

### 2.3.2 Pharmakon-Rezeptor-Wechselwirkungen

Warum kann ein Arzneimittel in zahlreichen Fällen gezielt zur Behandlung einer Erkrankung eingesetzt werden? Wir wissen, dass z. B. Cumarin die Blutgerinnung hemmt und Bisacodyl (z. B. Dulcolax®) abführend wirkt. Man kommt gar nicht auf die Idee, an eine umgekehrte Wirkung zu denken.

Die Wirkung vieler Arzneimittel wird durch ihre Wechselwirkung mit spezifischen Rezeptoren erklärt. Danach tritt das Arzneimittelmolekül in Wechselwirkung mit bestimmten Molekülen oder Molekülteilen des Organismus.

Diese Moleküle oder Molekülteile werden als Rezeptoren oder biologisch aktive Stellen bezeichnet. Beispiele für Rezeptoren sind die  $\alpha$ - und  $\beta$ -Rezeptoren (s. Kap. 7.4.1) oder die Histamin-Rezeptoren (s. Kap. 3.4.3 und Kap. 8.7). Solche Rezeptoren können z. B. auf der Zellmembran lokalisiert sein. Durch die Wechselwirkung zwischen Arzneimittelmolekül und Rezeptor wird die Wirkung ausgelöst, man sagt auch, es kommt zum Effekt. Die Fähigkeit eines Arzneimittels, einen Effekt auszulösen, bezeichnet man als **intrinsic activity**. Abb. 2.11 verdeutlicht die Wirkung eines Arzneimittels bzw. Pharmakons durch Wechselwirkung mit einem Rezeptor.

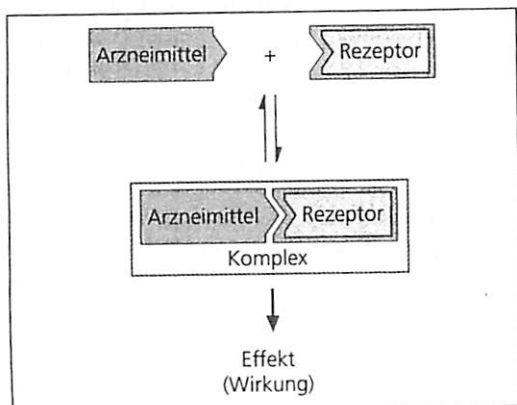


Abb. 2.11 Zustandekommen einer Arzneimittelwirkung durch Wechselwirkung mit einem Rezeptor

Als Bindung eines Arzneimittels an den Rezeptor kommen alle Bindungsarten in Frage, die wir von der Chemie her kennen. Die Stärke der Bindung zwischen Arzneimittel und Rezeptor bezeichnet man als Affinität des Arzneimittels zum Rezeptor. Die **Affinität** kann ein Maß für die Wirkung sein. Stoffe, die sowohl Affinität zu einem Rezeptor als auch **intrinsic activity** besitzen, bezeichnet man als **Agonisten**.

Mit den Antihistaminika zur Behandlung allergischer Hauterkrankungen lässt sich eine besondere Form der Arzneimittelwirkung erklären. Bei einer allergischen Reaktion wird u. a. das Histamin freigesetzt (s. Kap. 2.3.7). Das Histamin reagiert mit besonderen Rezeptoren (Abb. 2.12 A). Dadurch treten die bekannten unangenehmen Symptome wie z. B. Schmerz, Rötung der Haut und Jucken auf. Zahlreiche Antihistaminika sind nun in der Lage, sich an dieselben Rezeptoren wie das Histamin zu binden und gegebenenfalls das Histamin von diesen Rezeptoren zu verdrängen. Da sie selbst zwar an den Rezeptor gebunden werden, aber dort keinen Effekt verursachen, wird die Wirkung des Histamins aufgehoben (Abb. 2.12 B). Wird schon vor der Histaminfreisetzung ein Antihistaminikum gegeben, so bindet sich das Antihistaminikum an den Rezeptor; eine Wirkung des danach freigesetzten Histamin bleibt aus oder tritt nur vermindert auf (Abb. 2.12 C).

Man bezeichnet eine solche Hemmung der Wirkung am Rezeptor als **kompetitive Hemmung**. In Bezug auf das Histamin als Agonist wirken die Antihistaminika als Antagonisten ( $H_1$ -Rezeptorenblocker). **Antagonist** und physiologischer Wirkstoff konkurrieren in dem Beispiel um die Bindung am Rezeptor. Häufig besitzen Wirkstoff und Antagonist eine ähnliche chemische Struktur. Weitere Hemmtypen sind:

- Die **nichtkompetitive Hemmung** (Abschwächung der Wirkung eines Agonisten durch einen Antagonisten, der die räumliche Struktur des Rezeptors verändert: der Agonist kann zwar noch gebunden werden, eine **intrinsic activity**, z. B. das Um-

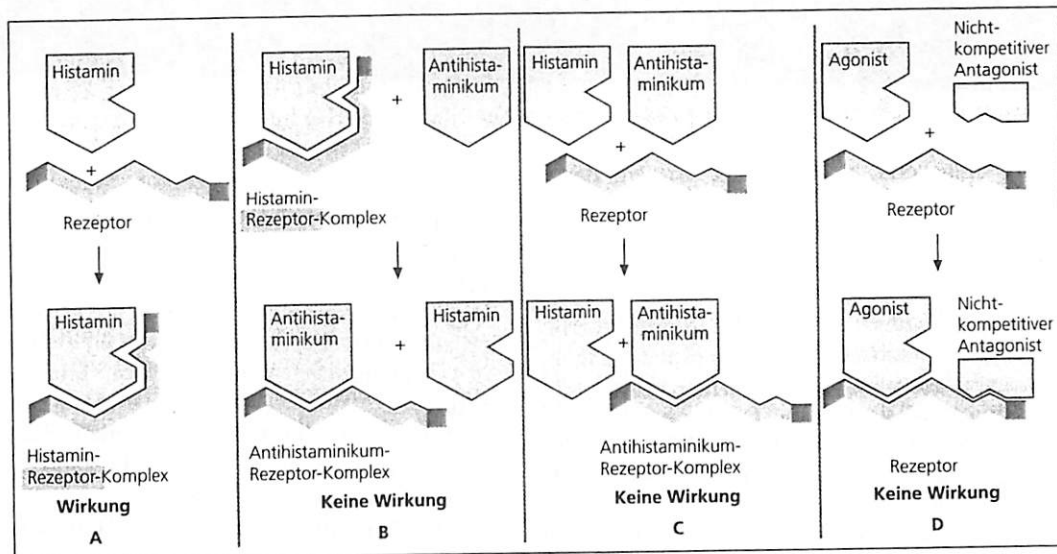


Abb. 2.12 A Arzneimittelwirkung am Beispiel Histamin  
 B, C Kompetitive Hemmung am Beispiel Histamin – Antihistaminikum  
 D Nichtkompetitive Hemmung (allgemein)

klappen der Rezeptorstruktur ist jedoch nicht mehr möglich (Abb. 2.12D).

- Der **funktionelle Antagonismus** (Der Antagonist löst einen entgegengesetzten Effekt wie der Agonist aus, indem er an anderen Rezeptoren desselben Zellsystems angreift, dadurch Abschwächung der Agonistenwirkung).
- Der **chemische Antagonismus** (Der Antagonist inaktiviert den Agonisten durch chemische Reaktion (s. Kap. 4.5.2), bevor der Rezeptor erreicht wird).

Es kommt auch vor, dass ein Agonist einen zweiten gleichzeitig applizierten Agonisten in seiner Wirkung verstärkt. Diese Erscheinung bezeichnet man als **Synergismus**. Ein Beispiel hierfür ist die synergistische Wirkung von Codein und nicht opioiden Schmerzmitteln (s. Kap. 8.5.9).

### 2.3.3 Dosis-Wirkungs-Beziehung

Im Abschnitt Pharmakokinetik (s. Kap. 2.2.8) wurde angedeutet, dass die Konzentration eines Arzneimittels im Blut für den Wirkungs-

eintritt ausschlaggebend ist. Betrachten wir in diesem Zusammenhang die Dosierung von Acetylsalicylsäure als Schmerzmittel für den Erwachsenen bei verschiedenen in der „Roten Liste“ aufgeführten Fertigarzneimitteln, so treffen wir meist auf einen Gehalt von 500 mg Acetylsalicylsäure pro Tablette. Bei dieser Dosierung scheint eine optimale Wirkung gewährleistet zu sein.

Zwischen Dosis und Wirkung eines Arzneimittels besteht demnach ein enger Zusammenhang. Der Pharmakologe stellt diesen Zusammenhang oft mithilfe einer Kurve dar.

### Dosis-Wirkungs-Kurve

Abb. 2.13 gibt eine Dosis-Wirkungs-Kurve wieder. Hier wird die Krampfwirkung von Acetylcholin am isolierten Dünndarm des Meerschweinchens in Abhängigkeit von der Dosierung (Konzentration) untersucht. Die Wirkung ist auf der Ordinate in Prozent und die Dosierung auf der Abszisse in Mol Wirkstoff pro Liter aufgetragen.

Welche Aussagen macht nun die Dosis-Wirkungs-Kurve in Abb. 2.13?