle (EGFRs sind hauptsächlich nachts aktiv), was einen Einfluss auf die tageszeitliche Abstimmung der Gabe von EGFR-Inhibitoren bezüglich der Wirksamkeit und des Nebenwirkungsprofils hat.

Bei vielen malignen Tumoren konnten Punktmutationen bei dem als **KRAS** (Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog) bezeichneten Gen, das für ein membranständiges monomeres G-Protein der Ras-Superfamilie kodiert, nachgewiesen werden. Beispielsweise führt ein Austausch der Aminosäure Glycin gegen Cystein im Codon 12 des KRAS-Gens zu einem Aktivitätsverlust der GTPaseAktivität des K-Ras Proteins und damit auch ohne entsprechende Wachstumsfaktoren zu einer konstitutiven Aktivität des G-Proteins (**KRAS-G12C-Mutation**). Eine andere sehr häufige KRAS-Mutation stellt der Austausch von Glycin gegen Asparaginsäure an Position 12 des Proteins dar, die man u. a. beim Pankreaskarzinom (37 %) und bei kolorektalen Karzinomen (12 %) findet. K-Ras steht dabei am Beginn einer Kaskade von Kinase-Reaktionen, an deren Ende über die Phosphorylierung einer MAP-Kinase (Mitogen-aktivierten Proteinkinase) eine vermehrte Transkription und damit eine gesteigerte Zellproliferation steht. Mit dem kovalenten und irreversiblen KRAS-Inhibitor **Sotorasib** (Lumykras®), der selektiv das charakteristische Cystein des mutierten KRAS^{G12C} bindet, wurde 2022 der erste Wirkstoff zur Behandlung von Patienten mit einem nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit KRAS-G12C-Mutation zugelassen; der Wirkstoff hemmt das Tumorwachstum und fördert zudem die Apoptose der Tumorzellen. Mit **Adagrasib** (Krazati®) hat die EU im Jahr 2024 einen weiteren

KRAS-Inhibitor zur Behandlung des nichtkleinzelligen Lungenkrebses zugelassen.

Weitere Vertreter dieser Gruppe stellen die 3 Mitglieder der **Raf**- (rapidly accelerated fibrosarcom) Proteinfamilie als Teil des MAP-Kinase Signalwegs dar (Abb. 2.41). Mutationen im BRAF-Gen, das die Serin/Threonin-Kinase B-Raf kodiert, führen zu einer konstitutiven Aktivierung der RAS-RAF-MEK-ERK-Signalkaskade (Abb. 2.41) und werden bei ca. 50 % der Patienten mit einem malignen Melanom gefunden. **Vemurafenib** (Zelboraf®) stellt einen selektiven **BRAF-Inhibitor** für das sehr häufig vorkommende mutierte BRAF^{V600E} dar (Austausch von Valin gegen Glutaminsäure); der reversible BRAF-Inhibitor **Dabrafenib** (Tafinlar®) blockiert die BRAF-Varianten V600E, V600K und V600D (Kap. 73.3.9).

72.3.2 Verlust wachstumshemmender Signale: der Zellzyklus und seine Kontrolle

Beim Zellzyklus wird zwischen der

- **Mitosephase** und
- **Interphase**

unterschieden.

Die Interphase wird nochmals unterteilt in die

- sich an die Mitosephase (M-Phase) anschließende **G₁-Phase** (Wachstumsphase 1, G von engl. growth = Wachstum),
- **S-Phase** (Synthesephase) und
- **G₂-Phase** (Wachstumsphase 2).

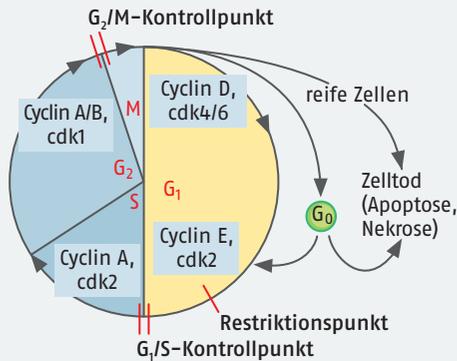
In der G₁-Phase werden vornehmlich Nucleotide und Proteine synthetisiert, die Zelle wächst, bestimmte Zytoplasmastrukturen differenzieren aus. In der relativ kurzen S-Phase wird durch Neubildung der Desoxyribonucleinsäure der Chromosomensatz verdoppelt und damit die Zellteilung vorbereitet. An die S-Phase schließt sich die postsynthetische Wachstumsphase (G₂-Phase) an. In ihr liegen die Chromosomen bereits in Form von Chromatiden vor.

Von den insgesamt in einem Gewebe vorhandenen Zellen ist nur ein Teil in diesem Teilungszyklus, der Rest befindet sich in der **G₀-Phase**, in dem sich die Zellen in einem reversiblen Ruhezustand (nichtproliferierende Zellen) mit normalem Stoffwechsel befinden (G₀-Pool). Bei soliden Tumoren liegen oftmals ca. 90 % aller Tumorzellen, bei einigen malignen Systemerkrankungen jedoch nur 10 % in der Ruhephase vor.

Die Dauer des Zellzyklus wird von dem jeweiligen Zelltyp bestimmt. Bei einer schnell wachsenden Säugerzelle beträgt sie im Mittel etwa 24 Stunden und zwar 23 Stunden für die 3 Perioden der Interphase und eine Stunde für die Mitosephase.

Das Durchlaufen des Zellzyklus unterliegt positiven (Proteinen, die den Übergang in die nächste Phase aus-

Proliferationskontrolle:
Wachstumsfaktoren;
Cycline A, B, D, E;
cyclinabhängige
Kinasen (cdk oder cdc)



Inhibitionskontrolle:
p53, Retinoblastom-
Genprodukt (RB)

- **Abb. 72.4** Assoziation verschiedener Cycline und cyclinabhängiger Kinasen (Cdk) während des Zellzyklus. Die Dauer der verschiedenen Zyklusphasen (G₁-Phase, S-Phase, G₂-Phase und Mitose-Phase) ist durch die Größe des Kreissegments angedeutet. Endogene Inhibitoren der cyclinabhängigen Kinasen (z. B. p16, p21) sind hier zur Vereinfachung nicht eingezeichnet. Details siehe Text.

lösen) und negativen Regulatoren (Proteinen, die das weitere Fortschreiten des Zyklus blockieren). **Positive Regulatoren** sind neben Wachstumsfaktoren, z. B. dem epidermalen Wachstumsfaktor (epidermal growth factor, EGF) insbesondere die an cyclinabhängige Kinasen (Cdk) bindenden **Cycline**. Die zelluläre Cdk-Konzentration fluktuiert während des Zellzyklus nur gering. Die Regulation der Aktivität der unterschiedlichen Cdks erfolgt durch die verschiedenen Cyclin-Subtypen (Cyclin A, B (auch Cyclin M genannt), D und E), deren Konzentration wiederum transkriptionell, durch Proteinabbau sowie durch deren subzelluläre Lokalisation gesteuert wird; zusätzlich werden die Cdks durch die Bindung von Vertretern zweier spezifischer endogener Cdk-Inhibitoren (cyclin-dependent kinase inhibitors, CKI) reguliert (INK4- und Cip/Kip-Familie, s. u.). Für jede Phase des Zellzyklus sind definierte Komplexe aus Cyclinen und cyclinabhängigen Kinasen beschrieben (• Abb. 72.4), deren Aktivität Voraussetzung für den Ablauf des Zellzyklus ist. Bis zum Restriktionspunkt, einem bestimmten Punkt in der späten G₁-Phase (• Abb. 72.4), ist der Zellzyklus von mitogenen Signalen abhängig. Nach der Passage dieses kritischen Kontrollpunkts ist der Weg durch den Zellzyklus irreversibel

festgelegt und es sind keine weiteren Wachstumsfaktorsignale mehr notwendig. Die Gruppe der CDK-Inhibitoren, z. B. **Palbociclib**, können die Tumorzellen in distinkten Phasen des Zellzyklus arretieren und so die Proliferation des Tumors stoppen (► Kap. 73.3.11).

Durch den Cyclin-D/Cdk4/6-Komplex und nachfolgend durch Cyclin-E/Cdk2 wird das Tumorsuppressorprotein **Retinoblastom-Protein** (pRb) phosphoryliert. Diese Phosphorylierung bewirkt in einem ersten Schritt die Freisetzung einer Histon-Deacetylase (HDAC) und nach weiterer Phosphorylierung die Aktivierung von Transkriptionsfaktoren der E2F-Familie, die den Übergang aus der G₁- in die S-Phase kontrollieren. pRb wird beim Übergang von der M- zur G₁-Phase wieder dephosphoryliert, sodass es wieder in einem wachstumshemmenden Zustand überführt wird. Mutationen in beiden Allelen des pRB-Gens führen im Kindesalter zum **Retinoblastom** in der sich entwickelnden Retina (Inzidenz: 1 : 20000). Da pRb den Zellzyklus im gesamten Organismus reguliert, werden Mutationen im pRB-Gen auch z. B. beim Bronchial-, Prostata- und dem Mammakarzinomen gefunden.

Durch **negative Regulatoren** kann der Zellzyklus an definierten Punkten angehalten werden, um die Proliferation von Zellen zu kontrollieren und beispielsweise im Falle einer DNA-Schädigung zu Reparaturzwecken die Replikation zu unterbrechen (**DNA Damage Response**). Dies geschieht typischerweise beim Übergang von der G₁- in die S-Phase (Checkpoint 1; G₁/S-Kontrollpunkt) sowie beim Übergang von der G₂- in die M-Phase (Checkpoint 2, G₂/M-Kontrollpunkt, • Abb. 72.4). Der **Checkpoint 1** (G₁ DNA damage checkpoint) wird wesentlich durch das **Protein p53** kontrolliert, das zu den Tumorsuppressorproteinen (Produkte der Tumorsuppressorgene) gehört (■ Tab. 72.2). p53 unterbricht bei einem Gendefekt in einer Zelle deren Zellzyklus am Restriktionspunkt 1 so lange, bis der Defekt repariert ist (p53: „Wächter des Genoms“). Dabei reguliert p53 eine Vielzahl von Proteinen, u. a. spezifische Inhibitoren der oben erwähnten cyclinabhängigen Kinasen (cyclin-dependent kinase inhibitors; CKI). Beispiele für CKI sind p16, p27, p57 und die p21-Familie von Cdk-Inhibitoren. p16^{ink4a} aus der INK4-Inhibitorfamilie konkurriert z. B. mit Cyclin D um die Bindung an Cdk4 und Cdk6 und wirkt spezifisch während der G₁- und S-Phase des Zellzyklus (• Abb. 72.4); Überexpression von Cyclin-D sowie unzureichende CKI-Aktivität beschleunigen demzufolge die Zellteilung. Das p21-Gen (Cip/Kip-Inhibitorfamilie), dessen Transkription durch p53 induziert wird, inhibiert mehrere Cdk/Cyclin-Komplexe und bewirkt damit einen Zellzyklus-Arrest (• Abb. 72.5). Dadurch wird u. a. die Rb-Phosphorylierung blockiert, und die Zelle in der G₁-Phase arretiert oder in die Seneszenz überführt. Die Cyclin-Inhibitoren p27 und p57 sind Regulatoren für die G₀-Phase. Gelingt die Repara-

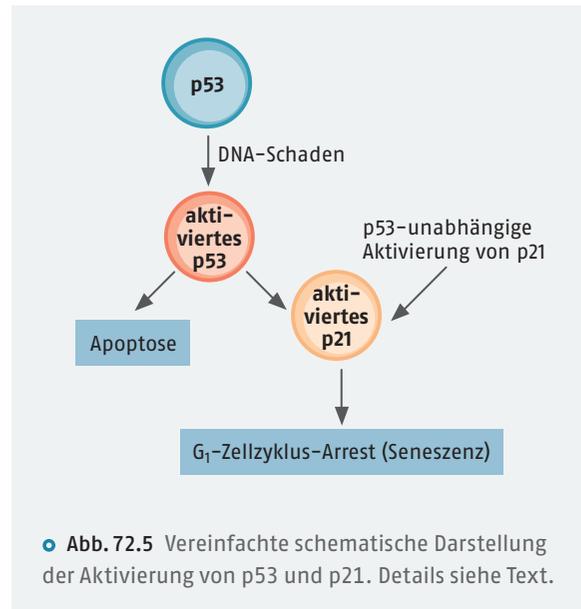
tur der DNA im Zellzyklusarrest nicht, löst p53 Apoptose aus, indem proapoptotische Gene induziert werden. Ferner hemmt p53 das Tumorwachstum, da Angiogenese-Inhibitoren wie **Thrombospondin 1 (TSP1)** vermehrt durch p53 exprimiert werden.

An der Etablierung des **Checkpoint 2** (G_2/M DNA damage checkpoint, Arrest bei DNA-Schäden nach der Replikation) sind die miteinander verwandten Kinasen **ATR** (Ataxia telangiectasia and Rad3 related) und **ATM** (Ataxia telangiectasia mutated) sowie nachgeschaltet die Checkpoint-Kinasen **Chk1** und **Chk2** (Chk: checkpoint-homologue kinase) beteiligt, die nach DNA-Schädigung aktiviert werden. Zum einen beeinflussen sie über weitere Kinasen und Phosphatasen den Phosphorylierungszustand und damit die Aktivität der Cdk's; zum anderen kommt es durch die Phosphorylierung von p53 durch ATR und ATM zu einer erhöhten Konzentration (Blockade der Proteolyse von p53) und Aktivität von p53.

Die korrekte Teilung der Chromosomen während der Mitose wird durch den **mitotischen Checkpoint**, den spindle assembly checkpoint, sichergestellt. Inhibitoren für einzelne Mitglieder der **Kinestinspindelprotein (KSP)** Familie, wie Blocker für KIF11 (z. B. **Ispinesib** oder **Filanesib**), werden gegenwärtig intensiv bezüglich ihres therapeutischen Potenzials für eine Chemotherapie untersucht.

Mutationen können die wichtigen Funktionen von p53 (z. B. Tumorsuppressor) beeinträchtigen: So führen Xenobiotika wie **Aflatoxin B₁** (◉ Abb. 91.45) oder Bestandteile des Tabakrauchs zu spezifischen Punktmutationen des p53-Gens und damit zu dessen Funktionsuntüchtigkeit. Derartige Mutationen des p53-Gens sind bei 60% aller Tumoren nachweisbar (Stand 2024). Tumoren mit einer p53-Mutation sind durch besonders bösartiges Wachstum (rasche Metastasierung, geringe 5-Jahres-Überlebensrate) charakterisiert. Das liegt u. a. daran, dass mutiertes p53 nun als potentes Onkogen wirkt, Mutationen aber auch an Tochterzellen weitergegeben werden, die auf DNA-Schäden ebenfalls nicht mehr mit einem p53-vermittelten Zellzyklusarrest reagieren können. Zudem sind genomgeschädigte maligne Zellen nach einer Strahlungs- und Chemotherapie nicht mehr in der Lage, in die Apoptose einzutreten. Ursächlich durch eine Mutation in p53 bedingte Tumorerkrankungen sind hauptsächlich das Nebennierenrindenzarzinom, das Ösophaguskarzinom und das Nasopharynxkarzinom.

Keimbahnmutationen im p53-Gen führen zum **Li-Fraumeni-Syndrom**, ein seltenes aber besonders aggressives Krebsprädispositionssyndrom. Betroffene haben im Vergleich zur Gesamtbevölkerung eine 50-fach erhöhte Wahrscheinlichkeit, eine Krebserkrankung bis zum 30. Lebensjahr zu entwickeln. Die häufigsten Krebsarten sind Brustkrebs im Frühstadium,



Nebennierenrindenzarzinom, Weichteilsarkome, Osteosarkome und Hirntumoren.

DNA-Schäden werden üblicherweise durch eine Vielzahl von Reparaturmechanismen (**DNA Damage Response, DDR**) korrigiert. In jeder menschlichen Zelle werden pro Tag ca. 60 000 DNA-Schäden repariert. Die ATR/CHK1- und die ATM/CHK2-Signalkaskaden gehören zum DDR-Netzwerk, deren Deregulation mit einer erhöhten genetischen Instabilität und Krebsdisposition assoziiert ist. Speziell DNA-Doppelstrangbrüche führen zu gravierendsten DNA-Schäden und bewirken primär eine Aktivierung der ATM/CHK2-Achse, wobei CHK2 die Reparatur der DNA initiiert, indem es den Tumorsuppressor Breast Cancer 1 (**BRCA1**) aktiviert (▣ Tab. 72.2). Mutationen in den Genen für BRCA1 und BRCA2 sowie ATM und CHK2 führen zu einer signifikanten Erhöhung des Brustkrebsrisikos.

Inhibitoren der **Poly-ADP-Ribose-Polymerase (PARP)**, ein Enzym, dem eine wichtige Rolle bei der Reparatur von DNA-Einzelstrangbrüchen zukommt, werden zur Behandlung maligner Tumoren (z. B. Ovarialkarzinom) zur Steigerung der Effizienz einer Chemotherapie eingesetzt (► Kap. 73.2.6).

Ein weiteres wichtiges Molekül, das in der Lage ist, das Zellwachstum einer Vielzahl von Zellarten zu hemmen, ist der **transformierende Wachstumsfaktor β (TGF- β)**. Durch Bindung von TGF- β an seinen Rezeptor bildet sich ein tetramerer Rezeptorkomplex mit Aktivierung einer Tyrosinkinasefunktion, die spezielle Adapterproteine, die Smad-Proteine, phosphoryliert. Diese können dann als Transkriptionsfaktoren in den Zellkern wandern und dort die Genexpression beeinflussen (◉ Abb. 2.43). Wichtige regulatorische Effekte der Aktivierung der TGF- β -abhängigen Signalkaskade

sind die Hemmung der Genexpression von c-myc, einem Transkriptionsfaktor, der für das Zellwachstum eine zentrale Rolle spielt, sowie die Aktivierung der Expression von Inhibitoren cyclinabhängiger Kinasen wie p21. Interessanterweise hat TGF- β in unterschiedlichen Zelltypen pleiotrope regulatorische Aktivitäten: Während das Zytokin im Frühstadium vieler Tumoren eine wachstumshemmende, proapoptotische und anti-angiogenetische Wirkung hat (Tumorsuppressor), kommt es in fortgeschrittenen Stadien zu einer TGF- β vermittelten Förderung der Progression der Krebserkrankung (z. B. Steigerung der Invasivität, Neoangiogenese, Hemmung zytotoxischer T-Lymphozyten und Neutrophiler Granulozyten), die durch eine Sezernierung von TGF- β durch die Tumorzellen durch auto- und parakrine Effekte noch verstärkt wird.

72.3.3 Störung des programmierten Zelltods

Durch programmierten Zelltod (**Apoptose**, griech. „Laubfall“) können nicht mehr benötigte oder geschädigte Zellen mittels einer spezifischen Signalkaskade gezielt eliminiert werden (• Abb. 72.6). Dabei werden zwei verschiedene Wege der Apoptoseinduktion (extrinsische und intrinsische Apoptose) unterschieden.

Beim **extrinsischen Weg** wird ein extrazelluläres Signal durch **Todesrezeptoren** (death receptors) nach intrazellulär vermittelt. Beispiele für solche Apoptose-induzierende Effektor-Rezeptor-Komplexe sind der Tumornekrosefaktor (TNF) mit einem seiner Rezeptoren (TNF1-Rezeptor), der TRAIL-R1 und TRAIL-R2 mit dem Liganden Trail bzw. der Fas-Ligand mit dem Fas-Rezeptor (syn. CD95, APO-1). Die Besetzung des Rezeptors mit seinem Liganden führt zur Trimerisierung der Rezeptoren in der Plasmamembran und der Bindung von Adapterproteinen (TRADD: TNFR1 associated death domain containing protein, FADD: Fas associated death domain containing protein, RIPK1: Receptor interacting protein kinase 1) an die intrazellulären Todesdomänen der Rezeptoren. Als Folge werden kaskadenartig Proteasen (**Initiatorcaspase 8, Effektorcaspasen-3, -6, -7**) aktiviert, die den programmierten Zelltod einleiten (► Kap. 2.2.4).

Der **intrinsische Apoptoseweg**, der durch Zytostatika, oxidativem Stress, virale Infektion oder Strahlenbehandlung initiiert werden kann, beginnt unabhängig von den Todesrezeptoren mit einer mitochondrialen Freisetzung von Cytochrom C, das mit dem Adapterprotein APAF-1 (apoptotic protease activating factor 1) und der zymogenen Vorstufe der Initiatorcaspase 9 (Procaspase 9) einen Proteinkomplex bildet, das **Apoptosom**. Autokatalytisch aktivierte Caspase 9 bewirkt dann die Rekrutierung der Effektor-Procaspase 3 an das heptamere Apoptosom, wodurch diese Caspase eben-

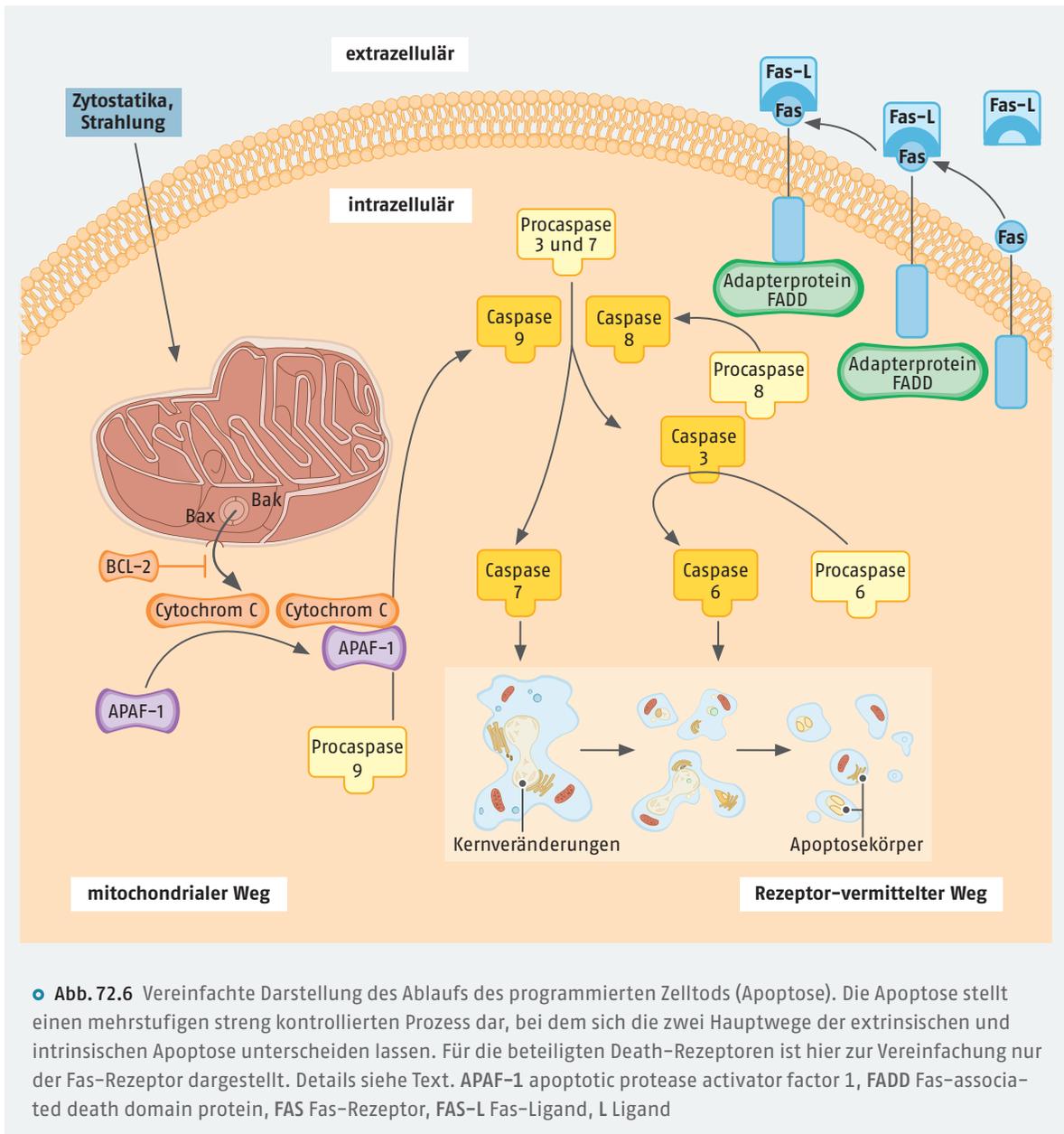
falls aktiviert wird. Diese mitochondrial vermittelte Apoptose kann durch verschiedene Proteine moduliert werden: So gibt es einerseits proapoptotische Proteine (z. B. BAX: Bcl-2 associated X protein und BAK: Bcl-2 homologous antagonist killer), die eine Pore in der Mitochondrienmembran bilden und dadurch die Freisetzung von Cytochrom C auslösen. Andererseits existieren antiapoptotische Proteine (z. B. Bcl-2 und Bcl-X als Hauptvertreter), welche die Aktivität der proapoptotischen Proteine BAX und BAK hemmen. Erhöhte Bcl-2- oder Bcl-X-Level können durch die Suppression der Apoptose zur Entstehung von Krebs beitragen.

Zytostatika (z. B. Fluorouracil) können Zelltod auch dadurch auslösen, dass der Ligand für den Fas-Rezeptor (FasL oder das verkürzte sCD95L) vermehrt gebildet wird.

Morphologisch kommt es im Rahmen der Apoptose zu stark geschrumpften, kugelförmigen Zellen mit ausgestülpten Zellmembranen (Membran-Blebbing). Die Filamente des Zytoskeletts aggregieren, und der Zellkern fragmentiert. Durch Einwirkung einer Caspase-aktivierten DNase (CAD) entstehen DNA-Bruchstücke definierter Größe ($n \times 200$ Basenpaare), die in der Gelelektrophorese das charakteristische Bild einer Leiter ergeben (**DNA-Laddering**). Schließlich erfolgt die Fragmentierung der Zelle in kleine membranumhüllte **Apoptosekörper** (eat me Moleküle), die von Makrophagen und Granulozyten erkannt und durch Phagozytose aufgenommen und abgebaut werden (• Abb. 72.6).

Apoptose findet an vielen Orten im Organismus unter physiologischen Bedingungen statt, z. B. bei der Abstoßung von Enterozyten im Gastrointestinaltrakt oder bei der Selektion immunkompetenter Zellen. Andererseits wird bei einer Reihe von Krankheiten (Autoimmunerkrankungen, Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, Herzinsuffizienz) eine gestörte Apoptosefunktion als ursächlich oder zumindest als modulierender Faktor angesehen. Im Falle von Tumorerkrankungen ist die Fähigkeit der Tumorzellen zur Apoptose häufig stark eingeschränkt. Als Ursache kann eine erhöhte Expression antiapoptotischer Proteine (z. B. von Bcl-2) vorliegen, die für viele Tumoren beschrieben ist (z. B. malignes Melanom, Mammakarzinom, Prostatakarzinom, Lungenkarzinom, Lymphome und Leukämien). Beim folliculären Lymphom, ein bösartiger Tumor aus der Gruppe der Non-Hodgkin-Lymphome, findet man in 90 % der Fälle eine durch Chromosomentranslokation verursachte Überexpression des antiapoptotischen Bcl-2 Proteins, wodurch es zu einer konsekutiven Hemmung der Apoptose kommt.

Mitglieder der Bcl-2-Familie (z. B. Bcl-X, Bcl-2) werden u. a. auch durch das proapoptotische mitochondriale Protein PUMA (p53 upregulated modulator of apoptosis) gehemmt, sodass eine Aktivierung von BAX und BAK und damit die mitochondriale Freisetzung



• **Abb. 72.6** Vereinfachte Darstellung des Ablaufs des programmierten Zelltods (Apoptose). Die Apoptose stellt einen mehrstufigen streng kontrollierten Prozess dar, bei dem sich die zwei Hauptwege der extrinsischen und intrinsischen Apoptose unterscheiden lassen. Für die beteiligten Death-Rezeptoren ist hier zur Vereinfachung nur der Fas-Rezeptor dargestellt. Details siehe Text. APAF-1 apoptotic protease activator factor 1, FADD Fas-associated death domain protein, FAS Fas-Rezeptor, FAS-L Fas-Ligand, L Ligand

von Cytochrom C verhindert wird. PUMA kommt daher in der Pathophysiologie verschiedener Malignomen eine wichtige Rolle zu. Ähnliches gilt für das proapoptotische Protein NOXA (Syn. Phorbol-12-Myristat-13-Acetat-induziertes Protein 1, PMAIP1), das an das antiapoptotische Protein Mcl-1 (myeloid cell leukemia-1) bindet und dieses so inaktiviert. Mutationen im PMAP11-Gen sind u. a. mit dem adulten T-Zell-Lymphom assoziiert.

Abzugrenzen von der Apoptose ist die **Nekrose** sowie andere „lytische“ Formen des programmierten Zelltods (Nekroptose, Ferroptose, Pyroptose), bei denen der Zellinhalt unkontrolliert austritt und eine Entzündungsreaktion auslöst. Darüber hinaus gibt es zahlrei-

che Sonderfälle des programmierten Zelltods, z. B. Anoikis und, NETose.

Tumorzellen besitzen unterschiedliche strategische Ansätze, eine Apoptose einzuschränken oder zu umgehen. Damit zählt die **Apoptoseresistenz** zu einer der Schlüsselmerkmale maligner Zellen: Neben der Inaktivierung des Tumorsuppressors p53 als Initiator der intrinsischen Apoptose gehören dazu u. a. die Überexpression antiapoptotischer Regulatorproteine (z. B. Bcl-2 oder Bcl-X) oder die Herunterregulierung oder Inaktivierung proapoptotischer Proteine (z. B. BAX oder PUMA). Dazu zählten aber auch die 8 Mitglieder der endogenen Familie der **Apoptose-Inhibitoren** (Inhibitors of apoptosis protein, IAP), die u. a. Blocker

für Caspasen darstellen. Eines der Schlüsselmitglieder der IAP-Familie stellt das antiapoptotische Protein **Survivin** dar, das in einer Vielzahl menschlicher Krebsarten überexprimiert ist, und dessen Überexpression mit dem Wiederauftreten eines Tumors sowie einer Chemoresistenz korreliert. Das klinische Potenzial einer auf Survivin ausgerichteten Krebstherapie wird daher gegenwärtig intensiv untersucht, wobei sowohl niedermolekulare Survivin-Inhibitoren als auch peptidbasierte therapeutische Impfstoffe zur Auslösung einer Immunreaktion gegen das IAP eingesetzt werden.

72.3.4 Unbegrenzte Zellteilung

Ein weiterer Grund für eine verringerte Apoptose und damit „Unsterblichkeit“ (Immortalität) von Krebszellen kann in einer erhöhten Aktivität der **Telomerase** liegen. Die Enden (Kappen) der Chromosomen bestehen aus spezifischen DNA-Sequenzen, den Telomeren, mit der sich etwa 1000-fach wiederholenden Basenfolge TTAGGG. Bei jeder DNA-Replikation verkürzen sich die Telomere; bei kritischer Verkürzung wird die Zellteilung unmöglich (**Hayflick-Grenze**), und die gealterte Zelle mit kurzen Telomeren wird über die Aktivierung von p53 und p21 in einen anhaltenden Zellzyklusarrest versetzt (**replikative Seneszenz**) bzw. der programmierte Zelltod wird eingeleitet. Die Telomerase, die zu den Reversen Transkriptasen gehört (Umschreibung von RNA in DNA), wirkt dieser während der Alterung von Zellen stattfindenden sukzessiven Verkürzung der DNA entgegen, indem sie die Verlängerung der Telomere während der DNA-Replikation bewerkstelligt. Während gesunde und sich langsam teilende Zellen in aller Regel keine aktive Telomerase besitzen, wurde dieses Enzym in vielen Tumoren, aber auch in sich kontinuierlich teilenden Zellen wie Knochenmarkszellen, Keimbahnzellen, Stammzellen und bestimmten Arten von Immunzellen nachgewiesen, wo das Enzym vermutlich dazu beiträgt, dass sich Tumorzellen unendlich oft teilen können. Entsprechend könnte eine Hemmung der Telomerase zur Herbeiführung von replikativer Seneszenz und Apoptose einer unkontrollierten Zellteilung von Tumoren entgegenwirken. Potenzielle Telomerasehemmer werden gegenwärtig in präklinischen und klinischen Studien getestet, zeigen aber bisher unbefriedigende Ergebnisse.

72.3.5 Stimulation der Gefäßneubildung

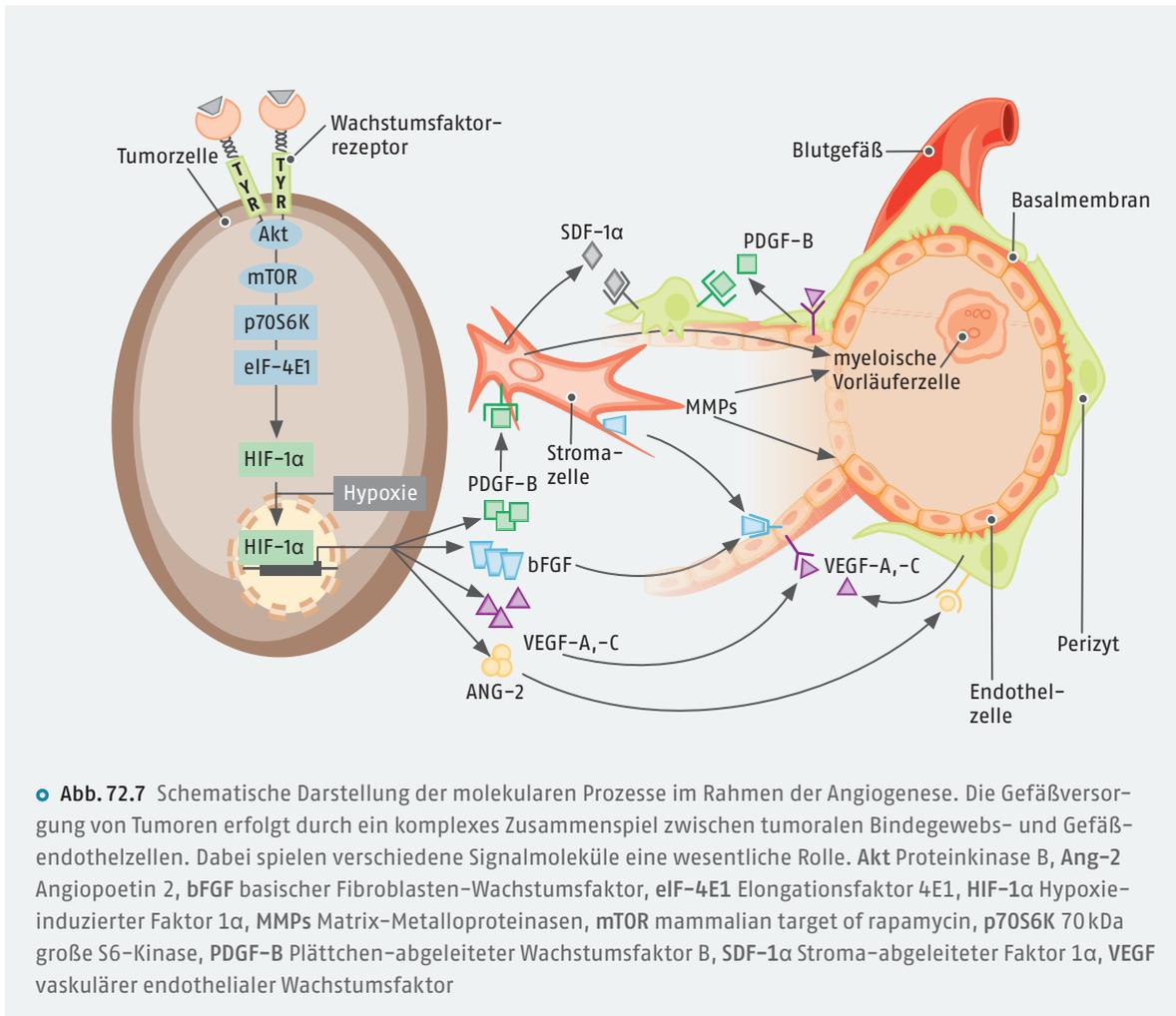
Für das Wachstum von Tumoren ist eine ausreichende Sauerstoff- und Nährstoffversorgung unabdingbar, die jedoch nur dann erfolgen kann, wenn der solide Tumor nach Erreichen einer bestimmten Größe (1–2 mm³) ausreichend vaskularisiert ist.

Da Tumoren selbst keine Gefäße bilden können, müssen sie vorbestehende Blutgefäße zur Gefäßbildung (**Angiogenese**) veranlassen. Hiervon zu unterscheiden ist die **Vaskulogenese**, die die Neubildung von Gefäßstrukturen durch zirkulierende Angioblasten vorwiegend während der Embryonalentwicklung beschreibt.

Eine zentrale Rolle spielt dabei die Familie der **vaskulären endothelialen Wachstumsfaktoren** (vascular endothelial growth factors; VEGFs) und deren Rezeptoren VEGFR-1, VEGFR-2 und VEGFR-3. Bei Sauerstoffmangel wird in der Tumorzelle der **Hypoxie-induzierbare Faktor** (HIF-1) gebildet, der seinerseits die Expression proangiogenetischer Faktoren wie VEGF aktiviert. Die Interaktion von VEGF-A mit VEGFR-2 ist für die Mehrzahl der angiogenetischen Effekte verantwortlich. Der VEGFR-1 ist lediglich ein „Lockrezeptor“, an den VEGF-A bindet; er reguliert die Menge an freiem VEGF-A (► Kap. 73.5.3).

Durch VEGF wird die Gefäßneubildung initiiert (◉ Abb. 72.7). Zur Blutseite hin besitzen intakte Gefäße eine geschlossene Schicht von Endothelzellen, die durch eine Basalmembran von der darunter liegenden Gefäßmuskulatur getrennt sind. Die nötige Stabilität des Gefäßes wird durch auf die Basalmembran aufgelagerte Perizyten gewährleistet. Unter dem Einfluss proangiogenetischer Stimuli, insbesondere von Angiopoeitin-2 (Ang-2, engl. Angiopoietin-2) nach Wechselwirkung mit dem Tie-Ligand-Rezeptor-System, lösen sich Perizyten von der Gefäßwand ab. Der so veränderte Abschnitt der Basalmembran kann nun durch proteolytische Matrix-Metalloproteinasen (MMPs) abgebaut werden. Durch sowohl aus Tumorzellen als auch von Perizyten freigesetzten VEGF und Fibroblasten-Wachstumsfaktor (fibroblast growth factor, FGF) verlieren die betreffenden Endothelzellen ihren Zell-Zell-Kontakt und beginnen, vermittelt durch Ephrinrezeptoren (EphR), chemotaktisch in Richtung des angiogenetischen Gradienten zu wandern. Es formiert sich eine Gefäßspore, an deren Ende sich eine Tip-Zelle befindet. Unter Einwirkung von VEGF und dem VEGFR-2 sowie dem Korezeptor Neuropilin-1 (Nrp1) bildet die Tip-Zelle den Notch-Liganden delta-like 4 (DLL4), der den Notch-Rezeptor auf benachbarten Endothelzellen aktiviert. Dies führt in diesen Zellen zur Expression des VEGFR-1, sodass mit größer werdender Entfernung von der Tip-Zelle die freie VEGF-A-Konzentration abnimmt. Die Gefäßspore bewegt sich also entlang eines VEGF-Gradienten.

Sobald sich ein vorläufiges Gefäßlumen aus Endothelzellen gebildet hat, schütten diese nach Aktivierung von VEGF-Rezeptoren PDGF-B (platelet-derived growth factor B) aus, der Perizyten an das Gefäßlumen rekrutiert, um den neu entstandenen Gefäßabschnitt zu stabilisieren. Unterstützt wird der Prozess der Gefäßneubildung auch durch tumornahe Bindegewebszellen



(Stromazellen). Diese sezernieren nach Stimulation durch PDGF-B einerseits FGF (fibroblast growth factor) und begünstigen so die Wanderung von Endothelzellen; andererseits setzen sie SDF-1 (stroma-derived factor 1) frei, der die Rekrutierung von Perizyten an neu gebildete Gefäße unterstützt. Schließlich scheint auch die Mobilisierung von myeloischen Vorläuferzellen aus dem Knochenmark durch Matrix-Metalloproteinasen einen wichtigen Beitrag für die Angiogenese zu leisten.

Wie bereits erwähnt stellt **Thrombospondin 1 (TSP1)** ein sezerniertes Protein dar, dessen Transkription über p53 stimuliert wird, und das über CD36 (syn: Thrombozytenglykoprotein IV) an der Hemmung der Angiogenese beteiligt ist. Eine Fehlfunktion des Transkriptionsfaktors p53 führt somit über eine Reduzierung der Thrombospondin 1-Konzentration zu einer verstärkten Angiogenese, sodass TSP1-basierte Studien zur Angiogenesehemmung ein aktuelles Forschungsgebiet in der Entwicklung neuer Krebstherapieansätze darstellen.

Mit **Fruquintinib (Fruzaqla®)** hat die EMA im Jahr 2024 einen neuen Angiogenese-Inhibitor zur Behand-

lung von erwachsenen Patienten mit metastasierendem kolorektalem Karzinom (mCRC) zugelassen, die auf vorherige Standardtherapien nicht angesprochen haben. Fruquintinib hemmt die Phosphorylierung von VEGFRs 1, 2 und 3, sodass es zu einer reduzierten Gefäßneubildung kommt (►Kap. 73).

Ein anderer Mechanismus der Tumor-Neovaskularisierung besteht in der Neubildung von Blutgefäßen (**Vaskulogenese**) aus endothelialen Vorläuferzellen (Angioblasten), die aus dem Knochenmark stammen und im Blut zirkulieren. Dabei werden Angioblasten z. B. durch den VEGF angezogen und wandern dann über die Blutbahn in Richtung der Ausschüttung des Botenstoffs (z. B. einer Wunde oder eines Tumors).

72.3.6 Invasion und Metastasierung

Sehr häufig versterben Krebspatienten nicht an ihrem Primärtumor, sondern an Metastasen. Diese entstehen dadurch, dass aus dem Gewebeverband abgelöste, mit der Lymphe und/oder dem Blut abtransportierte Tumorzellen in andere Organe einbrechen und sich dort zu

Metastasen entwickeln (**Seed-and-Soil-Theorie** durch Paget, 1889). Aus der Vielzahl der sich täglich lösenden zirkulierenden Tumorzellen ist nur eine relativ kleine Fraktion (0,01 %) erfolgreich bei der Etablierung einer metastatischen Fernkolonie (**metastasis-inducing cancer stem cells**, MICs). Dies ist u. a. darauf zurückzuführen, dass zirkulierende Tumorzellen, die sich von der extrazellulären Matrix gelöst haben, normalerweise durch eine spezielle Form der Apoptose (**Anoikis**, „heimatlos“) ausselektioniert werden; nur zirkulierende Zellen, die eine **Anoikis-Resistenz** entwickelt haben, z. B. durch die Überexpression von Wachstumsfaktorrezeptoren wie Tropomyosinrezeptorkinase B (Trk-B), können ggf. eine Metastase entwickeln. Ein genaueres Verständnis der molekularen Vorgänge der Anoikis und der Entwicklung einer Anoikis-Resistenz könnte zur Identifizierung neuer pharmakologischer Zielstrukturen führen. Ein wichtiges an der Mobilisierung von Tumorzellen beteiligtes Protein ist der bereits erwähnte **transformierende Wachstumsfaktor β** (TGF- β ; ● Abb. 2.43), der neben der Zellzykluskontrolle (Arrest in der G₁-Phase) und Förderung der Angiogenese wesentlich an der Produktion von extrazellulären Matrixproteinen beteiligt ist. Viele Tumoren weisen Defekte in der TGF- β -Signaltransduktion auf. Tumorzellen reagieren darauf mit einer vermehrten Ausschüttung dieses Faktors. In einem fortgeschrittenen Stadium der Tumorentwicklung fördert TGF- β , neben anderen beteiligten Rezeptoren (z. B. Wnt, RTK oder Notch), die Umwandlung der ursprünglich epithelialen Tumorzellen zu Zellen mit eher mesenchymaler Charakteristik, die der von Bindegewebszellen (Fibroblasten) ähnelt (**epithelial-mesenchymal transition**, EMT im Gegensatz zu **mesenchymal-epithelial transition**, MET). Dieser Phänotyp ist durch Verlust der Zellpolarität, Zelladhäsion (Abnahme des Zelladhäsionsglykoproteins E-Cadherin) sowie hoher Zellmobilität (erhöhte Expression von N-Cadherin, Vimentin und Fibronectin) gekennzeichnet, was es den transformierten Zellen ermöglicht, sich als zirkulierende Tumorzelle auszubreiten, Blutgefäße zu infiltrieren und andere Gewebe zu invadieren. Daneben entstehen bei der epithelial-mesenchymalen Transition aber auch Zellen verschiedener hybrider Zwischenstufen mit sowohl epithelialen als auch mesenchymalen Eigenschaften (**E/M Phänotyp**), die sich dann als Cluster vom Primärtumor ablösen und ähnlich wie solitäre zirkulierende Tumorzellen auch Metastasen ausbilden können. Wie bereits erwähnt hat TGF- β eine immunsuppressive Wirkung, indem zytotoxische T-Lymphozyten, TH1-Zellen, natürliche Killerzellen, neutrophile Granulozyten und Makrophagen gehemmt werden (**tumor escape**). Bei einer bestehenden Tumorerkrankung (z. B. Pankreas-, Kolon- und Mammakarzinom) gehen erhöhte Serumspiegel an TGF- β mit einer schlechteren Prognose und einer gesteigerten venösen Invasion einher.

TGF- β induziert auch die Expression des Transkriptionsfaktors **Sox4** (SRV-Box Transcription Factor 4), dem ebenfalls eine Rolle bei der EMT zugeschrieben wird, da es neben der Histon-Methyltransferase auch die Transkription einer Reihe von EMT-relevanten Genen kontrolliert und in über 20 unterschiedlichen malignen Tumoren überexprimiert wird.

Tumorzellen müssen während der Metastasierung mehrfach biologische Barrieren passieren, die die Aktivität proteolytischer Enzyme erfordert. Unter diesen kommt der Gruppe der **Matrix-Metalloproteasen** (MMP) eine besonders wichtige Rolle zu. Bisher wurden im menschlichen Genom 24 dieser zinkhaltigen Proteine identifiziert, die in der Lage sind, verschiedene Extrazellulärproteine (u. a. Kollagene, Laminine, Fibronectin, Gelantine, Casein, Proteoglykane) abzubauen. Ferner sind MMP an der Tumordinvasion und der oben beschriebenen Angiogenese beteiligt. Die Expression von MMP in Tumoren und in tumornahen Geweben trägt somit wesentlich zur Metastasierung bei. Folglich gibt es zahlreiche Ansätze, MMP-Inhibitoren in der Tumorthherapie einzusetzen.

Das Zielorgan für die metastatische Kolonisierung entspricht häufig, aber nicht immer dem Organ der ersten Passage, also dem Organ, das nach der Intravasation der Tumorzellen im Gefäßsystem distal vom Primärtumor gelegen ist (z. B. bei kolorektalen Karzinomen die Leber und die Lunge). Mechanistisch gesehen würde nach diesem Konzept die Größe der **zirkulierenden Tumorzellen** (20–30 μm) relativ zum Durchmesser der Kapillaren (8 μm) dazu führen, dass metastasierende Zellen im ersten Kapillarbett, das sie durchströmen, praktisch physikalisch festgehalten werden. Diese Überlegung entspricht allerdings nicht der Beobachtung, dass unterschiedliche Primärtumore bevorzugt in einer begrenzten Anzahl ganz bestimmter Gewebe und Organe metastasieren (**organotrope Metastasierung**, **Organotropismus**) und einige Organe nur selten von Metastasen betroffen sind (z. B. das Herz). Außerdem kommt hinzu, dass die Metastasierung für einige Tumore praktisch nie im ersten nachgeschalteten Organ des Primärtumors stattfindet (z. B. präferenzielle Metastasierung des Prostatakarzinoms in den Knochen). Erklärbar wird der Organotropismus der metastatischen Kolonisierung aber durch die in den letzten Jahren gemachten Befunde, dass metastasierende Zellen eines Primärtumors offenbar in einem dynamischen und reziproken Austausch mit prämetastatischen Geweben bzw. mit sich gelösten und bereits in Sekundärorganen angesiedelten malignen Zellen (**disseminierte Tumorzellen**) stehen und dort das Priming organspezifischer **metastatischer Nischen** vorbereiten (**feed-forward loops**). Dabei scheinen disseminierte Zellen am Zielort häufig in einem zellteilungsinaktiven Zustand (Go/G1 Phase) zu

verweilen (**Tumorzell dormanz**), sodass sie gegenüber gebräuchlichen Chemotherapeutika nur wenig sensitiv und daher ursächlich für das Auftreten von Rezidiven verantwortlich sind. An dieser Vorbereitung einer geeigneten Mikroumgebung für die Ansiedlung und Proliferation von Tumorzellen zur Bildung von Metastasen (Immunsuppression, erhöhte Gefäßpermeabilität, Remodellierung der Matrix und Angiogenese) sind auch tumorspezifische **Exosomen** beteiligt, die verschiedene Signalmoleküle (z. B. Chemokine und Zytokine), DNA-Fragmente und Mikro-RNA (miRNA) beinhalten. Ein besseres Verständnis der zellulären und molekularen Mechanismen zur Etablierung organspezifischer **prämetastatischer Nischen** bietet insgesamt neue therapeutische Ansätze zur Verringerung der Metastasierungshäufigkeit.

72.3.7 Reprogrammierung des Energie-stoffwechsels

Im Gegensatz zu den meisten anderen metabolisch aktiven Zellen des Organismus gewinnen 60–90% der Tumorzellen zeit- und zelltypabhängig ihre Energie vornehmlich aus **anaerober Glykolyse**, die ungefähr 15-mal weniger ATP, bezogen auf ein Molekül D-Glucose, erzeugt als der vollständige oxidative Abbau zu Kohlenstoffdioxid und Wasser im Citratzyklus und in der Atmungskette. Um ihren vollständigen Energiebedarf zu decken, muss die Tumorzelle folglich, u. a. vermittelt durch das Tumorsuppressorprotein **PTEN** (Phosphatase and tensin homologue), entsprechend mehr Glucose aufnehmen, die dann aber Zellen in ihrer metabolischen Mikroumgebung, z. B. den tumorinfiltrierenden T-Zellen entzogen wird. Zudem führt die hohe Lactatkonzentration mit der Zeit zu einer Ansäuerung des Tumorstromas, sodass ein immunsuppressives Milieu entsteht, das auch im Zusammenhang mit dem Ansprechen auf die Therapieeffizienz z. B. mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICT) bzw. bei der Entwicklung einer ICT-Resistenz von Bedeutung sein könnte.

Ferner wird das Enzym **Indolamin-2,3-dioxygenase** (IDO), das die essenzielle Aminosäure Tryptophan abbaut, in einigen Krebsformen (z. B. Brust- und Prostatakrebs) verstärkt exprimiert, sodass die Aktivierung, Proliferation und das Überleben von T-Lymphozyten negativ beeinträchtigt wird; daher werden Inhibitoren für IDO zurzeit in klinischen Kombinationstherapieansätzen z. B. mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren intensiv untersucht.

Wie oben bereits erwähnt, wachsen Tumoren unter hypoxischen Bedingungen (Unterversorgung mit Sauerstoff). Bei Sauerstoffmangel wird in der Tumorzelle der Hypoxie-induzierbare Faktor 1 α (**HIF-1 α**) gebildet, der die Expression proangiogenetischer Faktoren wie VEGF, aber auch des Glykoproteinormons

Erythropoietin (EOP) zur Bildung von Erythrozyten aus Vorläuferzellen im Knochenmark sowie von iNOS und nahezu allen zentralen glykolytischen Enzyme aktiviert; zudem fördert HIF-1 α eine metabolische Reprogrammierung von Tumorzellen sowie deren Invasion und Metastasierung. Unter normoxischen Bedingungen (normale arterielle Sauerstoffsättigung von 98%) wird HIF-1 α durch die Prolyl-4-hydroxylase hydroxyliert, die als Sauerstoffsensor in der Zelle funktioniert. In der Folge bindet das **VHL-Protein** (VHL: von Hippel-Landau), ein Tumorsuppressor, an den modifizierten Transkriptionsfaktor, was zur Ubiquitinierung und Degradation von HIF-1 α führt. Unter hypoxischen Bedingungen bleibt die Hydroxylierung aus, HIF-1 α wird stabilisiert und transloziert in den Zellkern, wo im Komplex mit der HIF-1 β -Untereinheit die Gentranskription aktiviert wird. Der Einfluss auf das Ansprechen einer Krebstherapie durch gleichzeitige Reduzierung des HIF-1 α -Spiegels (RNA-Interferenz, RNAi) oder durch dessen pharmakologische Blockierung (niedermolekulare Inhibitoren) wird derzeit intensiv untersucht.

Ein hypoxischer Stoffwechsel verschiebt das ATP/AMP-Gleichgewicht in der Zelle zugunsten des AMP, was zur Aktivierung der **AMP-abhängigen Kinase** (AMPK) führt. AMP bindet an die γ -Untereinheit des inaktiven heterotrimeren Enzymkomplexes (α -, β - und γ -Untereinheiten der AMPK) und bewirkt eine Konformationsänderung, die die aktivierende Phosphorylierung der katalytischen α -Untereinheit durch die vorgeschaltete AMPK-Kinase LKB1 ermöglicht. LKB1 und ein nachgeschalteter aktivierter Effektor der AMPK, das TSC-Protein (ein GTPase aktivierendes Protein des monomeren G-Proteins Rheb), sind ebenfalls Tumorsuppressoren. Angeborene Mutationen in den Proteinen LKB1 und TSC, beim Peutz-Jeghers-Syndrom bzw. der tuberösen Sklerose, gehen mit einem erhöhten Risiko einer malignen Entartung einher. Die Aktivierung der AMPK führt neben der direkten Phosphorylierung und Regulation zahlreicher metabolischer Enzyme (Abb. 60.12) indirekt zur Hemmung des mTOR-Komplexes-1, der den anabolen Stoffwechsel und das Zellwachstum steuert. Darüber hinaus aktiviert AMPK den p53-Tumorsuppressor (Abb. 72.5), der als metabolischer Checkpoint einen Zellzyklus-Arrest bei einem Energiemangel bewirkt. Verschiedene p53-Zielgene kodieren für Inhibitoren der Glykolyse und Stimulatoren der oxidativen Phosphorylierung.

Der Einfluss diätetischer Interventionen (z. B. intermittierendes Fasten, ketogene Diät, reduzierter Proteingehalt, vegane Ernährung) auf den Erfolg einer Krebstherapie werden gegenwärtig intensiv diskutiert und u. a. im Rahmen der multizentrischen, offen randomisierten **BREAKFAST-2-Studie** untersucht. Bis jetzt kann allerdings auf der Basis der vorliegenden Ergebnisse keine abschließende Empfehlung hinsichtlich

einer bestimmten Ernährungsform oder spezieller Diäten und deren Auswirkungen auf eine Tumorthherapie abgegeben werden. Außerdem raten Fachgesellschaften wie die Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) ausdrücklich von „Krebsdiäten“ ab.

Die vermehrte Glucoseaufnahme durch Tumorzellen wird in der Onkologie z. B. zur Diagnose, aber auch zur Therapiekontrolle und zum Tumorstaging (Erfassung der Tumorausdehnung) eingesetzt. Dafür wird den Patienten ein ^{18}F -markiertes Glucose-Analogon (^{18}F -2-FDG), appliziert, das von den Tumorzellen mittels Glucosetransporter (Glut1 und Glut4) aus dem Blut aufgenommen, aber nicht vollständig metabolisiert werden kann. Die Verteilung des FDG-Tracers wird anschließend tomographisch mithilfe der Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET) bestimmt.

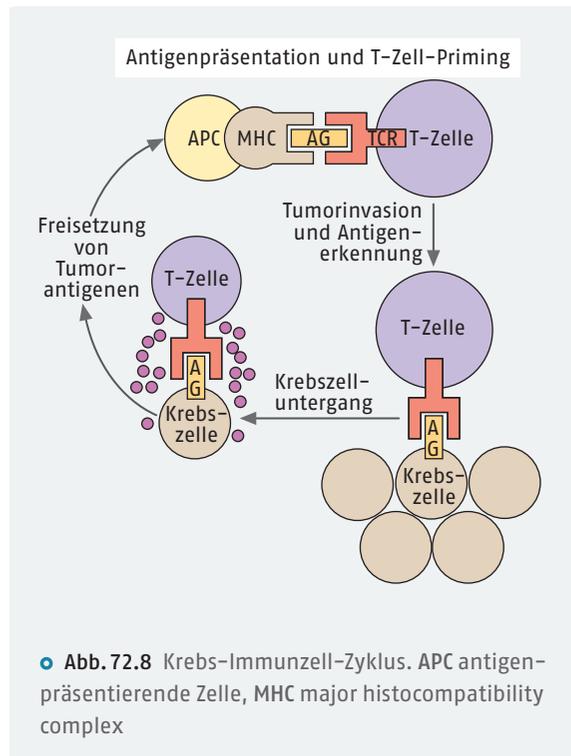
72.3.8 Verlust der Kontrolle durch das Immunsystem

Als Immune-Editing-Prozess (**Immunoediting**) wird das Antwortverhalten des Immunsystems auf Tumorzellen bezeichnet, der in 3 Phasen unterteilt werden kann:

- Immunüberwachung (immunosurveillance),
- Gleichgewicht von Tumor- und Immunzellen (equilibrium) und
- Immunevasion (immunescape).

Während der Phase der **Immunüberwachung** oder auch Eliminierungsphase können Tumorzellen durch das Immunsystem als Fremdzellen erkannt und eliminiert werden. Dementsprechend ist die Tumorzinzidenz bei immundefizienten Patienten oder solchen, die sich einer immunsuppressiven Therapie, z. B. im Rahmen einer Organtransplantation, unterziehen mussten, höher als in der allgemeinen Bevölkerung.

Die Immunantwort gegen einen Tumor beginnt mit der Freisetzung von tumorspezifischen Antigenen (TSA) durch absterbende Tumorzellen. Diese meist als Peptide vorliegenden Antigene entstehen z. B. aufgrund von Mutationen, z. B. mutiertes Ras oder p53. Tumorantigene werden von antigenpräsentierenden Zellen, d. h. dendritische Zellen und Makrophagen, im lymphatischen Gewebe mithilfe des major histocompatibility complex (MHC) den T-Zell-Rezeptoren naiver T-Zellen präsentiert, deren Aktivierung ein Priming der T-Zellen bewirkt (Abb. 73.47). Die MHC-Klasse-I-Komplexe sind vornehmlich für intrazelluläre Antigene verantwortlich. Sie sind auf nahezu jeder Körperzelle, also auch auf Tumorzellen exprimiert, und präsentieren die Peptidantigene den CD8^+ -zytotoxischen T-Zellen. MHC-Klasse-II-Komplexe werden hauptsächlich von Immunzellen wie Makrophagen und Lymphozyten exprimiert und präsentieren extrazelluläre Antigene



● Abb. 72.8 Krebs-Immunzell-Zyklus. APC antigenpräsentierende Zelle, MHC major histocompatibility complex

den CD4^+ -T-Lymphozyten (T-Helferzellen). Durch weitere kostimulatorische Zell-Zell-Kontakte erfolgt die volle Aktivierung der T-Zellen, die den Tumor infiltrieren und mittels ihres T-Zell-Rezeptors an die Antigen exprimierenden Tumorzellen binden. Nach Bindung und Aktivierung der T-Zellen setzen diese granulär gespeicherte zytotoxische Proteine wie das porenbildende **Perforin** und **Granzyme** (Serinproteasen) frei und exprimieren Liganden für Todesrezeptoren, z. B. Fas-Liganden (Abb. 72.6). In Summe kommt es zur Zerstörung der Tumorzelle, sodass erneut Tumorantigene freigesetzt werden, die wiederum von antigenpräsentierenden Zellen aufgenommen werden (**Krebs-Immunzell-Zyklus**, Abb. 72.8). Die zytotoxische T-Zell-Antwort ist eine der wichtigsten Antitumor-Abwehrmechanismen des Körpers und kann bei erneuter Exposition durch Aktivierung von T-Gedächtniszellen noch schneller und stärker ausgelöst werden.

CD4^+ -T-Lymphozyten (T-Helferzellen) sind auch an der B-Zell-Antwort beteiligt. B-Zellen töten Tumorzellen nicht direkt ab, sondern produzieren Antikörper, die gegen Tumorantigene gerichtet sind. Die Bindung der Antikörper an die Tumorzelle blockiert entweder die Funktion des Zielproteins, z. B. die Ligandenbindung an einen Wachstumsfaktorrezeptor, dessen Aktivierung deshalb ausbleibt, oder lockt andere Immunzellen wie Makrophagen und NK-Zellen (NK: Natural Killer) an, die die antigentragende Tumorzelle eliminieren. Dieser Vorgang wird als antikörperabhängige Zell-vermittelte Zytotoxizität (**antibody-dependent cellular cytotoxicity**,

ADCC) bezeichnet und ist die Grundlage für die pharmakologische Wirksamkeit vieler rekombinanter meist monoklonaler therapeutischer Antikörper.

Das Immunsystem hat mit den **Immun-Checkpoints** effektive Mechanismen entwickelt, um eine überschießende Immunreaktion auf körpereigene Antigene zu begrenzen (◉ Abb. 73.43). Für die volle T-Zell-Aktivierung ist ein kostimulatorisches Signal erforderlich, das durch die Interaktion des B7-Liganden (CD 80 oder CD86) auf der antigenpräsentierenden Zelle mit dem CD28-Rezeptor auf T-Zellen vermittelt wird. Viele Krebszellen exprimieren den B7-Liganden nicht und vermeiden damit eine effiziente Immunantwort. In der Folge der Aktivierung wird in T-Zellen ein weiterer Membranrezeptor, cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 (CTLA4), an die Zellmembran transloziert, wo er mit höherer Affinität als CD28 den B7-Liganden auf der antigenpräsentierenden Zelle bindet und damit den kostimulatorischen B7/CD28-Komplex auflöst. Hierdurch wird das notwendige kostimulatorische Signal inhibiert und die T-Zell-Aktivierung abgeschwächt. CTLA4 ist nur ein Beispiel für eine Vielzahl koinhibitorischer Rezeptoren auf der T-Zell-Oberfläche (z. B. LAG-3, TIM3 u. a.).

Ein weiteres koinhibitorisches Rezeptor-Liganden-System besteht aus dem Rezeptor **PD-1 (programmed death protein 1)** und seinen Liganden PD-L1 und PD-L2 (programmed death ligand-1 bzw. 2; ◉ Abb. 73.43). Während PD-L2 vor allem auf den antigenpräsentierenden Zellen vorkommt, wird PD-L1 von vielen Zellen, auch von Tumorzellen, exprimiert, nachdem sie durch IFN- γ stimuliert wurden, das von aktivierten T-Zellen freigesetzt wird. Die Bindung von PD-L1 z. B. auf der Tumorzelle mit dem Rezeptor PD-1 auf T-Zellen schwächt die Immunantwort ab, indem die Produktion und Sekretion zytotoxischer Moleküle in T-Zellen unterdrückt wird. Die inhibitorische B7/CTLA4-Interaktion findet im lymphatischen Gewebe – zeitlich gesehen – früher statt als die ebenfalls hemmende PD-L1/PD-1-Wechselwirkung, die sich im Tumorgewebe abspielt.

Die Inhibition der Immun-Checkpoints durch Antikörper gegen das Oberflächenprotein CTLA-4 (Ipilimumab), dem Rezeptor PD-1 (Nivolumab) und dessen Liganden PD-L1 (Atezolizumab, Durvalumab und Avelumab), die insgesamt zu einer Verstärkung der Immunantwort gegen den Tumor führen, hat sich seit der Erstzulassung von **Ipilimumab** im Jahr 2011 als vielversprechende neue therapeutische Strategie zur Behandlung einer Vielzahl an Tumorentitäten herausgestellt (► Kap. 73.5.9). Allerdings geht die Behandlung mit immunologisch bedingten unerwünschten Nebenwirkungen einher, die verschiedene Organe, z. B. die Haut, den Gastrointestinaltrakt, die Leber, die Schilddrüse oder die Lunge betreffen können und bei einer

Kombinationstherapie mit verschiedenen Checkpoint-Inhibitoren bei fast 95 % der Patienten auftreten.

Leider spricht nur ein Teil der behandelten Patienten auf eine Checkpoint-Inhibitor-basierte Monotherapie an (13 % bei soliden Tumoren, 45 % beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom), sodass man versucht, dieses Problem durch den Einsatz von Kombinationstherapien (konventionelle Chemotherapie oder duale Checkpoint-Inhibitor-Therapie) zu überwinden. Der Mechanismus, der der Wirkungslosigkeit für den Checkpoint-Inhibitor PD-L1 zugrunde liegt, konnte jetzt von Forschern am DKFZ aufgeklärt werden. Die Mechanismen zur Ausbildung von sekundären **Resistenzen** unter einer Immuncheckpoint-Therapie sind bisher erst in Ansätzen verstanden.

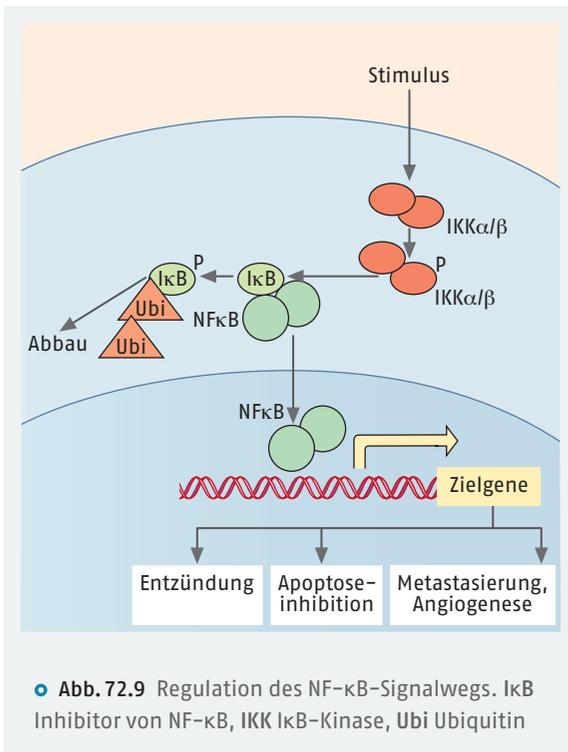
In der zweiten Phase des Immunoediting (equilibrium) wird die Elimination von Krebszellen fortgesetzt; gleichzeitig entstehen Tumorzellen mit neuen Mutationen. Diese neuen Tumorzellvarianten können sich dann in der dritten Phase des Immunoediting (**immunescape**) vermehren, ohne dass sie vom Immunsystem eliminiert werden.

Ein weiterer Mechanismus von Tumoren, der Erkennung und Zerstörung durch das Immunsystem zu entgehen, besteht in der Sekretion immunsuppressiver Proteine wie TGF- β , IL-10, VEGF und Indolamin-2,3-dioxygenase. TGF- β ist in der Lage, zentrale Eigenschaften wie das Zytokin-Sekretionsprofil von Lymphozyten zu modulieren. IL-10 kann die Ausreifung von dendritischen Zellen sowie die Proliferation und Zytokinproduktion von CD4⁺ T-Zellen behindern.

72.4 Entzündungsprozesse und Tumorentwicklung

Es ist seit Langem bekannt, dass eine Infektion mit bestimmten Viren (menschliche Papillom-Viren, Epstein-Barr-Virus, Kaposi-Sarkom-assoziiertes Herpesvirus, menschliches T-Zell-Leukämie-Virus, Hepatitis B- und C-Viren) und Bakterien (*Helicobacter pylori*) zur Krebsentstehung prädisponiert (► Kap. 72.1). Neben der Infektion an sich spielt wahrscheinlich auch der begleitende chronische Entzündungsprozess eine kausale Rolle. Dementsprechend ist das Risiko der Krebsentstehung auf der Grundlage einer chronischen Gewebsschädigung und Entzündung wie bei der Refluxösophagitis oder chronisch entzündlichen Darmerkrankungen erhöht.

Bisher wurden inflammatorische, das Tumorgewebe infiltrierende Immunzellen, v. a. zytotoxische T-Zellen und natürliche Killerzellen, als Vertreter des den Tumor angreifenden Immunsystems angesehen. Es war daher überraschend, dass eine Reihe von Tumor-infiltrieren-



den Immunzellen, z. B. spezielle Makrophagen, neutrophile Granulozyten sowie T- und B-Lymphozyten, verschiedene Mediatoren wie EGF, VEGF, FGF, Chemokine und Zytokine bilden. Dementsprechend kann die Proliferation von Tumorzellen verstärkt die Angiogenese induzieren und erhalten. Zudem kann durch die Anwesenheit von infiltrierenden Immunzellen in der Tumorpheripherie die Invasion des Tumors in das benachbarte Gewebe bewirkt und die Metastasierung und Wiederansiedlung von Tumorzellen in distalen Geweben unterstützt werden.

Zentrale Spieler der Entzündungsantwort sind tumorassoziierte Makrophagen, die proinflammatorische Zytokine wie TNF- α und IL-6 produzieren. Viele inflammatorische Signalwege, die mit der Karzinogenese in Verbindung gebracht werden, konvergieren in der Aktivierung der STAT- und NF- κ B-Transkriptionsfaktoren (►Kap. 68.1). Erstere begünstigen die Zellproliferation, indem sie Gene induzieren, die Zellproliferation (Cyclin D und B, MYC) und Überleben (BCL-2) fördern. Durch Chemokine angelockte Leukozyten produzieren reaktive Sauerstoff- und Stickstoffspezies (ROS, NOS), die zu DNA-Mutationen führen und die genomische Instabilität weiter verstärken. STAT- und NF- κ B-Signaltransduktion begünstigt die EMT, indem epitheliale Differenzierungsmarker supprimiert werden (●Abb. 72.9).

Ein zentraler Mediator der Entzündungsantwort ist der Transkriptionsfaktor NF- κ B (nuclear factor kappa B). Es handelt sich um einen (hetero-)dimeren Transkriptionsfaktor aus zwei Untereinheiten: Die erste

Gruppe von Proteinen besteht aus p65 (RelA), RelB und c-Rel, das als Protoonkogen eingruppiert wird. Die zweite Gruppe umfasst NF- κ B 1 (p50) und NF- κ B 2 (p52). Nur die erste Gruppe enthält eine Transaktivierungsdomäne, die zur Initiierung der Transkription befähigt. Unter normalen Bedingungen liegt NF- κ B im Zytoplasma an den Inhibitor von NF- κ B (I κ B) gebunden vor. Nach Aktivierung der Zelle durch Viren (doppelsträngige RNA), Bakterien (Lipopolysaccharide), Endotoxine, Zytokine, karzinogene Substanzen, Hypoxie und viele weitere Stimuli, bildet sich der I κ B-Kinase-Komplex (IKK), wodurch I κ B phosphoryliert wird und so sein proteasomaler Abbau nach Ubiquitinierung eingeleitet wird. Dies setzt NF- κ B frei und der Transkriptionsfaktor transloziert in den Zellkern, um nach Bindung an NF- κ B-responsive DNA-Sequenzen die Regulation von ca. 500 Genen zu übernehmen. Die NF- κ B-abhängigen Genprodukte inhibieren die Apoptose durch Induktion antiapoptischer Gene, unterhalten eine chronische Entzündung und begünstigen eine Metastasierung und die Angiogenese. Zur Bedeutung von NF- κ B für die immunsuppressive Wirkung von Cortisol wird hier auf ►Kap. 69.1.3 verwiesen.

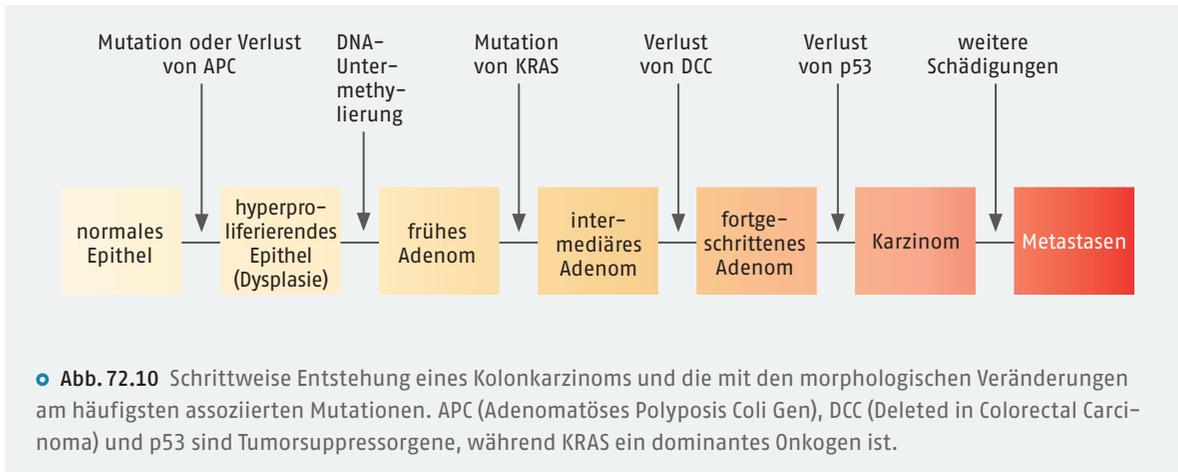
Zur Reduktion einer Infektion durch HPV-assoziierte Tumoren (HPV: humane Papillomviren), wodurch Karzinome im Bereich z. B. der Zervix, der Vagina, der Vulva bzw. des Penis entstehen können, empfiehlt die Ständige Impfkommision (STIKO) eine generelle Impfung gegen humane Papillomviren bei Jungen und Mädchen im Alter von 9–14 Jahren. Insgesamt starben in Deutschland im Jahr 2022 1413 Frauen an Gebärmutterhalskrebs.

Die molekularen Grundlagen für die Entstehung von Lymphomen durch das Epstein-Barr-Virus (EBV) wurden kürzlich entschlüsselt und bieten jetzt die Möglichkeit zur Entwicklung innovativer inhibitorischer Moleküle EBV-assoziiierter Tumoren.

72.5 Multiple Zellveränderungen als Voraussetzung der Tumorentstehung

Angesichts der beschriebenen zahlreichen Kontroll- und Steuermechanismen der Zellproliferation und Apoptose ist nachvollziehbar, dass in einer Zelle in der Regel multiple Zellveränderungen erfolgen müssen, bevor sich ein manifester Tumor entwickelt (●Abb. 72.10).

Andererseits gibt es Tumorerkrankungen, die selbst dann mit hoher Wahrscheinlichkeit vorkommen, wenn nur ein bestimmtes Gen bei der Geburt nicht vorhanden bzw. nicht funktionsfähig ist. Bei solchen Patienten treten Tumoren oft bereits im frühen Kindesalter, z. B. Retinoblastome durch Verlust des Retinoblastom-Gens,



• **Abb. 72.10** Schrittweise Entstehung eines Kolonkarzinoms und die mit den morphologischen Veränderungen am häufigsten assoziierten Mutationen. APC (Adenomatöses Polyposis Coli Gen), DCC (Deleted in Colorectal Carcinoma) und p53 sind Tumorsuppressorgene, während KRAS ein dominantes Onkogen ist.

(►Kap. 72.3) oder familiär stark gehäuft auf, z. B. akute familiäre adenomatöse Polyposis coli (FAP) bei Verlust des APC-Gens.

Eine erbliche Disposition ist oft mit einer gestörten Immunfunktion kombiniert. Fehlen DNA-Reparaturenzyme (z. B. defekte nucleotide excision repair bei Xeroderma pigmentosum), sterben die betroffenen Patienten meist schon im mittleren Lebensalter an multiplen Tumoren.

Bei einigen Geschwülsten wird das Wachstum durch Hormone gefördert (z. B. beim Mammakarzinom durch Estrogene, beim Prostatakarzinom durch Androgene); doch besitzen die Hormone selbst nur eine geringe krebsauslösende Wirkung. Allerdings erhöhen sie die Fehlerwahrscheinlichkeit im Rahmen der Zellteilung, indem sie die Gewebsvermehrung fördern.

72.6 Das Tumorgewebe und seine Gewebeumgebung (tumor microenvironment)

Untersuchungen der letzten Jahre haben gezeigt, dass ein Tumorgewebe nicht aus homogenen Tumorzellen, sondern aus einer Reihe individueller Zelltypen besteht. Darüber hinaus ist klar geworden, dass maligne Tumoren in dem umliegenden Gewebe eine **desmoplastische Reaktion** auslösen, die zur Bildung des Tumorstromas (tumor microenvironment) führt (►Kap. 72.3). Wesentliche zelluläre Bestandteile des Tumorgewebes und dessen Mikroumgebung sind neben den eigentlichen Tumorzellen die Tumorstammzellen, Endothelzellen, Perizyten, inflammatorische Immunzellen, tumorassoziierte Fibroblasten sowie Stamm- und Vorläuferzellen des Tumors.

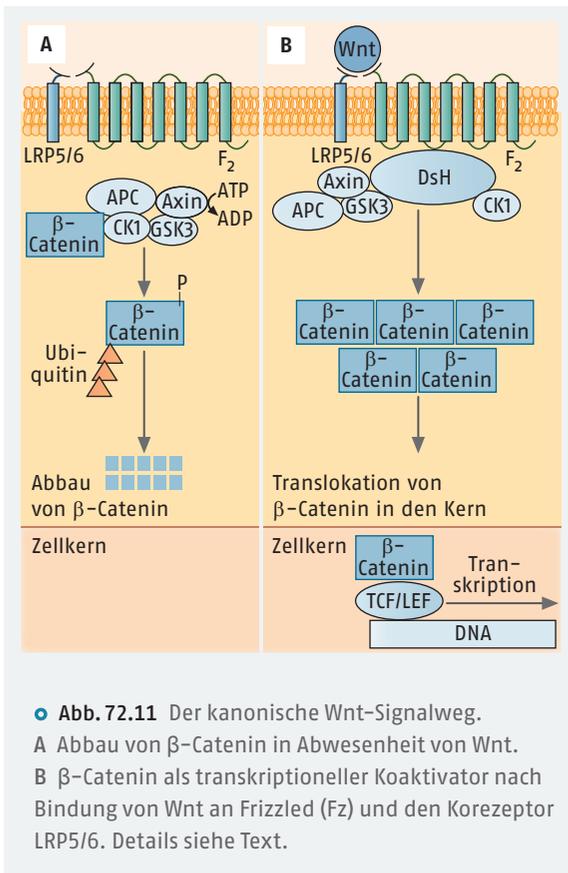
Schon lange wurde beobachtet, dass Tumorgewebe histologisch sehr heterogen ist. Dies wurde lange dadurch erklärt, dass sich infolge einer spät in der Tumorentwicklung auftretenden genetischen Instabili-

tät unterschiedliche Zellklone ausbilden, die sich dann andersartig entwickeln und damit diese Heterogenität ausmachen. Neuere Untersuchungen verbinden diese intratumorale Heterogenität jetzt mit der Existenz einer **Tumorstammzelle** (cancer stem cell). Diese sind durch ihre Fähigkeit zur Selbsterhaltung und Tumorneubildung charakterisiert; zudem tragen sie häufig Stammzellmarker des Ursprungsgewebes, aus dem der Tumor hervorgegangen ist.

Unklar ist bisher, auf welchem Weg Tumorstammzellen entstehen. Möglich wäre, dass eine normale Gewebestammzelle eine onkogene Transformation erfährt. Eine andere Möglichkeit besteht darin, dass bereits teilweise differenzierte Stammzellen, Vorläuferzellen (**Progenitorzellen**), eine onkogene Transformation erfahren und dadurch selbsterhaltende Eigenschaften gewinnen. Darüber hinaus wird diskutiert, dass Krebszellen sich aufgrund ihrer genomischen Instabilität und Plastizität (►Kap. 73.3) durch Dedifferenzierung in Krebsstammzellen rücktransformieren oder durch eine Fusion von z. B. Krebszellen mit Stammzellen entstehen (**tumor hybrid cells**).

Neben ihrer hohen Proliferationsrate, den stammzelltypischen Eigenschaften der Selbsterneuerung und der Differenzierung in unterschiedliche Zelltypen sowie einer Resistenz gegen apoptotische Stimuli zeichnen sich Tumorstammzellen dadurch aus, dass sie sich meist in der Ruhephase des Zellzyklus (G_0 -Phase) befinden, sodass Tumorzellen mit Stammzeleigenschaften um ein Vielfaches unempfindlicher gegen Chemotherapeutika als differenziertere Krebszellen sind. Somit können diese Zellen eine Therapie unbeeinflusst überstehen und anschließend beginnen, einen neuen Tumor zu bilden (Rezidiv). Möglichkeiten zur selektiven Elimination von Tumorstammzellen könnten damit die entscheidende Strategie für eine effiziente Behandlung von Tumorerkrankungen darstellen.

In den Tumorstammzellen sind oftmals **embryonale Signalwege**, z. B. die Wnt- und Hedgehog-Signalkaska-



den aktiv, die neue therapeutische Zielstrukturen anbieten. Die Bezeichnung **Wnt** als Ligand für die Wnt-Signalkaskade setzt sich zusammen aus „W“ für „wingless“, der Phänotyp, der bei *Drosophila melanogaster* nach Mutation des *Wg*-Gens registriert wurde, und „nt“ für das murine *Int*-Gen, das nach einer Mutation bei Mäusen zu Brustkrebs führt.

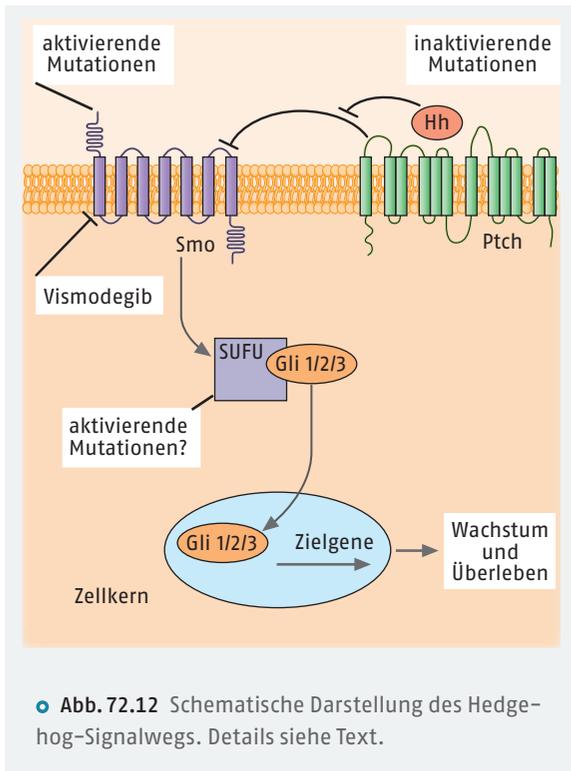
Das zentrale Protein im kanonischen **Wnt-Signalweg** ist der transkriptionelle Koaktivator β -Catenin, der durch proteasomalen Abbau reguliert wird. In Abwesenheit von Wnt-Liganden (19 Familienmitglieder) formiert sich in der Zelle ein Degradationskomplex bestehend aus den Proteinen Axin, Tumorsuppressorprotein APC (Adenomatous-polyposis-coli-Protein), Glykogen-Synthase-Kinase 3β (GSK3) und Casein-Kinase 1 (CK1). Axin und APC bilden ein Proteinadaptergerüst für die Serin-/Threonin-Kinasen CK1 und GSK3, die sequenziell β -Catenin phosphorylieren. Die weitere Modifikation von β -Catenin ist eine Ubiquitinierung, die den Abbau durch den Proteasomkomplex einleitet (Abb. 72.11 A). Nach Bindung der Wnt-Liganden an einen der heptahelikalen Frizzled-Rezeptoren (Fz, Frizzled-1 bis Frizzled-10) und den Korezeptor LRP5/6 (low density lipoprotein receptor-related protein) kommt es zur Phosphorylierung des intrazellulären LRP-C-Terminus durch GSK3 und CK1. Darauf-

hin wird Axin an den phosphorylierten LRP-Korezeptor und das Dishevelled-Protein (Dsh oder Dvl in Säugern), ein Inhibitor von GSK3, an den Frizzled-Rezeptor und damit an die Plasmamembran rekrutiert. Der Degradationskomplex wird aufgebrochen, und β -Catenin durch Freisetzung vor einem proteolytischen Abbau geschützt. β -Catenin transloziert daraufhin in den Zellkern und fungiert dort als Koaktivator der Tcf/LEF-Familie von Transkriptionsfaktoren, die zahlreiche Zielgene wie C-MYC, Cyclin D und Ephrinrezeptoren induzieren (Abb. 72.11 B).

In 90 % aller Fälle von kolorektalem Karzinom ist der Wnt-Signalweg konstitutiv aktiv, was auf einer mutationsbedingten Inaktivierung des APC-Tumorsuppressors oder Mutationen in p53 oder DCC (deleted in colorectal carcinoma) beruht; es gibt jedoch auch Entstehungsmechanismen von Tumoren, die auf Mutation im Onkogen KRAS beruhen.

In jüngster Zeit hat sich gezeigt, dass der **Hedgehog-Signalweg** nicht nur die Zelldifferenzierung und Organbildung während der Embryogenese und bei Wundheilungsprozessen reguliert, sondern im Erwachsenenalter an der Regulierung und der Proliferation einer Vielzahl maligner Tumoren (z. B. Pankreas-, Darm-, Leber-, Lungen-, Brust-, Prostata- oder Schilddrüsenkrebs) beteiligt ist. Der Name „**Hedgehog**“ (Hh; Igel) leitet sich von Loss-of-Function-Mutationen in dem Liganden Hedgehog ab, die zu stachelähnlichen Auswüchsen in den Larven der Fruchtfliege *Drosophila melanogaster* führt. Für diese Entdeckung zur genetischen Kontrolle der Embryonalentwicklung durch den Hedgehog-Signalweg erhielten Christine Nüsslein-Vollhardt und Eric Wieschaus im Jahr 1995 den Nobelpreis für Physiologie und Medizin. Bisher wurden bei Vertebraten drei homologe Hedgehog-Liganden identifiziert, die ähnliche Funktionen haben, aber durch unterschiedliche räumliche und zeitliche Expressionsmuster ausgezeichnet sind (Shh: Sonic Hedgehog, Dhh: Desert Hedgehog, Ihh: Indian Hedgehog).

Einer der ersten Hinweise, dass der Hedgehog-Signalweg eine Rolle bei der Entwicklung von Tumoren spielt, wurde im Zusammenhang mit der Pathogenese des Basalzellkarzinoms gemacht. In primären Zilien der Haut inhibiert der Rezeptor Patched (PTCH) das heptahelikale Protein Smoothed (SMO), wodurch die Translokation von in zytosolischen Vesikeln gespeichertem SMO in die Plasmamembran der Zilien gehemmt wird. Die Gli-Transkriptionsfaktoren (GLI: glioma-associated oncogene family) werden im Zytoplasma in einem Proteinkomplex sequestriert, zu dem auch SUFU (suppressor of fused) gehört, der die proteasomale Spaltung der Transkriptionsfaktoren induziert, wodurch die Hedgehog-Zielgen-Expression unterdrückt wird. Nach Bindung des Liganden Hh an PTCH wird die Inhibition von SMO aufgehoben, sodass die Gli-Transkriptionsfaktoren in den Zellkern translozieren können, um dort



Zielgene zu induzieren, die zum Wachstum und Überleben der Zelle beitragen (• Abb. 72.12).

In sporadisch auftretenden Basalzellkarzinomen wurden inaktivierende Mutationen im Inhibitor-Patched-Rezeptor (85 % der Fälle) und aktivierende Mutationen im Smoothened-Rezeptor (10 % der Fälle) gefunden. Möglicherweise gibt es auch aktivierende Mutationen in SUFU. Der Transkriptionsfaktor Gli, der durch den Hedgehog-Signalweg gesteuert wird, ist in nahezu allen Fällen von Basalzellkarzinom auf Proteinebene nachzuweisen.

Eine Dysregulation des Hedgehog-Signalwegs ist mit einer erhöhten Krebsprävalenz, bösartigem Verlauf und schlechter Prognose verbunden. Hedgehog-Signalweg-Inhibitoren bieten somit neue Therapieansätze für sonst schwer zu behandelnde Krebsformen. Bisher sind drei niedermolekulare Inhibitoren der Hedgehog-Kaskade zugelassen (**Vismodegib**, **Sonidegib**, **Glasdegib**, ▶ Kap. 73.4.1), die alle durch einen Antagonismus am hepahelikalen **Smoothened-Rezeptor** wirken und so die Aktivierung onkogener Transkriptionsfaktoren verhindern. Die Jahrestherapiekosten von Vismodegib betragen derzeit rund 68 000 Euro. Inhibitoren des Hedgehog-Signalwegs sind hochgradig teratogen und fetotoxisch.

Schließlich ist der Tumor in sehr faserreiches Bindegewebe eingebettet, das überwiegend von Fibroblasten gebildet wird (▶ Kap. 72.3), die als **tumorassoziierte Stromazellen** (Cancer Associated Fibroblasts, CAFs) bezeichnet werden. Tumorassoziierte Stromazellen

unterscheiden sich häufig von ihren Artverwandten in normalem Bindegewebe eines Organs dadurch, dass sie ein für Muskelzellen charakteristisches Protein exprimieren, das α -smooth muscle actin (α -SMA, Myofibroblasten). Tumorassoziierte Stromazellen produzieren und sekretieren neben Kollagen zahlreiche Komponenten, die die Tumorrogression unterstützen (z. B. VEGF für die Neovaskularisation, Matrix-Metalloproteinasen zum Abbau der extrazellulären Matrix, Interleukin-6 zur Schaffung eines immunsuppressiven Milieus) und zur Resistenzentwicklung gegen Chemotherapeutika beitragen (z. B. Hepatocyte Growth Factor, HGF).

72.7 Bösartige Tumorarten

Unter pathologischen Gesichtspunkten unterscheidet man neben bösartigen Tumoren (**Malignome**) des Nervensystems solche

- mesenchymalen und
- epithelialen

Ursprungs. Bösartige mesenchymale Tumoren werden als **Sarkome**, bösartige epitheliale Tumoren als **Karzinome** bezeichnet.

Präkanzerosen sind Gewebeveränderungen, aus denen sich stets (obligate Präkanzerose) oder gehäuft (fakultative Präkanzerose, Dysplasie) bösartige Tumoren entwickeln.

In bestimmten Fällen lässt sich in Epithelien histologisch eine Geschwulstanlage noch vor Realisierung zum manifesten Tumor diagnostizieren. Bei einem solchen **Carcinoma in situ** (CIS) erfolgte noch kein Durchbruch der Basalmembran, sodass noch keine Metastasierung stattgefunden hat. Die zervikale intraepitheliale Neoplasie, eine Gewebeveränderung des Plattenepithels im Bereich des Gebärmutterhalses, spielt bei der Früherkennung eines invasiven Zervixkarzinoms eine ausschlaggebende Rolle.

Bei den systemischen Krebserkrankungen sind das Blutssystem (Leukämien) oder das Lymphsystem (Lymphome) betroffen.

Das Onko-Internetportal der Deutschen Krebsgesellschaft sowie der Krebsinformationsdienst des DKFZ informieren umfassend über die Symptome, diagnostische Ansätze und verschiedene Therapieoptionen unterschiedlicher Krebsarten.

72.8 Therapeutische Maßnahmen bei malignen Tumoren

Eine Krebsgeschwulst kann in günstigen Fällen vollkommen beseitigt oder wenigstens in ihrem Wachstum