

BEACHTEN

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

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

MERKE

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

2.2.4.4 Aufsättigung

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

MERKE

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

2.3 Pharmakodynamik**Key Point**

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

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

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

2.3.1 Affinität und Intrinsic Activity

Die Bindungsstärke eines Arzneistoffs wird als **Affinität** für seine Zielstruktur bezeichnet. Neben der Affinität eines jeden Pharmakons ist für seine Wirkung auch die **intrinsische Aktivität** wichtig. Hierunter versteht man die relative Wirkstärke bezogen auf die maximal mögliche Wirkung an einer Zielstruktur. Grundlage ist das **Schlüssel-Schloss-Prinzip** (Abb. 2.11).

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

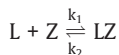
- **Affinität**
 - Bindungsort (ortho-/isosterisch oder allosterisch)
 - Dauer (irreversibel oder reversibel)
- **Wirkung**
 - intrinsische Aktivität (Stimulation oder Hemmung)
 - Veränderung der Affinität weiterer Liganden.

BEACHTEN

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

2.3.1.1 Affinität

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



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

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

Eine **hohe Dissoziationskonstante** (im μM -Bereich oder höher) bedeutet dabei eine **niedrige Affinität**, denn nur eine hohe Dosis eines Arzneistoffes bildet

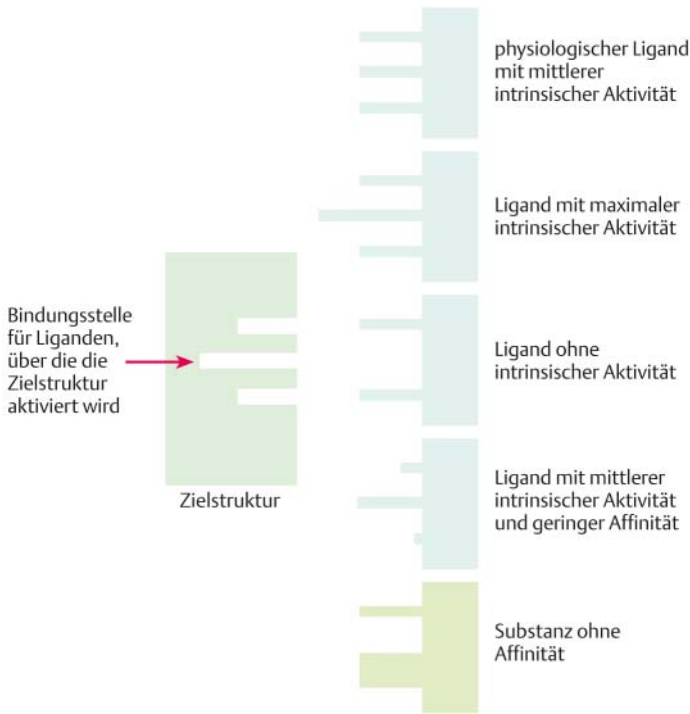


Abb. 2.11 Schlüssel-Schloss-Prinzip: Die Struktur des Liganden beeinflusst die Affinität zur Zielstruktur, aber auch die Affinität zu dem Bereich der Zielstruktur, die den Effekt vermittelt.

eine definierte Anzahl von Ligand-Zielstruktur-Komplexen. Eine **niedrige Dissoziationskonstante** (nM) bedeutet umgekehrt eine **hohe Affinität** für die Zielstruktur.

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

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

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

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

MERKE

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

2.3.2 Bindungsort

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

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

2.3.3 Interaktion zwischen Liganden

2.3.3.1 Kompetitive Hemmung

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

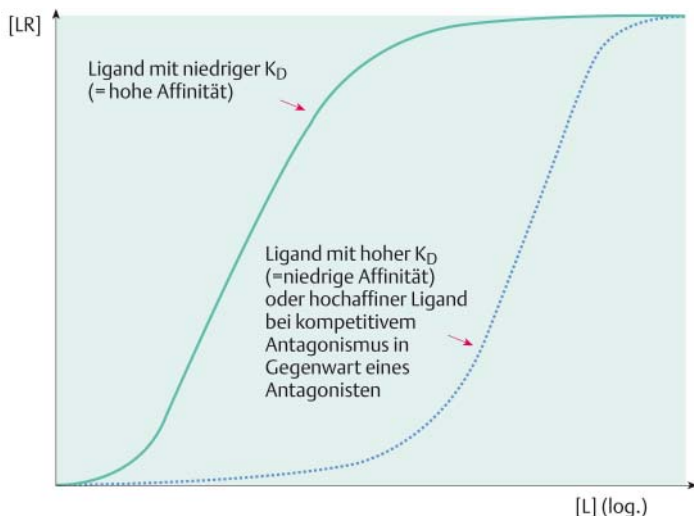


Abb. 2.12 Dosis-Bindungs-Kurve. Besetzte Bindungsstellen (Ligand-Rezeptor-Komplex LR) in Abhängigkeit von der Konzentration eines Liganden (L, logarithmisch aufgetragen).

Tabelle 2.11

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

ger Zielstrukturen pro individuelm Ligand zur Verfügung. Die Dissoziationskonstante der Liganden wird auch hier größer, und die Dosis-Bindungs-Kurven verschieben sich nach rechts.

2.3.3.2 Nicht kompetitive Modulation

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

- eine **eigene intrinsische Aktivität** aufweisen (allosterischer Agonist/Antagonist),
- die **Affinität** der Zielstruktur zum primären Liganden **verändern** wie z.B. Benzodiazepine die Affinität von GABA zum GABA-A-Rezeptor erhöhen (allosterischer Modulator/Enhancer)

- die **Kopplung** an die nachgeschaltete Signalkaskade und damit die intrinsische Aktivität **verändern** (ebenfalls allosterischer Modulator/Enhancer genannt) oder
- sowohl intrinsisch als auch modulatorisch wirken (**ago-allosterischer Modulator**).

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

2.3.4 Dauer und Stabilität der Bindung

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

Stabilität | Das *Loose-Binding*-Konzept besagt, dass ein Arzneistoff zwar eine hohe Assoziationsgeschwindigkeit (k_1), aber auch eine hohe Dissoziationsgeschwindigkeit (k_2) hat, sodass die physiologischen Liganden den Arzneistoff einfach verdrängen können.

Analog zu Enzymen können sämtliche **Zielstrukturen gesättigt** werden. Sind alle Rezeptoren besetzt bzw. alle Enzyme gebunden, ist das Maximum eines über diese Bindung induzierbaren Effekts erreicht (ceiling).

Arzneistoffe, die an mehrere Zielstrukturen binden, werden auch als „dirty drugs“ bezeichnet. Arzneistoffe, die selektiv nur an eine Zielstruktur binden, heißen „clean drugs“.

MERKE

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

2.3.5 Intrinsic activity

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

MERKE

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

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

EXKURS

Opiode – obwohl meist μ -Rezeptor-Agonisten – sind in ihrem Wirkprofil unterschiedlich. So wirkt Morphin z. B. stark antitussiv, aber Tilidin kaum antitussiv, obwohl ihre analgetische und obstipierende Wirkung ungefähr gleich ist. Auch die therapeutische Breite, also die Dosisrelation zwischen gewünschter Wirkung wie Analgesie oder Hustenstillung und letaler Wirkung wie Atemdepression, unterscheidet sich stark (vgl. S. 274).

Man unterscheidet reine, partielle und inverse Agonisten und Antagonisten an einer Zielstruktur (Abb. 2.13, vgl. S. 20).

Reine (= volle) Agonisten (intrinsische Aktivität = 1) lösen an der Zielstruktur den maximal möglichen Effekt aus. „Rein“ wird hier im Sinne von aus-

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

reine Agonisten bringen das System auf maximale Drehzahl.



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

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

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