

Allgemeine
Pharmakologie I



Lukas Kirchmair

ANÄSTHESIE FORUM



ALPBACH

REPETITORIUM

Allgemeine Pharmakologie



- Pharmakodynamik beschreibt:
 - Einflüsse eines Pharmakons auf den Organismus
 - Wirkungsmechanismen
 - Rezeptortheorien
 - Struktur-Wirkungsbeziehungen
 - Dosis-Wirkungsbeziehungen
 - Haupt- und Nebenwirkungen

Allgemeine Pharmakologie



- Pharmakokinetik beschreibt:
 - Zeitlichen Verlauf der Arzneistoffkonzentration im Organismus
 - Teilprozesse
 - Aufnahme
 - Verteilung
 - Elimination
 - Deskriptive vs. Quantifizierende Pharmakokinetik



Allgemeine Pharmakodynamik

Wirkung eines Pharmakons



- Spezifisch
 - Interaktion mit Rezeptor
 - Molekulare Passgenauigkeit
 - Abh. von Rezeptorverteilung und Dichte
 - Bsp.:
- Unspezifisch
 - Einlagerung in biologischen Membranen
 - Physikochemisches Löslichkeitsverhalten
 - Ubiquitär im Organismus
 - Bsp.:

Reaktionsmuster

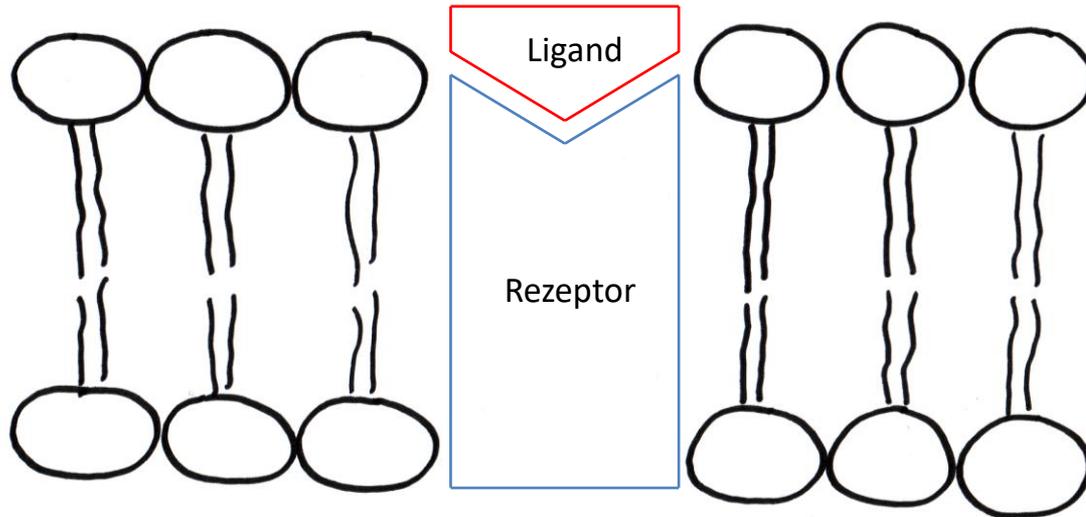


- Öffnen/ Blockieren von Ionenkanälen
- Beeinflussung von membranständigen Rezeptorsystemen
- Aktivierung/ Hemmung von Enzymen
- Einfluss auf die Biosynthese (Antibiotika, Chemotherapeutika)

Rezeptortheorie



- Schlüssel-Schloss-Prinzip



Rezeptortheorie



- Spezifische Bindungsstelle (Anlagerung eines best. Liganden)
- Konformationsänderung des Rezeptorproteins durch Bindung aktiver Liganden (Agonisten)
 - Tertiärstruktur (Anordnung der Peptidketten)
 - Quartärstruktur (räumliche Anordnung der Untereinheiten)

Rezeptoren



- Die wichtigsten membranständigen Rezeptorproteine sind:
 - Ionenkanalrezeptoren (= Klasse-I-Rezeptoren)
 - G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (= Klasse-II-Rezeptoren)

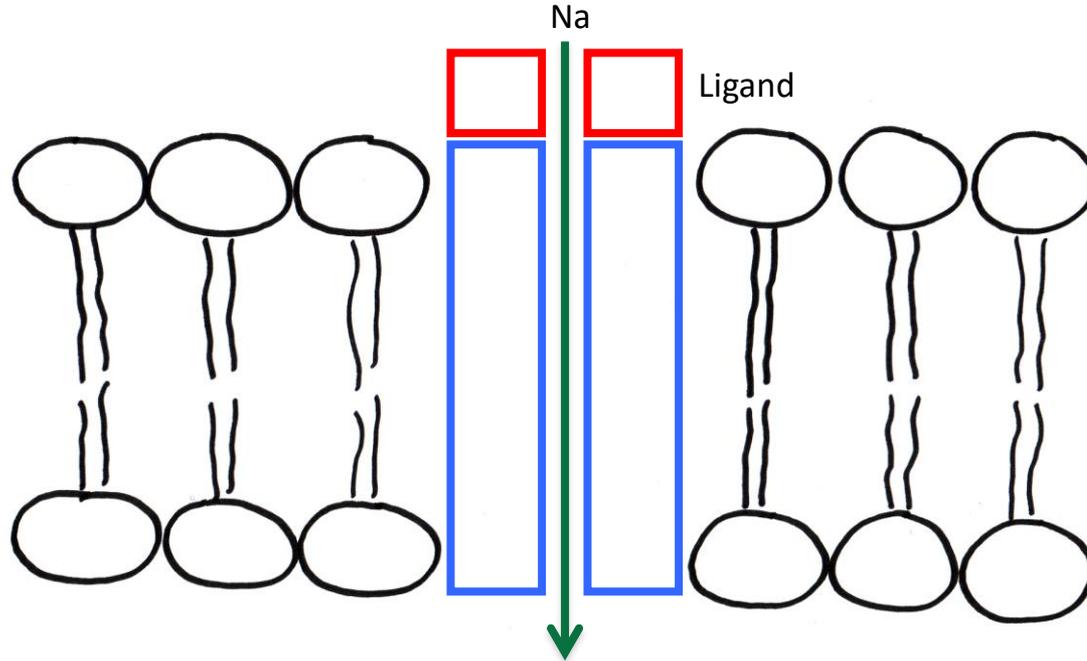
Rezeptoren



- **Ligandengesteuerte Ionenkanäle:**
 - Ligand bewirkt Konformationsänderung
 - Öffnung/ Schließung des transmembranären Ionenkanals
 - Selektive Permeabilität für Na, K, Ca, Cl
 - Treibende Kraft ist eine Konzentrationsgradient
- Davon zu unterscheiden sind die spannungsabh. Ionenkanäle (voltage-gated)

Rezeptoren

- Ligandengesteuerter Ionenkanal:



Rezeptoren



- Physiologische Bedeutung ligandengesteuerter Ionenkanäle
 - Einfache Systeme der Signalübertragung
 - Hohe Übertragungsraten, schnelle Umsetzung
 - Impulsübertragung an neuralen/ neuromuskulären Synapsen
- Angriffspunkt von Sedativa, Hypnotika und Muskelrelaxantien

Rezeptoren



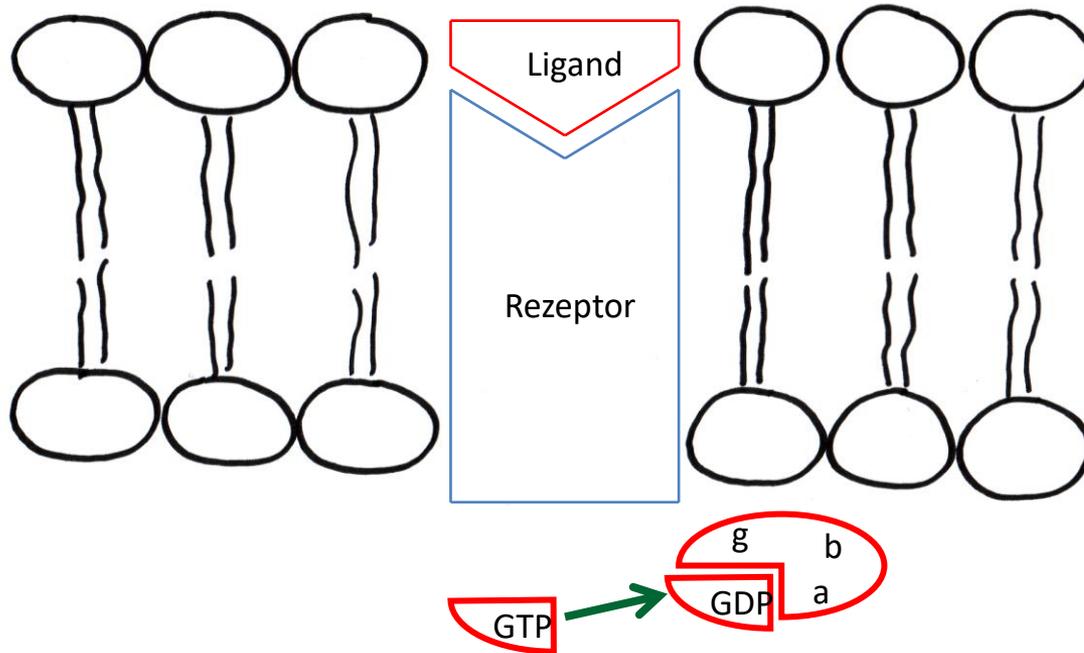
- Übersicht Ionenkanalrezeptoren (= Klasse-I-Rezeptoren):
 - Nikotinerger ACh-Rezeptor
 - GABA_A-Rezeptorsubtyp
 - NMDA/ Non-NMDA
 - Glycinrezeptor
 - 5HT₃-Subtyp

Rezeptoren

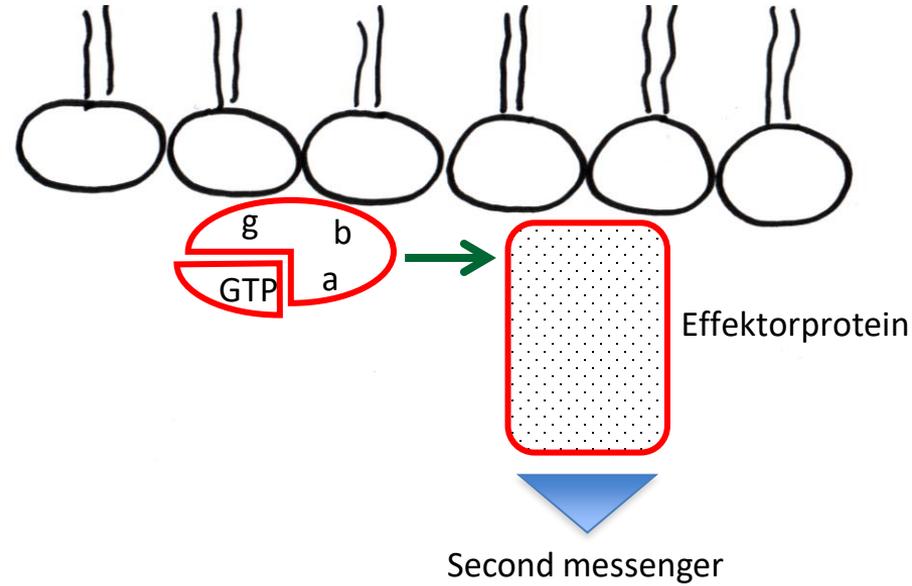


- G-Protein-gekoppelte Rezeptoren:
 - Guanylnucleotid-bindendes Protein (G-Protein)
 - Innenseite der Plasmamembran
 - Steuert die Aktivität enzymatisch wirkender Effektorproteine
 - Adenylatzyklase → cAMP
 - Guanylatzyklase → cGMP
 - Phospholipase C, A2 → IP3, Diacylglycerol

G-Protein-gekoppelte Rezeptoren



G-Protein-gekoppelte Rezeptoren



G-Protein-gekoppelte Rezeptoren



- G-Protein-gekoppelte Rezeptoren:
 - Spezifität der G-Protein-Funktion
 - 2 Klassen von G-Proteinen:
 - Stimulatorisch (Gs)
 - Inhibitorisch (Gi)
 - Gs-Proteine aktivieren Effektorproteine
 - Gi-Proteine üben gegenteiligen Effekt aus

G-Protein-gekoppelte Rezeptoren



- Physiologische Bedeutung:
 - Langsame Transformation (Sekunden)
 - Komplexes Zusammenspiel
 - Steuerung höherer Zellfunktionen (Stoffwechsel)
 - Bsp.: Herz-Kreislauf-Regulation

G-Protein-gekoppelte Rezeptoren



- Übersicht G-Protein-gekoppelte Rezeptoren:
 - Adrenerge und dopaminerge Rezeptoren
 - Muskarinerge ACh-Rezeptor
 - GABA_B Rezeptorsubtyp
 - Opioidrezeptoren
 - Histaminrezeptoren
 - Serotoninrezeptoren (außer 5HT₃)
 - Vasopressinrezeptoren

Rezeptoren



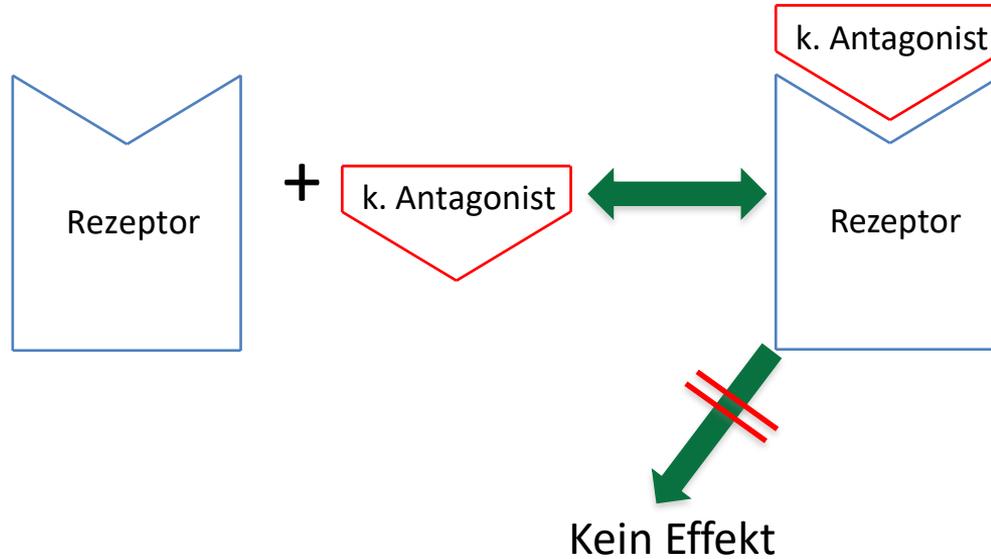
- Intrazelluläre Rezeptorsysteme:
 - Hormonvermittelte Wirkungen
 - Steroid- und Schilddrüsenhormone
 - Stimulieren Proteinsynthese aus der DNA
 - „Genaktivierung“

Agonisten/ Antagonisten



- Affinität: beeinflusst Bildung von Ligand-Rezeptorkomplexen
- Bildung von Rezeptorkomplexen ist sättigbar
- **Intrinsische Aktivität (Wirkungsstärke): $\alpha = E_a / E_m$**
 - E_a : ausgelöster Effekt
 - E_m : maximal möglicher biologischer Effekt
- Reiner Agonist: $\alpha = 1$
- Komp. Antagonist: $\alpha = 0$

Agonisten/ Antagonisten

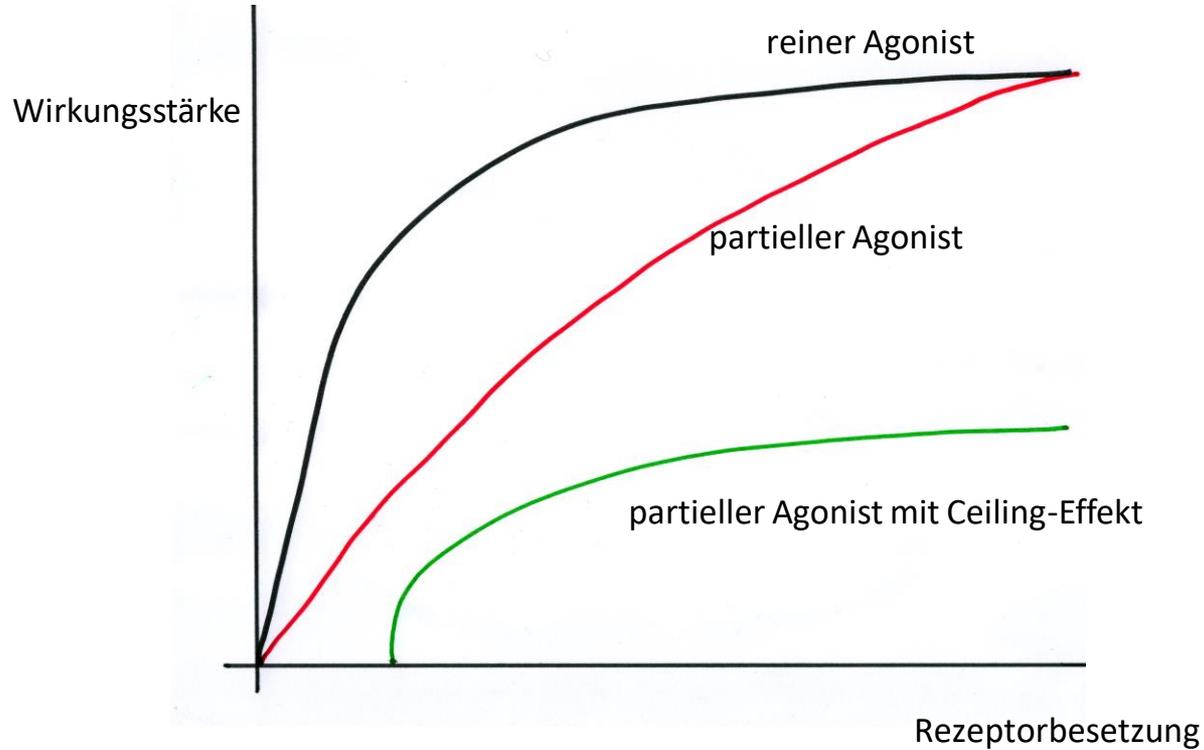


Agonisten/ Antagonisten



- Antagonist mit intrinsischer Aktivität: partieller Agonist ($0 < \alpha < 1$)
- kann alle Rezeptoren besetzen, verhält sich in Anwesenheit eines reinen Agonisten wie ein Antagonist
- schwächere intrinsische Aktivität
 - Typ I: mit Ceilingeffekt
 - Typ II: ohne Ceilingeffekt
- inverser Agonist: bindet an spontanaktiven Rezeptor und vermindert dessen Aktivität (Bsp. Antihistaminika), „negative intrinsische Aktivität“

Agonisten/ Antagonisten



Agonisten/ Antagonisten



- Okkupationstheorie
 - Je mehr Rezeptoren besetzt sind umso stärker ist die Wirkung eines Pharmakons
- (Rezeptorreserve: nicht alle Rezeptoren müssen für eine maximale Stimulation besetzt sein)

Agonisten/ Antagonisten



- Kompetitiver Antagonismus
- Nichtkompetitiver Antagonismus
 - allosterischer Antagonismus
 - Funktioneller Antagonismus (Bsp. Nitro – NA)
 - Physiologischer Antagonismus (Bsp. NA – Bradykardie)
 - Chemischer Antagonismus (Rocuronium – Sug)

Struktur-Wirkungsbeziehungen



- Strukturkomplementarität zw. Ligand und Rezeptor
 - Aktives Zentrum eines Rezeptors ist geladen
 - Primäres Zusammentreten durch Ionenbindung

- H-Brückenbindung
- Van-der-Waalschen Kräfte



Weniger stabil, leichter reversibel

- Atom-/ Kovalente Bindung

- Bsp.: ACh-Rezeptor und Organophosphaten



irreversibel

Struktur-Wirkungsbeziehungen



- Chiralität:
 - Strukturisomere: gl. Summenformel, unterschiedliche Strukturformel
 - Stereoisomere: gl. Summenformel, gl. Strukturformel
verhalten sich spiegelbildlich
 - Voraussetzung: Asymmetriezentrum (asymmetrisches C-Atom)
 - Isomerenpaare: Razemat

Struktur-Wirkungsbeziehungen



- Stereoisomere:
 - Keine Unterschiede in den physikochemischen Eigenschaften
 - **Unterschiede in der biologischen Wirkung**
 - viele Rezeptoren/ Enzyme sind stereoselektiv
- Bsp.: L-Aminosäuren, D-Glukose
- 50% der pharmakologischen Wirkstoffe sind Razemate
- Bsp.: L-Noradrenalin, L-Thyroxin, L-Dopa
- Gesamte biologische Wirkung liegt in der L-Form
- Bsp. von isomeren Arzneimitteln?

Quantifizierung von Pharmaka-Effekten



- Affinität: Bindungsstärke/ -intensität
 - bestimmt die Menge eines AM für eine def. Wirkung
- Intrinsische Aktivität:
 - bestimmt die max. mögliche Wirkung eines AM
- äquieffektiv: AM mit gleicher intrins. Aktivität
- äquipotent: zur Erzielung der gleichen Wirkungsstärke wird die gleiche Dosis benötigt

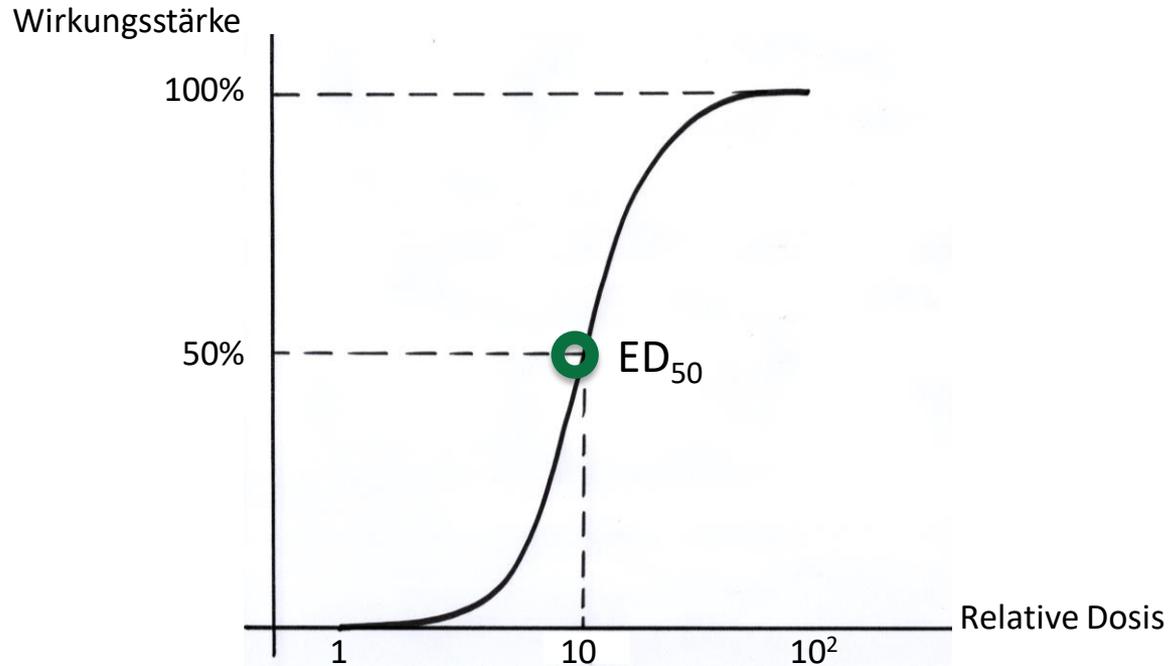
Quantifizierung von Pharmaka-Effekten



- Intrinsische Aktivität bestimmt die **Maximalwirkung**
- Affinität bestimmt die dafür **notwendige Dosis**

Dosis-Wirkungsbeziehung

- Halblogarithmische Darstellung



Dosis-Wirkungsbeziehung



- Dosis-Wirkungsbeziehung ist arzneistoffspezifisch
- **ED₅₀**: Dosis, mit der bei 50% der Probanden ein Effekt erzielt werden kann
- ED₅₀ charakterisiert die *Wirksamkeit* von Pharmaka
- **ED₉₅**: Dosis, mit der bei 95% der Probanden ein Effekt erzielt werden kann
- ED₉₅ charakterisiert den *submaximalen Effekt*

Dosis-Wirkungsbeziehung



- LD_{50} : Dosis, die bei 50% der Tiere einen letalen Effekt hervorruft

LD_{50}/ ED_{50} : therapeutische Breite

Synergismus



- **additiver** (subadditiver) Synergismus: Gesamtwirkung = Summe der Einzelwirkungen
→ Gleiches Rezeptorsystem
- **Potenzierung** (Supraaddition): Gesamteffekt ist größer als die Summe der Einzelwirkungen
→ unterschiedliche Rezeptorsysteme
- Bsp.: Kombinationsnarkose

Veränderung rezeptorgekoppelter Effekte



- Akute Effektmodulation: **negative Rückkoppelung**
- Bsp.: präsynaptische NA-Rezeptoren

- Akute Effektmodulation: **positive Rückkoppelung**
- Bsp.: präsynaptische ACh-Rezeptoren

Veränderung rezeptorgekoppelter Effekte



- Chronische Effektmodulation:
 - Desensibilisierung: Abnahme von Rezeptorzahl und Affinität= Down-Regulation
 - Bsp.: chronische Opioidtherapie
 - Hypersensibilisierung: bei chronischer Therapie mit Rezeptorantagonisten: Zunahme der Rezeptorzahl und Affinität (Rebound-Effekt)
 - Bsp.: Absetzen der beta-Blockade

Gewöhnung



- Durch wiederholte Gabe eines Pharmakons muss die Dosis weiter gesteigert werden, um die gleiche Wirkung zu erzielen
 - Pharmakodynamische Ursachen (Down-Regulation)
 - Pharmakokinetische Ursachen (Enzyminduktion)
 - Physiologische Ursachen (Physiologische Gegenregulation)

Gewöhnung



- **Tachyphylaxie:** rasch eins. Gewöhnung, typ. bei der Behandlung mit ind. Mimetika
 - Bsp.: Ephedrin
- **Enzyminduktion:** bes. Cytochrom P450-System
 - Bsp.: Ethanol
- **Physiologische Gegenregulation:** autonome Reflexe
 - Bsp.: RAAS Aktivierung durch Vasodilatator



ENDE Teil I