

1.2.10 Expektoranzien

Von Thomas Sydenham (1624–1689), dem „englischen Hippokrates“, ist eine Stellungnahme zur Verordnung von Expektoranzien (lat.: ex [heraus]; pectus, Gen. pectoris [Brust]) überliefert: „Was die expektorierenden Arzneien betrifft, weiß ich, dass sie dem Patienten Freude machen. Ich persönlich bin aber von ihrer Wirkungslosigkeit überzeugt“ (zitiert bei Medici 1980). Die Situation heute ist ähnlich: Expektoranzien gehören zu den am häufigsten verordneten Arzneimitteln, was kaum denkbar wäre, würden sich viele Patienten dank der Verabreichung von Expektoranzien nicht besser fühlen. Demgegenüber zeigen streng objektive, reproduzierbare Untersuchungsmethoden keine eindeutigen Ergebnisse. Allein schon die Definition der klinischen Wirksamkeit ist uneinheitlich. Zur Effektivitätsbeurteilung werden vor allem die folgenden Erfolgsparameter herangezogen:

- Reduktion der Exazerbationen (z. B. bei chronischer Bronchitis das Akutwerden von Symptomen. Lat.: acerbus [heftig]);
- Verbesserung subjektiver Symptome wie Atemnot (bei Asthma bronchiale); erleichtertes Abhusten von Schleim;
- Abnahme der Schleimviskosität;
- Reduktion der Arbeitsunfähigkeitstage.

Anatomische Verhältnisse und Herkunft des Bronchialsekrets

Der Tracheobronchialbaum stellt eine verzweigte Struktur dar, die mit der Trachea beginnt, sich in den rechten und linken Hauptbronchus teilt, sich dann weitere 22-mal aufspaltet und schließlich in den Azini (lat.: acinus [Beere in einer Traube]) endet (Abb. 1.43). Im Bereich der Luftwege wird eine schützende Schleimschicht produziert, an der die folgenden anatomischen Strukturen beteiligt sind:

- die Becherzellen, intraepitheleal zwischen den Flimmerzellen angeordnet; sie produzieren einen mukösen (relativ zähen) Schleim;
- die submukösen Drüsen mit 2 Sekretzellformen; den mukösen Zellen, die ein dickflüssiges, und

den serösen Zellen, die ein dünnflüssiges Sekret bilden. Da ca. 40-mal mehr submuköse Drüsen vorhanden sind als intraepitheliale Zellen, ist der Großteil der Sekretproduktion in den Atemwegen diesem Drüsentyp zuzuordnen.

- Clara-Zellen oder Nischenzellen sitzen in den zilienfreien Bronchialabschnitten und sondern ein seröses Sekret ab, das das Bronchiolenepithel schützend bedeckt.
- Typ-II-Pneumozyten in den Lungenalveolen sezernieren Surfactant (Kunstwort aus engl.: surface activating factor), das als grenzflächenaktive Substanz die Alveolaroberflächenspannung verringert und so das Zusammenfallen der Alveolen verhindert.

Der Auswurf bei einer Atemwegserkrankung besteht nicht nur aus den Sekreten von sezernierenden Zellen und Drüsen. Bei entzündlichen Erkrankungen sind beispielsweise die Kapillaren erweitert, sodass vermehrt Transsudat durch die Epithelschicht in das Lumen der Atemwege gelangt. Der Auswurf enthält dann Bestandteile des Serums. Wenn durch eine Läsion Blutgefäße erodieren, enthält der Auswurf Blut („Blutspucken“).

Tracheobronchiale Clearance

Man versteht darunter die Reinigung (engl.: clearance [Klärung, Reinigung]) von Trachea und Bronchien von Fremdstoffen. Dazu stehen dem Organismus zwei Systeme zur Verfügung:

- der mukoziliäre Transport
- und der Hustenreflex.

Der mukoziliäre Transport ► Trachea und Bronchien bis hinab in die Bronchiolen sind innen von einem mit Zilien besetzten und mit Schleim überzogenen Epithel ausgekleidet. Das rasterelektronenoptische Bild dieser Flimmerepitheloberfläche vermittelt den Eindruck eines Langhaarteppichs, nur dass „die Haare“ – die Zilien – koordinierte Bewegungen durchführen und den sie bedeckenden Schleimfilm in Richtung Kehlkopf transportieren. Man spricht von einem „ziliären Förderband“ (Abb. 1.44).

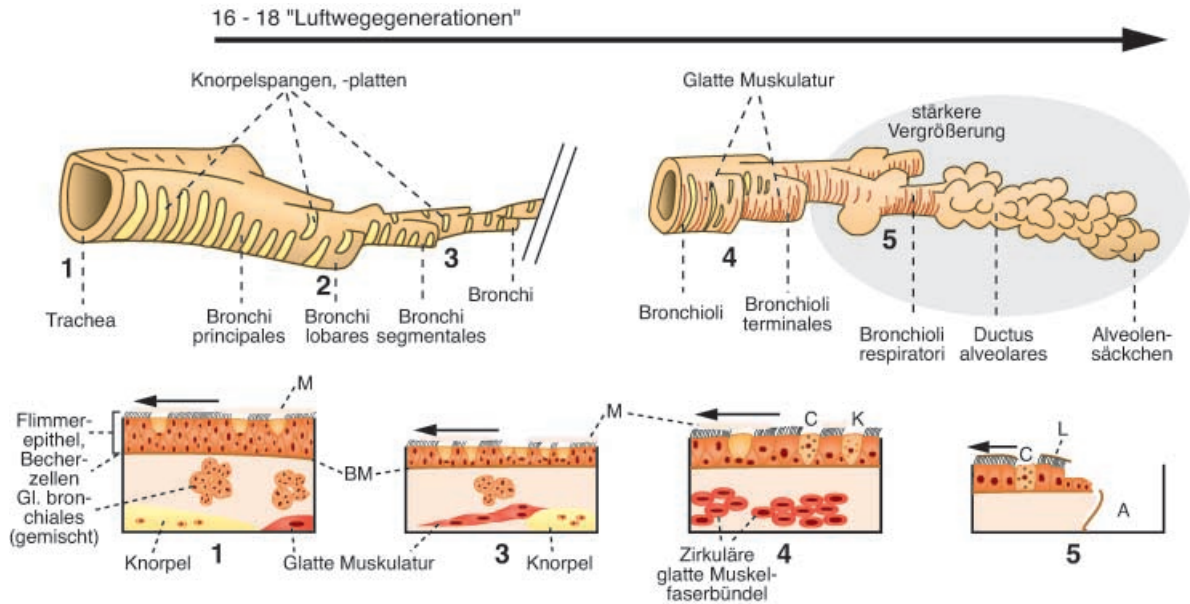


Abb. 1.43. Übersicht über die unteren Atemwege der menschlichen Lunge (adaptiert aus Cottier 1980). Die von der Trachea (Lufröhre) abzweigenden beiden großen Stammbronchien verzweigen sich in immer kleinere Gefäße. Die Bezeichnungen für die einzelnen Bereiche und deren Verzweigungsgrad (Abkürzung VG), auch als Generationen bezeichnet, sind die folgenden: 1 große Stammbronchien (VG = 1), 2 Lappenbronchien (VG = 2), 3 große subsegmentale Bronchien (VG = 5), kleine Bronchien (VG = 5–9), 4 Bronchiolen (VG = 10–13), Terminalbronchien

(VG = 14–15), 5 respiratorische Bronchiolen (VG = 15–16), Alveolensäcken (VG = 19–23). Man beachte, dass die innere Auskleidung mit Flimmerepithel, den verschiedenen Drüsenzellen, Surfactant usw. von Segment zu Segment unterschiedlich ist, beispielsweise wird in den respiratorischen Bronchiolen kein Schleim mehr produziert. BM Basalmembran; C Clara-Zellen (Inhalt ähnlich dem der serösen Drüsenzellen); K Kultschitzky-Zellen (enthalten neurosekretorische Granula); L lipidreicher Oberflächenfilm, darunter Surfactant; M Mukus (Schleim)

Der Schlag des einzelnen Flimmerhaares (Zilie) erinnert an die Armbewegungen beim Kraulschwimmen: eine rasche Vorwärtsbewegung und eine langsame Rückwärtsbewegung, im zeitlichen Verhältnis etwa 1:3 (Abb. 1.45). Die Schlagfrequenz beträgt ca. 1000 Schläge/min. Diese Bewegungen führen Zilien nur aus, solange sie in einem flüssigen Medium schlagen können. Nach Verdunsten des Flüssigkeitsfilmes stellen sie ihre Tätigkeit ein. Der Flüssigkeitsfilm, in dem die Zilien schlagen, befindet sich aus kolloidalchemischer Sicht im Solzustand und besteht aus dem Sekret sog. seröser Drüsenzellen und aus einem Transsudat (Gewebebeflüssigkeit, die an die Epitheloberfläche transportiert wird). Auf dieser Solschicht schwimmen Schollen (Plaques) eines zähen adhäsiven Schleims wie Eisschollen auf Wasser. Dank ihrer Adhäsivität binden die Plaques kolloidchemisch ein Gel – Bakterien, Staubpartikel und andere Verunreinigungen, die nun quasi im Huckepack mit den Schleimplaques transportiert werden. Man stellt sich den Transport wie folgt vor: Die Zilien

schlagen in der dünnflüssigen Solphase und berühren beim Vorwärtsschlag mit ihren Spitzen die Schleimplaques und treiben sie in Richtung Rachen, wo sie entweder verschluckt oder ausgehustet werden. Die Transportgeschwindigkeit ist unterschiedlich: sie beträgt im unteren Teil des Bronchialsystems 0,5 mm/min, im oberen Teil 1 mm/min und in der Trachea 14 mm/min. Evidenterweise ist dieser Transport zielgerichtet, d. h., dass Tausende von Zilien wohl koordiniert rhythmisch schlagen müssen. Wie ein entsprechender Schrittmacher funktionieren könnte, dazu gibt es keine begründeten Vorstellungen.

Die Schlagkraft der Zilien reicht zusammen mit der Adhäsivität der mukösen Schleimplaques aus, um Partikel bis zur Größe von 0,5 mm Durchmesser zu transportieren. Bakterien haben – solange das muköse System intakt ist – keine Chancen, sich festzusetzen und das Epithel zu durchdringen. Hinderlich ist zunächst einmal die Transportgeschwindigkeit: innerhalb von einer Sekunde über 20 Zellen

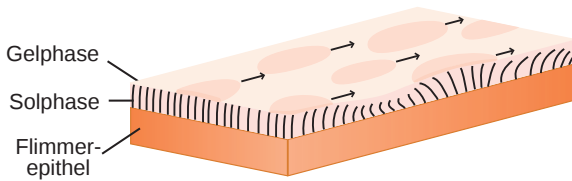


Abb. 1.44. Schematische Darstellung des Schleimtransportes durch die Zilien der Bronchialschleimhaut (Fink u. Riecken 1989, geändert). Die Gelphase gleitet in Form einzelner Plaques über die Solphase hinweg wie Schaumballen auf Wasser → Richtung Kehlkopf. Surfactant bewirkt durch seine Oberflächenspannung, dass die Plaques nicht miteinander verkleben

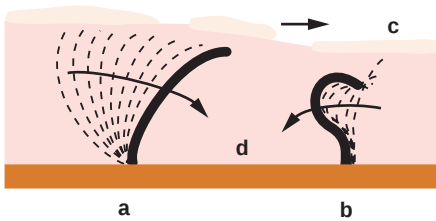


Abb. 1.45. Diagramm, das den Schlag von Zilien in zwei Stellungen *a* und *b* zeigt. Die in dünnflüssigem Schleim (Solphase; *d*) schlagenden Zilien berühren mit ihren Spitzen die Plaques (*c*) und treiben sie samt der darauf haftenden Bakterien oder Staubpartikel vorwärts → in Richtung Rachen

hinweg. Hinzu kommt: Im Flüssigkeitsfilm und in den Schleimplaques finden sich fast immer neutrophile Granulozyten und Makrophagen, die sich allein oder im Zusammenwirken mit Immunglobulinen, insbesondere IgA, sowie Komplement und Lysozym am Abtöten von Bakterien beteiligen. Auch gegen Viren stellt das mukoziliäre System eine wirkungsvolle Abwehr dar, die allerdings gegenüber solchen Viren versagt, die an Rezeptoren von Zilien andocken können.

Der Hustenreflex ► Neben dem mukoziliären System ist der Hustenreflex ein wichtiger Teil des Mechanismus, mit dessen Hilfe Sekret und darin enthaltenes Fremdmaterial aus dem Respirationstrakt entfernt werden. Die mukoziliäre Clearance arbeitet kontinuierlich, der Hustenreflex diskontinuierlich. Es handelt sich um einen komplexen Reflex, der durch vagale Nervenreizung ausgelöst wird. Das Bronchialepithel wird von sensorischen Nervenendigungen des Vagus, die bis zum Bronchiallumen

reichen, durchzogen. Diese Nervenendigungen reagieren auf eine Fülle von Stimuli: auf chemische und mechanische Irritationen, zelluläre Mediatoren (Histamin, Bradykinin), auf Entzündungsvorgänge und selbst auf schnelles Ein- und Ausatmen. Auch der Larynxbereich ist eine „tussive Zone“.

Nach dem Auslösen eines Hustenreizes beginnt der Hustenvorgang mit tiefer Inspiration, gefolgt von einer forcierten Expiration gegen die verschlossene Glottis (Stimmritzenkörper des Kehlkopfs), die dann plötzlich geöffnet wird. Durch das plötzliche Öffnen wird ein explosionsartiges Ausströmen der Luft mit Geschwindigkeiten bis zu 200 m/s (ca. 1000 km/h) ausgelöst.

Hinweis: Niesen ist eine ähnliche expiratorische Leistung, jedoch bei offener Glottis (Stimmritze; griech.: glottis [Mundstück der Flöte]).



Störungen der tracheobronchialen Clearance ►

Husten und „Verschleimung“ sind Symptome zahlreicher Erkrankungen der Atemwege. Die Effektivität der Klärfunktion hängt einerseits von der Intaktheit der Funktion der Flimmerepithelien ab, andererseits von der Menge und der Zusammensetzung des Bronchialsekretes. Je nach Art der Erkrankung stehen im Vordergrund:

- Störungen des mukoziliären Transports. Bei chronisch entzündlichen Prozessen ist der ziliäre Transport aufgrund einer Degeneration des Flimmerepithels (z. B. bei der chronischen Bronchitis). Auch chronisch einwirkende Noxen wie Tabakrauch führen zu einem zunehmenden Verlust der Zilien: Husten ist dann der letzte noch verbleibende Reinigungsmechanismus (Raucherhusten);
- qualitative und/oder quantitative Veränderungen der Mukusproduktion.

Beispiele: Bei der akuten Bronchitis kommt es zu einer vermehrten Bildung von mukösem (dicken) Schleim. Da jedoch gleichzeitig seröses Exsudat aus den erweiterten Kapillaren austritt, wird die mukoziliäre Clearance nur wenig beeinträchtigt.

Bei der chronischen Bronchitis kommt es zu einer Vermehrung von schleimproduzierenden Zellen, einer Zunahme der Größe und Anzahl von submukösen schleimproduzierenden Drüsen, Infiltration der Bronchialwand durch Lymphozyten, mononukleäre Phagozyten und Neu-

trophile sowie zu einer Zunahme der gesamten Wanddicke. Das Ergebnis ist eine chronische Überproduktion von Schleim und eine Verengung des Lumens.

Bei Asthma bronchiale wird in der Regel ein hochvisköses Sputum produziert, glasige bis weißliche, schleimige Massen, die sich nur schwer expektieren lassen.

Wann versagt der Husten als körpereigenes Expektorans? ► Weiter oben wurde bereits betont, dass der Hustenreflex ein wichtiger Mechanismus ist, um Sekrete und darin enthaltenes Fremdmaterial aus dem Respirationstrakt zu entfernen. Husten ist insofern das beste Expektorans. Produktiv ist Husten aber nicht in allen Fällen: Das abzuhustende Sekret muss eine ganz bestimmte Konsistenz aufweisen, um sich beim Hustenstoß von der Schleimhaut abzulösen. Ist der Mukus zu zäh, zu adhäsiv, so lässt er sich ebenso wenig abhusten, wie wenn er zu wässrig ist.

Therapieziel bei der Anwendung von Expektoranzien

Expektoranzien sollen die Beschaffenheit und/oder Bildung des Bronchialsekrets beeinflussen, sodass die Mukuselimination – das Abhusten – verbessert wird.

Nach den gängigen Vorstellungen zur Wirkweise von Expektoranzien lässt sich das Wirkprinzip „Schleimbeschaffenheit ändern“ in folgender Weise erreichen:

- Die **Mukolytika** verändern Viskosität und/oder Zusammensetzung des bereits in den Bronchien festsitzenden Schleimes;
- die **Sekretolytika** induzieren die Neubildung eines dünnen, wenig viskosen Schleimes, wobei zwei Mechanismen diskutiert werden: Ausnutzung des gastropulmonalen Reflexes und die direkte Reizung der Bronchialschleimhaut.

Wasser als Mukolytikum ► Dass Wasser auf die Verschleimung von Einfluss ist, dafür sprechen alltägliche Beobachtungen. Bei längerem Aufenthalt in geheizten Räumen kommt es beim Bronchitiker infolge der trockenen Luft zu einem Aufflackern des Reizhustens und zur Eintrocknung des Sekrets. Ähnlich produzieren Kranke, wenn sie viel schwitzen und/oder wenig trinken, einen zähen Schleim.

Viel trinken, zusätzlich Schwitz- oder Dampfbäder, das sind alte Hausmittel, um eine Schleimverflüssigung zu erzielen. Die per inhalationem zugeführte Wassermenge ist vergleichsweise sehr gering. Bei der üblichen Inhalationsdauer von 3- bis 4-mal 20 min pro Tag beeinflussen Wasseraerosole vermutlich die mukoziliäre Clearance nur in geringem Maße; besser sollte die Hydratation des Sekretes mit Änderung von dessen rheologischen Eigenschaften durch Zufuhr von viel Flüssigkeit gelingen. Da bei der Inhalationstherapie mit Wasser über 90% der inhalierten Menge verschluckt werden, geht auch eine eventuelle Wirkung dieser Behandlung auf die perorale Flüssigkeitszufuhr zurück. Die Bedeutung vieler „Bronchialtees“ beruht nicht zuletzt darauf, dass in Teeform 2 oder mehr Liter Flüssigkeit pro Tag in schmackhafter Form zugeführt werden können, ohne pharmakologische Effekte – Koffeinwirkung im Falle koffeinhaltiger Getränke – in Kauf nehmen zu müssen.

Hinweis: Das Inhalieren von zerstäubtem Wasser kann bei Bronchitikern die Schleimhäute reizen. Man lässt sie daher besser eine leicht hypertone Sole inhalieren.



Reflexexpektoranzien ► Die tradierte Lehrmeinung zur Wirkweise dieser Gruppe von Expektoranzien lautet wie folgt: Eine Reizung der Magen- und Rachenschleimhaut führt reflektorisch zu einer Vaguserregung, die ihrerseits eine Vermehrung des Bronchialsekrets bewirkt und damit die Viskosität des Sputums herabsetzt. Dass reflektorische Beziehungen zwischen Magenreizung und Bronchialsekretion bestehen, dafür spricht eine geläufige klinische Beobachtung: Bei Patienten, denen eine Magensonde gelegt wurde, kommt es infolge der dauernden mechanischen Irritation der Magenschleimhaut zu einer in diesem Fall unerwünschten Hypersekretion der Bronchialschleimhaut.

Zu den Reflexexpektoranzien zählt man die Brechwurzel und die Saponindrogen (Tabelle 1.11; Abb. 1.46). Es kann als gesichert gelten, dass diese Drogen auf die Magenschleimhaut irritierend wirken, auch dass sie in höheren Dosen brecherregend wirken. Es liegen aber keine Untersuchungen darüber vor, ob der postulierte Reflex Magen → Brechzentrum → Bronchialdrüsen tatsächlich aus-

Tabelle 1.11. Saponinführende Drogen, die als Expektoranzien verwendet werden. Zum chemischen Aufbau der Saponine s. Abb. 1.46

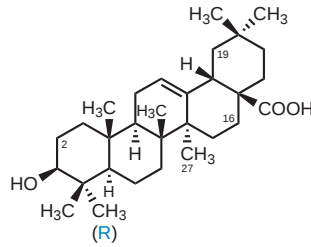
Droge	Stammpflanze (Familie)	Saponin-Typ	Anmerkungen
Efeublätter (Hederae folium)	<i>Hedera helix</i> (Araliaceae)	3–4% vorwiegend bisdesmosidische Triterpensaponine mit Oleanolsäure und Hederagenin als Aglyka. Die monodesmosidischen Hederine (s. Abb. 1.46) dürften weitgehend Artefakte sein.	–
Gypsophila-saponin	Saponinfraktion aus weißen Seifenwurzeln, das sind Wurzeln von <i>Gypsophila paniculata</i> und anderen hochwüchsigen Gypsophila-Arten (Caryophyllaceae)	Noch nicht vollständig aufgeschlüsseltes Saponingemisch aus hauptsächlich bisdesmosidischen Triterpensaponinen mit Gypsogenin als Aglykon.	Gypsophilasaponin dürfte mit dem älteren Saponinum album gleichzusetzen sein. Dient als Standard für DC- und andere Untersuchungen
Primelwurzel (Primulae radix)	<i>Primula veris</i> und/oder <i>Primula elatior</i> (Primulaceae)	5–10 monodesmosidische Triterpensaponine mit Protoprimulagenin (<i>P. elatior</i>) bzw. dem 22-OH-Derivat Priverogenin B (bei <i>P. veris</i>) als Aglykon. Die Aglyka sind durch eine Etherbrücke zwischen dem 13 β -OH und dem 28-OH (13,28-Oxidgruppe) ausgezeichnet	<i>P. elatior</i> -Wurzel ist geruchlos oder sie riecht schwach nach Methylsalicylat; <i>P. veris</i> -Wurzel riecht schwach anisartig. Beide Drogen schmecken stark kratzend
Seifenrinde (Quillajae cortex)	<i>Quillaja saponaria</i> (Rosaceae)	Bis zu 10% Bisdesmoside mit Quillajasäure (16 α -Hydroxy-23-oxo-Oleanolsäure) als Aglykon. Eine Trisaccharidkette ist über Glucuron-Säure an das 3-OH geknüpft; die Acylkohlenhydratkette an das 28-Carboxyl ist komplex und enthält u. a. β -D-Fucose, β -D-Xylose und β -D-Apiose.	Außer als Expektorans verwendet man Quillajasaponine als Zusatz zu Vakzinen, insbesondere gegen Maul- und Klauenseuche, um deren Immunogenität zu erhöhen
Senega-Wurzel (Polygalae radix)	<i>Polygala senega</i> (Polygalaceae)	6–12% Bisdesmoside, die Presenegenin (s. Abb. 1.46) als Aglykon enthalten: an 3-OH ist eine β -D-Glucose, an das 28-Carboxyl eine lineare Oligosaccharidkette geknüpft u. a. mit β -D-Fucose, die mit 4-Methoxyzimtsäure verestert ist	Die Wurzeln ostasiatischer <i>Polygala</i> -Arten, z. B. von <i>P. tenuifolia</i> , gelten als gleichwertig

gelöst wird, speziell bei den Dosen, die man üblicherweise anwendet. Ob sich Volumen und/oder Viskosität des Bronchialsekretes unter der Behandlung mit Saponindrogen ändern, dazu gibt es kein experimentell gesichertes Wissen. Die Anwendung basiert vornehmlich auf Tradition und Erfahrung.

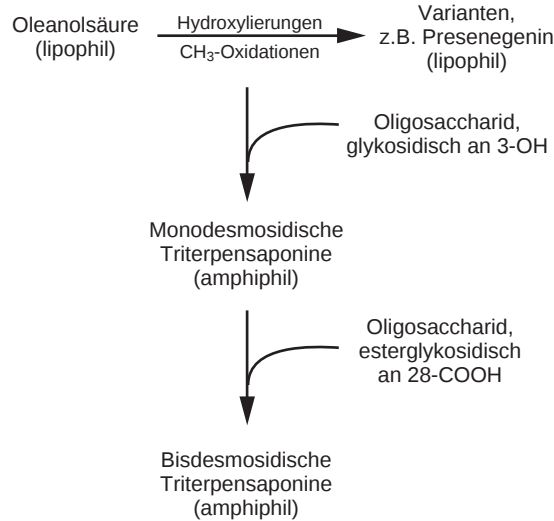
Ätherische Öle als Sekretolytika ► Tabelle 1.12 enthält ätherische Öle aufgelistet, die als Einzelstoffe oder als Bestandteile von fixen Kombinati-

onen zur Sekretolyse angewendet werden. Die Mehrzahl des Angebotes an Fertigarzneimitteln entfällt auf Externa, die epikutan anzuwenden sind und die als Einreibungen, Balsame, Salben und Cremes deklariert sind; Badezusätze zählen ebenfalls zu den Externa. Zur inhalativen Anwendung bestimmte Präparate werden als Inhalationsflüssigkeit, als Tropfen oder als Spray angeboten. Zur systemischen Anwendung bestimmte Arzneiformen mit ätherischen Ölen werden als Tropfen und Sirup, als

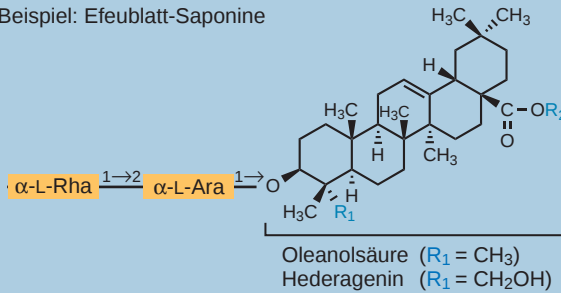
Abb. 1.46. Chemischer Aufbau der in Tabelle 1.11 genannten Triterpensaponine. Grundkörper der Reihe ist die Oleanolsäure, eine pentazyklische Triterpensäure, biogenetisch entstanden durch symmetrische Kondensation von 2 C₁₅-Einheiten. Weitere Aglykonvarianten der Triterpensaponine entstehen aus der Oleanolsäure durch oxidative Veränderungen. Durch Anheftung von polaren Oligosaccharidketten an die lipophilen Triterpene entstehen die amphiphilen Triterpensaponine. Die monodesmosidischen Triterpensaponine der Drogen können entweder nativen Ursprungs sein, also auch im lebenden Pflanzenorgan vorkommen, oder es kann sich um Artefakte handeln, die durch Abspaltung aus den Bisdesmosiden bei der Drogenaufbereitung gebildet werden: Die Acylglykosidbindung ist besonders leicht hydrolysierbar. Ara Arabinose (Pyranoseform), Glc Glucopyranose, Rha Rhamnopyranose



R	Weitere OH-Gruppen	Trivialname
CH ₃	—	Oleanolsäure
CH ₃	16α	Echinocystinsäure
CH ₃	19α	Siaresinolsäure
CH ₂ OH	—	Hederagenin
CH ₂ OH	2β, 16α	Polygalasäure
COOH	—	Gypsogensäure
COOH	2β	Medicagensäure
COOH	2β, 16α	16-Hydroxy- medicagensäure
COOH	2β, 27	Presenegenin



Beispiel: Efeublatt-Saponine



α-Hederin: R₁ = CH₂OH, R₂ = H
β-Hederin: R₁ = CH₃, R₂ = H

Hederacosid C: R₁ = CH₂OH, R₂ = $\xleftarrow{-1}$ β-D-Glc $\xleftarrow{6\leftarrow 1}$ β-D-Glc $\xleftarrow{4\leftarrow 1}$ α-L-Rha

Hederacosid B: R₁ = CH₃, R₂ = $\xleftarrow{-1}$ β-D-Glc $\xleftarrow{6\leftarrow 1}$ β-D-Glc $\xleftarrow{4\leftarrow 1}$ α-L-Rha

Tabelle 1.12. Ätherische Öle, die als Expektoranzien in Inhalaten, Erkältungssalben oder, zur innerlichen Einnahme bestimmt, als Kapseln verwendet werden. Konstitutionsformeln einzelner Inhaltsstoffe finden sich in Abb. 1.41

Ätherisches Öl	Stammpflanze	Hauptbestandteile	Anmerkungen
Eukalyptusöl (Eucalypti aetheroleum)	Zweigspitzen cineolhaltiger Eukalyptusarten, z. B. <i>Eucalyptus globulus</i> und <i>E. fruticetorum</i> (Myrtaceae)	Mindestens 70 % 1,8-Cineol (Eucalyptol) neben geringen Mengen (ca. 3 %) <i>p</i> -Cymen, α -Pinen u. a.	Kampferartig riechend, mit brennendem, dann kühlendem Geschmack
Fichtennadelöl (Piceae aetheroleum)	<i>Pinus abies</i> sowie Abies-Arten, insbesondere <i>Abies sibirica</i> , <i>Abies alba</i> und <i>Abies sacchalinensis</i>	20–45 % Bornylacetat, 1–8 % Borneol neben Monoterpenkohlenwasserstoffen wie Camphen (um 20 %), β -Phellandren (18–32 %, α - und β -Pinen (10–40 %), Myrcen (bis 9 %) u. a.	Das Öl ist vergleichsweise oxidationsempfindlich, hauptsächlich bedingt durch Sesquiterpen-Begleitstoffe
Kajeputöl (Cajeputi aetheroleum rectificatum)	Blätter von <i>Melaleuca leucadendra</i> und <i>M. quinquenervia</i> (Myrtaceae)	50–70 % Cineol (1,8-Cineol) neben α -Pinen, α -Terpineol u. a.	Sensorische Eigenschaften ähnlich wie Eukalyptusöl
Kiefernadelöl (Pini aetheroleum)	Aus frischen Ästen mit Nadeln und Zweigspitzen von <i>Pinus sylvestris</i> und anderen Pinus-Arten	Sehr variabel zusammengesetzt: ca. 80 % Monoterpenkohlenwasserstoffe, darunter α - und β -Pinen, β -Phellandren, 3-Caren und Camphen	Das Öl riecht terpenartig, angenehm aromatisch
Myrtol	Botanische Herkunft nicht bekannt, jedenfalls nicht <i>Myrtus communis</i>	Standardisiert auf 25 % Cineol, 25 % Limonen, 6,7 % (+)- α -Pinen	Ausschließlich als Fertig-arzneimittel verwendet (innerlich, als Kapsel)
Niauliöl (Niauli aetheroleum)	Melaleuca-Arten wie unter Kajeputöl angegeben, auch <i>M. viridiflora</i> (auf Neukaledonien)	Wie Kajeputöl, Hauptbestandteil (50–65 %) ist Cineol	Geschmack aromatisch-bitter, etwas brennend und hinterher kühlend (wie Kajeputöl)
Gereinigtes Terpentinöl (Terebinthinae aetheroleum rectificatum)	Pinus-Arten, insbesondere <i>Pinus palustris</i> und <i>Pinus pinaster</i> (Pinaceae)	73–85 % α -Pinen; 13–22 % β -Pinen; der Gehalt keiner weiteren Substanz wie Bornylacetat, Limonen und Terpinolen darf 5 % übersteigen; 3-Caren darf höchstens zu 0,5 % vorliegen	Neigt zur Peroxidbildung und zur Autoxidation
Zitronellöl (Citronellae aetheroleum)	<i>Cymbopogon winterianus</i> (altes Citronellgras; Poaceae)	Um 35 % (+)-Citronellal; um 22 % Geraniol	Wird als indisches Melissenöl gehandelt; weist einen zitronen-ähnlichen Geruch auf

Kapseln, auch als dünndarmlösliche Kapseln verwendet.

Vorstellungen zur Wirkweise. In einer älteren tierexperimentellen Studie kam es nach i.v.-Applikation eines ätherischen Öles zu einer Funktionssteigerung der serösen Drüsenzellen, während die mu-

kösen Drüsenzellen in der Ruhephase verharren. Das bedeutet Neubildung eines wenig viskösen Schleims sowie Volumenvermehrung des Bronchialsekretes, somit einen sekretolytischen Wirkungsmechanismus. Es ist aber keineswegs sicher, ob die selektive Stimulation seröser Drüsen für alle der in Tabelle 1.12 aufgeführten ätherischen Öle zutrifft.

Gemeinsam ist allen ätherischen Ölen eine lokale Reizwirkung auf die Schleimhäute, sodass eine direkte Reizung der Bronchialschleimhaut als Ursache eines sekretolytischen Effektes plausibel ist.

Anwendungsgebiete. Die Anwendung ätherischer Öle als Expektoranzien beruht weitgehend auf Tradition und praktischer Erfahrung. Als Anwendungsgebiete werden genannt:

- akute und chronische Bronchitis und Sinusitis, auch
- Erkältungskrankheiten der Atemwege mit zähflüssigem Sekret.

Anmerkung. Befremdlich an diesen Angaben ist: Identische Wirkstoffe sollen gleichermaßen bei akut entzündlichen als auch bei chronisch entzündlichen Prozessen wirksam sein, obwohl sich Zusammensetzung und Viskosität der Bronchialsekrete in beiden Situationen grundlegend voneinander unterscheiden. Akute Entzündungen gehen in der Regel mit hoher Schleimproduktion einher, während chronische Entzündungen der Bronchialschleimhaut durch eine ausgetrocknete Schleimhaut und durch die Ansammlung eines relativ zähen Sekrets gekennzeichnet sind.

Wirksamkeit. Die Ansichten gehen denkbar weit auseinander. Sicher zu sein scheint, dass bei der Behandlung mit ätherischen Ölen im Befinden vieler Patienten eine Erleichterung eintritt. Andererseits sind bisher keine klinischen Studien zum Nachweis der Wirksamkeit nach den heute geltenden Maßstäben publiziert worden.

Eine neuere Studie mit einem Monopräparat in dünn-darmlöslichen Kapseln bei 215 Patienten mit chronischer Bronchitis, durchgeführt in 19 Praxen von Lungenfachärzten, Internisten und Allgemeinärzten, kommt im Vergleich zu Placebo zu einer positiven Bewertung hinsichtlich der Reduzierung von Exazerbationen. Allerdings waren die Ergebnisse davon abhängig, welche Ärzteguppe die Vorbehandlung durchführte, was auf methodische Mängel hindeutet (Schwabe u. Paffrath 2000).

Hinweise zur Pharmakokinetik. Nach oraler Gabe werden ätherische Öle im Magen-Darm-Trakt rasch resorbiert. Ein Teil gelangt über den Blutweg in das Bronchialsystem, wird durch die Alveolen abgeat-

met und gelangt in Kontakt mit der Bronchialschleimhaut. Nur dieser Anteil, der pulmonal eliminiert wird, erreicht den Wirkort.

Die epikutane Applikation ätherischer Öle kann zum Teil als eine trockene Inhalation aufgefasst werden, wenn es beim Einreiben auf die Haut unter der Körperwärme zur Verdunstung der Öle kommt. Ein Teil der aufgetragenen Öle wird transdermal resorbiert. Für Monoterpenkohlenwasserstoffe stellt die menschliche Haut nahezu keine Diffusionsbarriere dar: Bereits 5 min nach der Applikation werden maximale Plasmaspiegel erreicht. Der nachfolgende rasche Abfall des Plasmaspiegels (Halbwertszeit etwa 0,5 h) ist wesentlich durch eine rasche Verteilung in periphere Gewebekompartimente bedingt. Für hochlipophile Monoterpene (α -Pinen, β -Pinen, Campher, 3-Caren, Limonen) errechnen sich Verteilungsvolumina von etwa 120 L/kg KG. Der Anteil, der mit der Ausatmenluft ausgeschieden wird, ist zahlenmäßig nicht bekannt; er ist vermutlich gering.

1.2.11 Mittel bei dyspeptischen Beschwerden

Dyspeptische Beschwerden bestehen in abnormalen, unangenehmen Empfindungen, die die Verdauung im oberen Verdauungstrakt begleiten. Nicht selten sind die Beschwerden von der Qualität und Quantität der Kost abhängig. Bei der Dyspepsie (griech.: dys [miss-, fehlerhaft, gestört]; pepsis [Kochen, Verdauung]) erweisen sich einige oder alle Phasen der Verdauung wie folgt gestört:

- In der präprandialen Phase anstelle von Appetit und Hunger: Appetitlosigkeit.
- Während der Nahrungsaufnahme: frühzeitiges Sattsein, oft Widerwillen, das Essen fortzusetzen.
- In der postprandialen Phase: anstelle des angenehmen Sättigungsgefühles eine unangenehme Übersättigung, ein Druck im Oberbauch, das physiologische Aufstoßen der Luft gelingt nicht oder bringt keine Erleichterung.
- Zwischen den Mahlzeiten: Die Beschwerden lassen 1–2 h nach Beendigung der Mahlzeit nach, doch kann ein unangenehmes Gefühl im Mund, oft von übel riechendem Atem begleitet, zurückbleiben.

EINLEITUNG

Der zweite Teil dieses Lehrbuches befasst sich mit den Charakteristika nichtpflanzlicher biogener Wirkstoffe. Zu dieser Wirkstoffklasse gehören beispielsweise die Antibiotika. Hierzu gehören aber vor allem Makromoleküle wie die Antikörper und wie die zwischenzeitlich in beachtlicher Zahl in unserem Arzneimittelschatz vorhandenen rekombinanten Wirkstoffe. Vielfach wird dieser Teil als die „moderne pharmazeutische Biologie“ apostrophiert. Aus unserer Sicht ist dieser Ausdruck aber grundlegend falsch. Molekularbiologie, Biotechnik und Gentechnik haben sich ganz konsequent aus der Biochemie und der Physiologie entwickelt, und diese Fächer gehörten immer schon zum Lehrkanon der pharmazeutischen Biologie. Allerdings wurden die Inhalte dieser Teilfächer der pharmazeutischen Biologie bisher in ihrem Schwerpunkt im Grundstudium gelehrt und erlernt. Dies hat sich in den letzten Jahren allmählich geändert, und dieser Trend wird sich beschleunigen. Dem hat jetzt auch der Gesetzgeber im Rahmen der novellierten Approbationsordnung Rechnung getragen, in der „Biotechnologie“ erstmals als Lehrfach explizit genannt ist.

Der Grund, dass dieser Teil der biologischen Wissenschaften plötzlich einen immer stärkeren Raum auch im Hauptstudium gewinnt, liegt nicht etwa darin, dass man bemüht wäre, dem Pharmaziestudium einen „modernerem“ Anstrich zu verleihen. Vielmehr ist dieser Wandel darin begründet, dass durch Gentechnik und Biotechnik, die als angewandte „Ableger“ der Molekularbiologie zu sehen sind, seit Mitte der 80er Jahre der Arzneimittelschatz erheblich ergänzt und bereichert wird. Zwischenzeitlich sind mehr als 60 verschiedene Wirkstoffe als Medikamente zugelassen, die gentechnisch hergestellt werden. Deren typische Charakteristika, deren Konzeption und Herstellung und deren therapeutischen Wert zu vermitteln, ist eine neue Herausforderung auch an die pharmazeutische Teildisziplin „pharmazeutische Biologie“. Denn eben die Charakteristika, die Konzeption und Herstellung und der therapeutische Wert der neuen rekombinanten Wirkstoffe unterscheiden sich teilweise grundlegend von den klassischen Naturstoffen, wie sie im ersten Teil dieses Lehrbuchs beschrieben wurden.

2.1 Gemeinsamkeiten und Unterschiede zwischen pflanzlichen und rekombinanten Wirkstoffen

2.1.1 Gemeinsamkeiten

Eine der wichtigsten Gemeinsamkeiten der beiden Wirkstoffklassen besteht darin, dass es sich – zumindest in erster Näherung – in beiden Fällen um Naturstoffe handelt. Die Einschränkung „zumindest in erster Näherung“ ist deshalb erforderlich, da es zwischenzeitlich eine große Gruppe rekombinanter Wirkstoffe gibt, deren Vertreter nicht mehr identisch mit den natürlichen Vorbildern sind. Die Zahl dieser Wirkstoffe steigt stetig. Das gilt in zunehmendem Maße im Übrigen auch für einzelne Klassen der Antibiotika, die heute durch Biosyntheseparate gebildet werden können, die ihrerseits mit Hilfe gentechnischer Methoden künstlich geschaffen wurden. Man kann nämlich „Biosynthesemodule“ für Antibiotika aus unterschiedlichen Organismen isolieren und mit gentechnischer Methodik

zu neuartigen Multienzymkomplexen kombinieren. Als Resultat entstehen so genannte „unnatural natural compounds“, also Moleküle, die zwar biologisch („natural“) in einer Zelle hergestellt werden, allerdings von einem Syntheseparat, der natürlicherweise nicht vorkommt („unnatural“; Rodriguez u. McDaniel 2001; McDaniel et al. 1999).

Gemeinsam ist den pflanzlichen und rekombinanten Wirkstoffklassen auch, dass sie ausnahmslos Produkte aus biologischen Prozessen darstellen und damit echte Naturstoffe sind, auch wenn die Moleküle vielleicht so natürlicherweise in der Natur gar nicht vorkommen.

2.1.2 Unterschiede

Bemerkenswerter als die Gemeinsamkeiten sind jedoch die Unterschiede der beiden biologischen Wirkstoffklassen. Diese bestehen beispielsweise darin, dass die rekombinanten Wirkstoffe grundsätzlich Proteine sind, wohingegen die Arzneipflanzen- und

Arzneidrogenextrakte fast immer proteinfrei sind. Die wirksamen Komponenten der Arzneipflanzen- und Arzneidrogenextrakte sind niedermolekulare Biomoleküle, die meist chemisch stabil und oral verfügbar sind (Hänsel et al. 1999). Dagegen besitzen die rekombinanten Wirkstoffe hohe Molekulargewichte, sie sind chemisch sehr labil und erfordern fast ausnahmslos eine parenterale Applikation (Dingermann u. Zündorf 1999). Zur chemischen Labilität rekombinanter Wirkstoffe gesellt sich auch eine bemerkenswerte physikalische Labilität. Das ist weithin nicht bekannt bzw. wird oft nicht realisiert. Die Konsequenzen sind aber gewaltig. Denn proteinogene Wirkstoffe, die chemisch völlig identisch sind, können wegen ihrer physikalischen Labilität einmal voll wirksam, ein anderes Mal aber völlig unwirksam sein. Denn eine „native“ dreidimensionale Struktur, die durch schwache Wechselwirkungen und nicht etwa durch kovalente chemische Bindungen ausgebildet wird, ist ganz maßgeblich für die biologische Aktivität mitverantwortlich. Wird diese dreidimensionale Struktur gestört, „denaturiert“ der Wirkstoff, d. h., er verliert komplett seine biologische Aktivität. Dies hat dramatische Konsequenzen für die „Reinheitskriterien“. So charakterisiert die spezifische Aktivität eines proteinogenen Wirkstoffs die Fraktion in einer Mischung chemisch gleicher Moleküle, die nativ und damit biologisch aktiv ist. Dies ist nicht nur eine Frage der „Wirkqualität“ eines Wirkstoffs, sondern auch eine Frage der Verträglichkeit, denn es ist nicht ausgeschlossen, dass denaturierte Proteinanteile unerwünschte Wirkungen wie beispielsweise die Bildung von Antikörpern provozieren.

Proteinogene Wirkstoffe entfalten nur dann ihre biologische Wirksamkeit, wenn neben der chemischen Integrität auch die physikalische Integrität gewährleistet ist. Man bezeichnet die physikalische Integrität als den „nativen“ Zustand. Geht die physikalische Integrität verloren, ist das Protein „denaturiert“. Da sich die physikalische Integrität auf der Basis schwacher Wechselwirkungen manifestiert, sind proteinogene Wirkstoffe in hohem Maße hitzestabil.

Wirkkomponenten in Pflanzenextrakten und biotechnisch hergestellte Wirkstoffe unterscheiden sich

auch darin, dass „klassische“ biologische Wirkstoffe auf komplexen enzymatischen Synthesewegen gebildet werden (DeLuca u. Laflamme 2001). Dagegen sind rekombinante Wirkstoffe direkte Produkte der Ausprägung (Transkription und Translation) einzelner Gene. Auch viele Antibiotika werden an großen Enzymkomplexen synthetisiert, die Ähnlichkeiten mit Ribosomen dahingehend besitzen, dass an einem einzigen „Apparat“ in konsekutiver Reaktionsfolge ein Produkt fertig gestellt wird.

Ein weiterer signifikanter Unterschied zwischen den klassischen Wirkstoffen aus Arzneipflanzen und den meisten rekombinanten Wirkstoffen besteht darin, dass Letztere zu einem großen Teil nicht als Interventionstherapeutika, sondern als Substitutionstherapeutika eingesetzt werden. Viele rekombinante Wirkstoffe fungieren somit als Ersatz von Biomolekülen, die nicht oder nicht mehr in ausreichendem Maße vom Organismus produzierbar sind. Da aber die fehlenden Biomoleküle nicht in ausreichender Menge oder in ausreichender Reinheit aus den natürlichen Quellen isoliert werden können, werden sie mit Hilfe gentechnischer Methoden biosynthetisiert. Somit besitzt dieser Bereich der biogenen Wirkstoffe zusätzlich zur analytischen auch eine stark synthetische – wenn auch letztlich eine biosynthetische – Komponente.

Schließlich werden die hier beschriebenen Wirkstoffe, anders als die im ersten Teil des Buches besprochenen pflanzlichen Arzneistoffe, in aller Regel als Reinsubstanzen und nicht als Extrakte oder Konzentrate eingesetzt. Das war nicht immer so. Früher war man darauf angewiesen, auch diese Wirkstoffe in Form von Konzentraten zu verwenden, da sie häufig natürlicherweise in so kleinen Konzentrationen vorkommen, dass eine Aufreinigung zur Homogenität nicht möglich war. Dies war teilweise mit erheblichen Risiken assoziiert.

Beispielsweise erinnert man sich mit Schrecken an die Zeiten, zu denen Patienten, die an der Hämophilie A litten, mit Plasmakonzentraten substituiert werden mussten, in denen der fehlende Gerinnungsfaktor VIII ankonzentriert vorlag. Praktisch alle Patienten, die mit diesen Präparaten behandelt wurden, infizierten sich im Laufe der Therapie mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) und/oder mit Hepatitis-C-Virus (HCV). Bekanntlich war der Grund für diese Katastrophe, dass diese Präparate aus heterogenen Spenderpools hergestellt wurden, in die auch Spenderseren eingeflossen waren, die mit den gefährlichen Viren kontaminiert waren.

Ein anderes Beispiel: In den 50er Jahren erkrankten Kinder, die mit menschlichen Wachstumshormonkonzentraten behandelt worden waren, überproportional häufig an der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit. Normalerweise tritt diese Krankheit nur bei älteren Menschen, praktisch nie jedoch bei Kindern auf. Auch hier war die Ursache das Medikament, das als Konzentrat aus den Hypophysen Verstorbener gewonnen wurde. Anders als andere Hormone, wie etwa das Insulin, kann nämlich das Wachstumshormon für den Einsatz am Menschen nicht aus tierischen Quellen gewonnen werden. Nur humanes Wachstumshormon wirkt beim Menschen. Die Hypophysen, die zur Gewinnung des Hormons erforderlich waren, mussten Verstorbener entnommen werden. Offensichtlich wurden auch hier Kontaminationen, ähnlich wie bei den Faktor-VIII-Konzentraten, mit ankontaminiert, die Auslöser der unheilbaren Krankheit waren. Allerdings handelte es sich in diesem Fall nicht um Viren, sondern um Prionen, von denen man zwischenzeitlich weiß, dass sie die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit verursachen.

Diese Problematik einer tödlichen Kontamination ist jedoch keineswegs ausschließlich auf Wirkstoffe biogenen Ursprungs beschränkt, die hohe Molekulargewichte aufweisen. Ein bekanntes Beispiel für einen „kontaminierten Wirkstoff“ mit kleinem Molekulargewicht ist die einfache Aminosäure Tryptophan. Auch diese wird, wie fast alle anderen Aminosäuren auch, aus einer biogenen Matrix, einem bakteriellen Hochleistungsstamm, gewonnen. Hier passierte Ende 1989 Folgendes:

Die Forschungsabteilung der japanischen Firma Showa Denko hatte einen neuen Bakterienstamm (*Bacillus amyloliquefaciens* V) entwickelt, der deutlich mehr Tryptophan produzierte als der bis dato verwendete Produktionsstamm. Als man diesen Stamm dann in den Produktionsprozess einführte, änderte man gleichzeitig auch das Herstellungsverfahren. Zum einen wurde die Menge an Aktivkohle halbiert, die an einer bestimmten Stelle im Herstellungsprozess eingesetzt wurde, zum anderen wurde bei einem Teil der Fermentationschargen auf einen Filtrationsschritt an einer reversosmotischen Membran (ROM) verzichtet, bei dem Moleküle mit Molekulargewichten >1000 Da abgereichert wurden. Diese Kombination an Modifikationen im Herstellungsprozess der Aminosäure Tryptophan führte, wie man heute weiß, zu Kontamination mit dem Tryptophanderivat 1,1'-Ethylen-bis-L-Tryptophan (EBT oder „peak E“), das für die schwerwiegende Komplikation des Eosinophilie-Myalgie-Syndroms verantwortlich gemacht wird (Daniels et al. 1995). In Deutschland wurden ca. 120 solcher Fälle gemeldet, an denen aber glücklicherweise kein einziger Patient verstarb. In den USA hingegen erkrankten ca. 1500 Patienten und 38 starben an dieser Komplikation.

Dieser schwere Zwischenfall zeigt die Problematik der komplexen Matrix „Zelle“. Wird aus ihr eine Substanz angereichert oder gewonnen, so muss man ins Kalkül ziehen, dass eine andere Substanz vielleicht unerkannt mit angereichert wird. Aus diesem Grund werden an biogene Reinsubstanzen außerordentlich hohe Anforderungen gestellt, was den sicheren Einsatz dieser Substanzen am Menschen betrifft.

2.1.3 Konsequenzen

Wegen der vielen Unterschiede zu den klassischen pflanzlichen Wirkstoffen sollen zusätzlich zu den eigentlichen nichtpflanzlichen Wirkstoffen auch die Grundlagen zur Technologie ihrer Herstellung besprochen werden. Darüber hinaus werden auch ausgewählte neue Zielstrukturen aufgezeigt, die dank molekularbiologischer Verfahren in zunehmendem Maße entdeckt werden.

2.2 Grundlagen der Molekularbiologie

2.2.1 Nukleinsäuren als Informationsspeicher

Als universeller Informationsspeicher in der belebten Natur fungiert die Desoxyribonukleinsäure (DNS oder engl. DNA). Sie besteht aus den Nukleobasen Adenin, Guanin, Thymin und Cytosin (Abb. 2.1). Werden die Nukleobasen N-glykosidisch mit einer Desoxyribose verknüpft, erhält man die Nukleoside Adenosin, Guanosin, Thymidin und Cytidin. Als biologisch aktive Substrate fungieren die Nukleosidtriphosphate, die so aufgebaut sind, dass zunächst eine Phosphorsäure mit der 5'-OH-Gruppe der Nukleoside verestert wird. Dabei entstehen die Nukleotide AMP, CMP, GMP und TMP. In einer weiteren Reaktion werden dann zwei weitere Phosphorsäurereste in Form von Anhydridbindungen an die Monophosphate ankondensiert (Abb. 2.2). Diese Triphosphate werden durch DNA-Polymerasen über Phosphodiesterbindungen, die sich von der 3'-Position des einen Nukleotids zur 5'-Position des nächsten Nukleotids erstrecken, miteinander zu einem DNA-Strang verknüpft (Abb. 2.3). Ein DNA-Strang besteht also aus einer Abfolge von Nukleobasen, die

Über die Paramunitäseffekte hinaus versprechen die Präparate offensichtlich auch Wirkungen bei Autoimmunerkrankungen und bei Tumoren, ohne dabei die Art des Tumors näher zu differenzieren. Kontrollierte klinische Studien zur Wirksamkeit liegen keine vor (s. dazu auch Kap. 5.7.2, S. 465).

Randbedingungen entsprechen die folgenden Arzneistoffe:

- Cyclosporin A,
- Tacrolimus und
- Rapamycin.

Cyclosporin A ist ein zyklisches Peptid, das in *Tolypocladium inflatum* vorkommt. Bei Tacrolimus handelt es sich um ein Makrolid aus *Streptomyces tsukubaensis* und bei Rapamycin um ein Makrolid mit einer dem Tacrolimus ähnlichen Struktur, das aus *Streptomyces hygroscopicus* durch Fermentation gewonnen wird. Die Wirkweise dieser vorzugsweise bei der Organtransplantation eingesetzten Immunsuppressiva wird am Beispiel des gut untersuchten Cyclosporin A besprochen werden. Da das zum Verständnis der Wirkweise erforderliche immunologische Wissen nicht vorausgesetzt werden kann, bringt das nächste Kapitel zunächst eine Einführung in drei immunologische Themenkreise. Das erste Thema behandelt Erkennen und Reagieren am Beispiel der T-Lymphozyten sowie den Sonderfall des Erkennens allogener Antigene. Das zweite Thema ist den immunologischen Effektor-mechanismen gewidmet sowie den Überempfindlichkeitsreaktionen. Das dritte Thema schließlich befasst sich mit den immunologischen Voraussetzungen der allogenen Transplantation.

Hinweis: Allogen (ältere Bezeichnung homolog) drückt eine genetische Ungleichheit zwischen Transplantationsspende und -empfänger innerhalb einer Art aus.

Immunologische Einführung

Die Aktivierung von T-Lymphozyten – der Schrittmacher des Immunsystems ► T-Zellen erkennen fremde Antigene nicht unmittelbar, sondern nur auf dem Umweg über Veränderungen der körpereigenen Oberflächenantigene: Man bezeichnet dieses Phänomen als MHC-Restriktion (Abb. 3.95). MHC-Moleküle (MHC: „major histocompatibility complex“) sind von den Genen des MHC kodierte Proteinkomplexe auf den Oberflächen von Säugetierzellen (MHC I auf fast allen Zelltypen des Organismus; MHC II auf B-Zellen und antigenpräsentierenden Zellen).

Hinweis: Auf Grund der Arzneimittel-TSE-Verordnung vom 09.05.2001 (Verbot bestimmter Stoffe zur Vermeidung des Risikos der Übertragung transmissibler spongiformer Enzephalopathien) darf Thymus von mehr als sechs Monate alten Rindern sowie von Schafen oder Ziegen aller Altersklassen nicht zu Arzneimitteln verarbeitet werden.

Der Thymus (Bries), im Altertum als Sitz des Gemütes angesehen, gehört zu den Organen des Immunsystems. Nach dem Thymus sind die T-Lymphozyten benannt. Ein Teil der im Knochenmark gebildeten Stammzellen wandert in den Thymus ein; in der Rinde des Thymus reifen sie zu thymusabhängigen Lymphozyten, kurz T-Lymphozyten genannt, heran und verlassen als immunologisch kompetente Zellen den Thymus in die Blutbahn. Mit dem Blutstrom erreichen sie sodann die peripheren lymphatischen Organe: die Lymphknoten, die Milz und die Peyer-Plaques (eine Art von Follikel im Dünndarmbereich).

3.2.2 Immunsuppressiva

In der Immunologie versteht man unter Immunsuppressiva (lat.: suppressio [Unterdrückung]) Substanzen, die einen hemmenden Einfluss auf die Entwicklung und/oder das Wirksamwerden von Immunreaktionen haben. In Medizin und Pharmazie versteht man darunter Arzneistoffe, die in bestimmten therapeutischen Situationen – z. B. Autoimmunerkrankungen oder bei Organtransplantationen – eine therapeutisch nützliche Immunsuppression herbeiführen. Typische Immunsuppressiva sind die Glukokortikoide und bestimmte Zytostatika wie Azathioprin, Methotrexat, Cyclophosphamid, Leflunomid und andere, die zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen eingesetzt werden.

Entsprechend der Gliederung dieses Lehrbuches stehen im vorliegenden Kapitel Arzneistoffe zur Besprechung an, die als Immunsuppressiva therapeutisch verwendet werden und die zugleich aus Mikroorganismen hergestellt werden. Diesen beiden

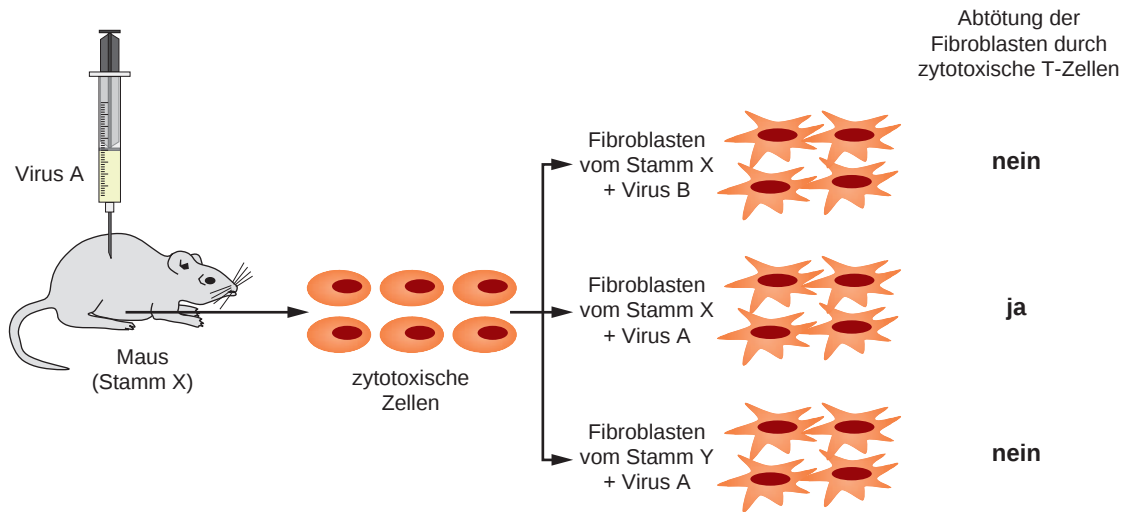


Abb. 3.95. Beispiel für die Restriktion einer Immunantwort. Die T-Lymphozyten einer mit Virus A infizierten Maus töteten mit Virus A infizierte Zellen nur dann ab, wenn sie vom immunisierten Tier selbst stammen. Nähere Unter-

suchungen ergaben: Nur virusinfizierte Zellen, die auf ihrer Oberfläche die gleichen Histokompatibilitätsantigene der Klasse I tragen wie das immunisierte Tier selbst, werden als fremd erkannt und abgetötet. (Aus Drews 1990)

Große dendritische Makrophagen nehmen das Antigen auf, verdauen es partiell und präsentieren Verdauungsprodukte mit antigenischer Aktivität zusammen mit dem MHC-Komplex bestimmten (mit CD4-Oberflächenmarkern versehenen) T-Helfer-Lymphozyten (Abb. 3.96). Die Antigenpräsentation impliziert komplexe Teilprozesse, auf die nicht eingegangen werden kann. Jedenfalls registrieren bestimmte, zur Erkennung vorgesehene T-Helfer-Präkursorzellen (Thp; auch als naive T-Lymphozyten bezeichnet) die antigenpräsentierende Zelle (APC) als körperfremd, indem sie durch den Kontakt aktiviert werden. Die Aktivierung besteht im Übergang dieser Thp-Zellen von der Zellteilungsphase G_0 in die Folgephasen G_1 bis S mit dem Ergebnis, dass ein ganzer Klon von Th0-Zellen gebildet wird. Aus den Th0-Zellen wiederum gehen, abhängig von der Art des induzierenden Leukins, so genannte Th1- und/oder Th2-Zellen hervor. Interleukin-2 favorisiert den Weg über Th1 zur zellvermittelten Immunität, Interleukin-4 dagegen den Weg über Th2-Zellen zur humoralen (antikörpervermittelten) Immunität (s. Abb. 3.96).

Die Th₁- und Th₂-Subpopulationen sind morphologisch ununterscheidbar. Sie synthetisieren und sezernieren jedoch jeweils unterschiedliche Zytokine und entfalten stark unterschiedliche Regulatoreffekte.

Diese Differenzierung der T-Vorläuferzellen in die beiden Subpopulationen ist zum Verständnis auch immunpathologischer Phänomene bedeutsam. Mit Mängeln in der Th₁-Antwort hängen zusammen: der insulinabhängige Diabetes, die multiple Sklerose, das Helicobacter-induzierte Magengeschwür, die aplastische Anämie und die rheumatische Arthritis. Die Th1-Antwort ist verantwortlich für die Abstoßung von allogenem Transplantaten. Die Progression der Immunschwächekrankheit AIDS ist mit der Abnahme von Th1-Zellen verknüpft; durch Th2-Zellen wird sie gefördert.

Auch ein ausgewogenes Verhältnis zwischen den beiden Subpopulationen beeinflusst Krankheiten. Bei der tuberkulösen Form der Lepra überwiegt die Th1-Antwort, bei der leprösen Form die Th2-Antwort. Die Umschaltung von der IgG- auf die IgE-

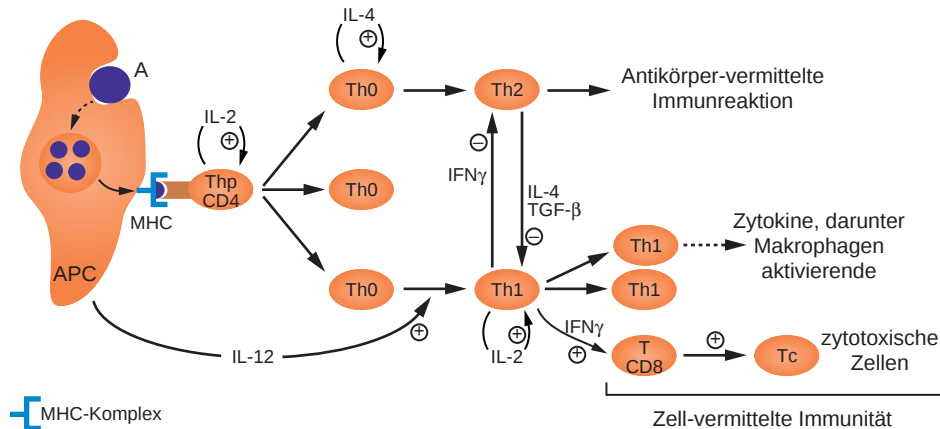


Abb. 3.96. Schema zur Verdeutlichung der Induktionsphase der Lymphozytenaktivierung. Antigenpräsentierende Zellen (APC) nehmen das Antigen (A) auf, verdauen es partiell, exprimieren antigene Teilstrukturen zusammen mit MHC-Molekülen auf der Plasmamembran und bieten es naiven T-Lymphozyten (Thp) zur Erkennung an. Die Thp-Zellen exprimieren und synthetisieren Interleukin-2-Rezeptoren; Interleukin-2 (IL-2) stimuliert die Ausdifferenzierung und Proliferation von T-Helfer-0-Zellen (Th0). Autokrin gebildete Zytokine, darunter IL-4, regen wiederum einen Teil der Th0-Zellen zu Bildung und Proliferation von Th2-Zellen an, die die antikörpervermittelte Immunität steuern. Andere Zytokine, darunter Interleukin-12

(IL-12), induzieren die Bildung von Th1-Zellen, die die zellvermittelten Immunreaktionen lenken. Einige Th1-Zellen sezernieren makrophagenaktivierende Zytokine, darunter Interferon γ ($IFN-\gamma$), das auf CD8-positive T-Lymphozyten wirkt und sie zu zytotoxischen T-Lymphozyten transformiert, die bei der Abstoßungsreaktion eine wichtige Rolle spielen. Zwischen der Th1-Zellpopulation und der Th2-Zellpopulation muss Ausgewogenheit herrschen. Die wechselseitige Beeinflussung im Sinne eines Antagonismus wird durch Zytokine – IL-4 wirkt auf Th2-Zellfunktionen inhibierend und $IFN-\gamma$ auf Th1-Zellfunktionen – reguliert. (Nach Rang et al. 1999; vereinfacht)

Produktion, wie sie für Allergiker (insbesondere mit Asthma bronchiale) typisch ist, wird ebenfalls mit einem Ungleichgewicht zu Gunsten der Th1-Zellen in Verbindung gebracht.

Allogene Erkennung ► Weiter oben wurde gezeigt (s. auch Abb. 3.96): Antigene aktivieren T-Lymphozyten erst nach Antigenpräsentation in Verbindung mit „Selbst-MHC-Antigenen“. Bei der allogenen Transplantation gelangen allogene MHC-Antigene in den Empfängerorganismus. Diese allogenen MHC-Antigene sind sehr starke Immunogene und können Thp-Lymphozyten aktivieren, ohne dass eine Erkennung der Selbst-MHC-Moleküle vorangegangen sein muss. Mit anderen Worten: Die Spenderzellen sind bereits allein – ohne Antigenpräsentation – in der Lage, eine Abstoßungsreaktion in Gang zu setzen.

Immunologische Voraussetzungen der Transplantation ► Unter Transplantation versteht man die

Übertragung lebender Zellen, Gewebe oder Organe von einer Stelle zu einer anderen

1. desselben Individuums,
2. von einem Individuum auf ein anderes Individuum (allogene Transplantation) oder
3. von einer Spezies auf eine andere Spezies (xenogene Transplantation).

Das Schicksal eines Transplantats wird durch die genetische Verwandtschaft zwischen Empfänger und Spender bestimmt. Wird ein Transplantat zwischen genetisch identischen Individuen übertragen (z. B. zwischen eineiigen Zwillingen), so wird es angenommen – es heilt ein; unterscheiden sich Empfänger und Spender genetisch, so wird das Transplantat abgestoßen, d. h., es wird von der Blutzufuhr abgeschnitten und nekrotisch zerstört. Es gibt eine zweite Möglichkeit des Reagierens: Ist das Transplantat selbst zu keiner Reaktion fähig, son-

dern nur der Empfänger, so verursacht das Transplantat schwere, chronisch verlaufende Erkrankungen, die u. a. durch eine Vergrößerung von Milz und Leber, Atrophie der lymphatischen Organe und erhöhte Infektionsanfälligkeit gekennzeichnet sind. Es wird somit unterschieden zwischen

- Wirt-gegen-Transplantat-Reaktion und
- Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (engl.: host-versus-graft reaction).

Die für die Transplantatabstoßung zutreffenden immunologischen Mechanismen können in Analogie zu der bekannten Blutgruppenunverträglichkeit gesehen werden. Die zur Transplantatreaktion verantwortlichen Strukturen werden durch Histokompatibilitätsgene kontrolliert. Zu ihnen zählen Gene, die

- die Lymphozytenalloantigene und
- die Transplantationsantigene

kontrollieren.

Diese Unterteilung basiert auf entsprechenden Nachweismethoden. Während Erythrozytenalloantigene durch Agglutination nachweisbar sind, werden Lymphozytenantigene durch den Lymphozytotoxizitätstest und Transplantationsantigene durch Hauttransplantate nachgewiesen. Die für die Transplantation entscheidenden genetischen Merkmale sind auf dem Haupthistokompatibilitätskomplex (MHC) programmiert. Der MHC enthält drei Gruppen von Genen, deren wichtigste dem HLA-System (HLA: „human leucocyte antigen“) angehören. Eine nähere Betrachtung der genetischen Organisation dieses Systems, die hier nicht vorgenommen werden soll, lässt eine so große Variabilität erwarten, dass keine zwei menschlichen Individuen, ausgenommen eineiige Zwillinge, in ihren HLA-Antigenen identisch sein dürften.

Die Dichte der HLA-Antigene auf den Zelloberflächen ist von Organ zu Organ unterschiedlich. Es ist dies einer der Gründe, warum die einzelnen Organe unterschiedlich heftig abgestoßen werden. Die Größe des Organs selbst ist von untergeordneter Bedeutung. Herz und Lunge werden beispielsweise gut toleriert, während Nieren und vor allem die Haut heftigsten Abstoßungsreaktionen ausgeliefert

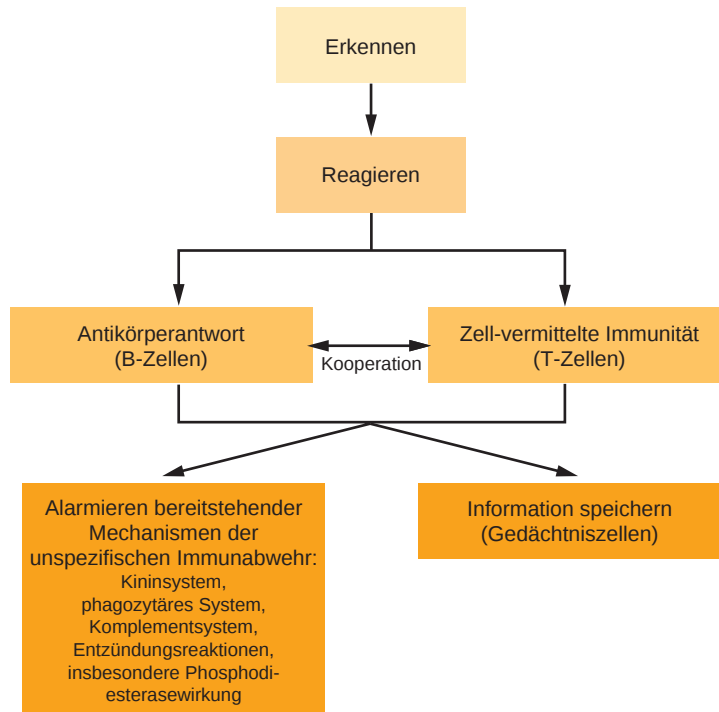
sind. Die Hornhaut wiederum lässt sich vorzüglich übertragen, sofern die Operation gelingt. Das liegt aber nicht an fehlenden HLA-Antigenen, sondern beruht vielmehr darauf, dass die Ernährung der Hornhaut mittels Diffusion erfolgt, nicht über den Gefäßapparat: Das Immunsystem erhält gewissermaßen keine Information über die Präsenz fremden Gewebes. Falls jedoch Gefäße einsprossen, setzt die Abstoßungsreaktion ein.

Immunologische Effektormechanismen ► Abbildung 3.97 erinnert an die Hauptaufgaben des Immunsystems: Erkennen, Reagieren und Speichern. Das Reagieren dient dem Ziel, die als fremd erkannten Elemente aus dem Körper zu eliminieren. Dazu bedient sich das Immunsystem verschiedenster im Körper bereit liegender, phylogenetisch älterer Verteidigungsmechanismen, die unterschiedlich benannt werden: unspezifische Immunität, unspezifische Effektorsysteme der Immunabwehr oder angeborene Mechanismen der Immunabwehr. Die wichtigsten sind:

- Das intakte Epithel der Haut und der Körperhöhlen als physikalische Barriere, zusammen mit einer Vielzahl bakterizider und viruzider Substanzen wie die Fettsäuren der Haut, Lysozym in den Körperflüssigkeiten (Tränen, Schweiß und Speichel) und antibakterielle Peptide wie die Defensine.
- Die Phagozytose durch Phagozyten (Fresszellen), zu denen die Monozyten und Makrophagen gehören, sowie die neutrophilen und eosinophilen Granulozyten.
- Aktivierung des Komplements, wodurch einerseits Komponenten für die direkte Infektabwehr und andererseits entzündungsfördernde Mediatoren produziert werden und
- die mikrobiell ausgelöste Entzündungsreaktion.

Schon im Altertum wurde eine Entzündungsreaktion durch die vier klassischen Symptome: Schmerz (lat.: dolor), Wärme (lat.: calor), Rötung (lat.: rubor) und Schwellung (lat.: tumor) charakterisiert. Pathologisch-anatomisch ist ein Entzündungsherd gekennzeichnet durch eine örtliche Erweiterung der Gefäße, Permeabilität der Gefäßwände mit Exsudation von Plasmabestandteilen, Adhärenz von Leu-

Abb. 3.97. Schematische Darstellung der wichtigsten Funktionen des Immunsystems



kozyten an Endothelzellen und Einwandern von zur Phagozytose befähigten Zellen (Granulozyten, Makrophagen). Grundsätzlich ist die Entzündungsreaktion ein Zeichen für eine übersteigerte Immunantwort. Dabei stoßen die Mikroorganismen die Entzündungsreaktion lediglich an: Alle Mediatoren der Entzündungsreaktion werden aus körpereigenen Zellen generiert, ebenso wird der Entzündungsherd durch körpereigene Zellen unterhalten.

Tuberkulinreaktion ► Sie ist ein Beispiel für eine zellvermittelte Überempfindlichkeitsreaktion. Das Zusammenwirken zwischen spezifischer und unspezifischer Immunabwehr lässt sich an diesem gut untersuchten Beispiel zeigen. Es wurde zum einen deswegen ausgewählt, weil das auslösende Antigen dieser Reaktion, der BCG-Impfstoff, an anderer Stelle bereits vorgestellt worden ist (S. 345), zum anderen, weil auch die Transplantatabstoßung, die im Mittelpunkt des ganzen Abschnitts steht, unter diesen Typus von immunologischen Überempfindlichkeitsreaktionen fällt.

Etwa 6–8 Stunden nach einer intrakutanen BCG-Injektion kommt es bei sensibilisierten Personen an der Injektionsstelle zu einer kleinen Quaddelbildung, die mit Rötung und Schwellung einhergeht. Nach 24–48 Stunden entwickelt sich aus der Quaddel ein derbes, rotes Knötchen oder auch eine Nekrose. Dieses Knötchen entspricht beim an Tbc-Erkrankten einem Tuberkel. Die erste Phase der Reaktion besteht in der Erkennung des Antigens durch die Gedächtniszellen und in der Aktivierung von T-Lymphozyten. Die zweite Phase besteht in der Freisetzung von Mediatorstoffen, die dann auf unterschiedlichen Wegen das Effektorsystem von Phagozyten mobilisieren. Während der immunologischen Phasen geht in den der Injektionsstelle benachbarten Lymphknoten eine rege Proliferation von Lymphozyten vor sich.

Ciclosporin

Die Entdeckungsgeschichte des Ciclosporins beginnt mit einer Bodenprobe, die Sandoz-Mitarbei-

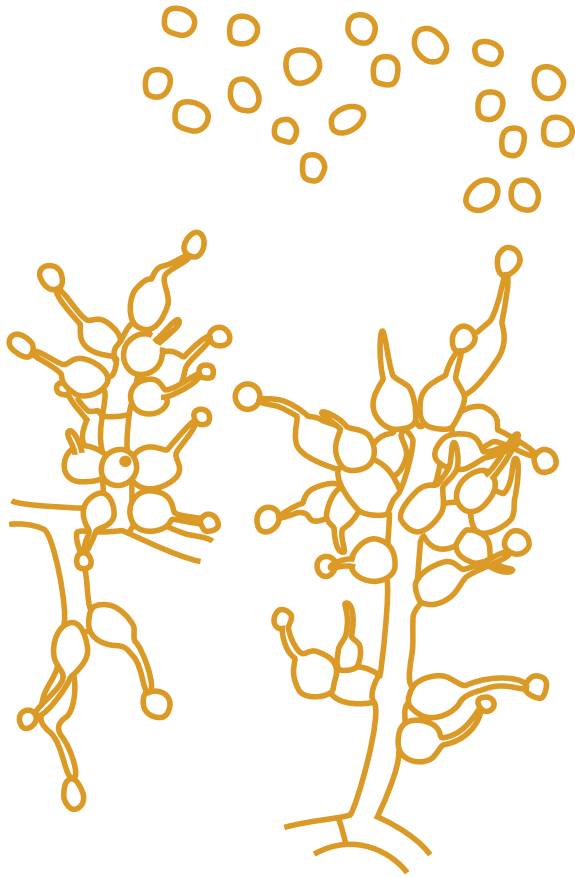


Abb. 3.98. *Tolypocladium inflatum*. Konidiosporenträger und Konidiosporen auf Nährboden. (Nach einer anonymen Federzeichnung aus Mycologia 88, 1996, S. 717)

ter zu Beginn der 70er-Jahre in der Hardanger Vidda, einer Hochebene Südnorwegens, auf der Suche nach einem antimykotisch wirksamen Antibiotikum gesammelt hatten. Aus der Erdprobe wurde ein zur Actinomycesgruppe gehörender Pilz isoliert und als *Tolypocladium inflatum* identifiziert. Die Erstbeschreibung dieses Pilzes stammt von H. Gams (1893–1976), der den Pilz 1957 in einer Humusprobe nahe Obergurgl (Tirol) entdeckt hatte. Die Ph.Eur. 1997 räumt allerdings der Speziesbezeichnung *Beauveria nivea* Priorität ein. Es handelt sich um einen imperfekten Pilz, von dem nur die Nebenfruchtformen bekannt sind (Abb. 3.98). Die aus den Pilzkulturen gewonnenen Extrakte er-

wiesen sich als nur mäßig antimykotisch wirksam, zeigten aber im Tierversuch (Maus) überraschend starke immunsuppressive Eigenschaften. Das für diese Wirkung verantwortliche Prinzip wurde isoliert und als ein aus 11 Aminosäuren bestehendes zyklisches Peptid identifiziert (Abb. 3.99).

Gewinnung ► Ciclosporin wird nach Verfahren hergestellt, wie sie für Antibiotika (s. S. 254) entwickelt worden sind, im speziellen Fall nach dem Submersverfahren auf der Basis von Glukose, Pepton und Salzen während einer 15-Tage-Fermentation.

Wirkmechanismus ► Auf zellulärer Ebene hemmt Ciclosporin die klonale Proliferation von T-Zellen, hauptsächlich dadurch, dass es Produktion und Synthese von Interleukin-2 (IL-2) unterbindet. Ciclosporin unterbindet ferner die Umwandlung von CD8-Vorläufer-T-Zellen in zytotoxische T-Zellen (Tc; s. Abb. 3.96).

Auf molekularer Ebene kommt es im Zytoplasma der T-Zellen zu einer Bindung des Ciclosporins an Cyclophilin, einem ubiquitären Zellprotein aus der Familie der Immunophiline. (In das Zytoplasma gelangt Ciclosporin wahrscheinlich dadurch, dass es als lipophile Verbindung die Zellmembranbarriere durch Diffusion überwindet.) Der Ciclosporin-Cyclophilin-Komplex wird in den Zellkern transportiert, wo er mit spezifischen Stellen auf dem Chromosom in Interaktion tritt. Das Ergebnis: Es wird spezifisch die Transkription der mRNA, die für die Lymphokine kodiert, unterbunden. Daraus wiederum resultiert, dass eine Translation der mRNA sowie die folgende Synthese und Freisetzung von Lymphokinen, insbesondere von IL-2, nicht stattfinden.

Anwendung ► Ciclosporin A wird zu Prophylaxe und Therapie der Organabstoßung nach einer allogenen Transplantation von Niere, Leber, Herz und Knochenmark eingesetzt. Darüber hinaus wird es zur Behandlung verschiedener Autoimmunerkrankungen verwendet, wenn es zu einer akuten Exazerbation kommt und die sonst üblichen Arzneimittel nicht mehr hinreichend wirksam sind. Zu diesen Erkrankungen gehören die rheumatische Arthritis, die Psoriasis, die Uveitis (Entzündung

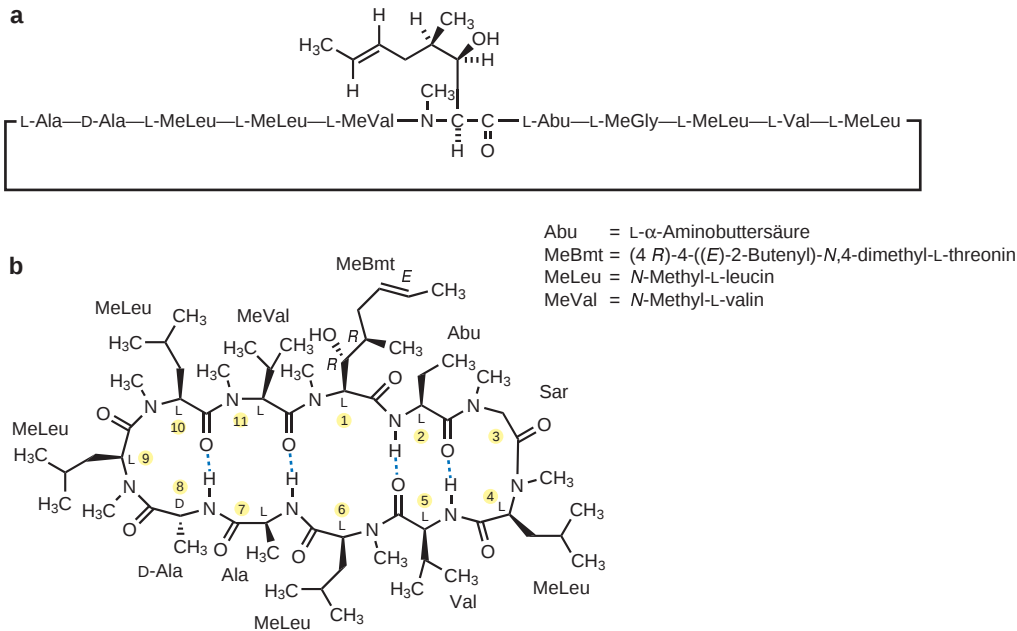


Abb. 3.99a,b. Zwei unterschiedliche Darstellungen von Ciclosporin A. **a** Nach Ph.Eur. 1997; **b** Das zyklische Peptid besteht aus 11, zum Teil *N*-methylierten Aminosäuren. Die Aminosäuren in Position 1, 2, 3 und 11 sind für die immunsuppressive Wirkung essentiell, d. h., sie dürfen nicht

durch andere Aminosäuren ausgetauscht werden. Außer dem *D*-Alanin in Position 8 kommt allen Aminosäuren die *L*-Konfiguration zu. (Aus Römpp-Lexikon Naturstoffe, Steglich et al. 1997)

der mittleren Augenhaut) sowie entzündliche Darm-erkrankungen wie Colitis ulcerosa und Morbus Crohn.

3.3 Antigenhaltige Präparate (Impfstoffe)

3.3.1 Schutz vor Ansteckung: Vorwissenschaftliche Beobachtungen. Immunologisches Gedächtnis als Erklärung

Das Prinzip der aktiven Immunisierung wurde empirisch gefunden. Voraus ging die Beobachtung, dass das Überstehen einer ansteckenden Krankheit häufig vor erneuter Erkrankung schützt. Der griechische Geschichtsschreiber Thukydides berichtete von einer großen Seuche im Sommer 430 v. Chr., dass sich nur solche Personen der Kranken und Sterbenden angenommen hätten, die die Krankheit zuvor selbst erlitten hatten, „... weil sie selbst nichts

mehr zu fürchten hatten; denn ein zweites Mal packte es den gleichen nicht, wenigstens nicht tödlich“. Vor mehr als zwei Jahrtausenden verimpften Brahmanenpriester in Indien Borken oder Eiter von Pockenkranken mit leichtem Krankheitsverlauf in flache Hautschnitte am Arm. Um das Jahr 1000 n. Chr. wird in China die intranasale Variolation, d. h. die Übertragung des Inhaltes von Pockenpusteln, als ein seit ältesten Zeiten bekanntes Verfahren schriftlich erwähnt. Neuzeitlich ist die Beobachtung, dass eine zuvor durchgemachte harmlose Kuhpockenerkrankung den Betreffenden vor den gefährlichen Menschenpocken schützt. Bäuerliche Familien steckten sich bewusst mit Kuhpocken an. Der englische Arzt Edward Jenner (1749–1823) verifizierte in einem Kontrollexperiment diese „volksmedizinische Maßnahme“. Sein besonderes Verdienst besteht darin, dass er in der Folge die Pockenschutzimpfung zu einer Routine-methode entwickelte.

Pharmazeutische Biologie

Molekulare Grundlagen und klinische Anwendung

Dingermann, T.; Hänsel, R.; Zündorf, I. (Hrsg.)

2002, XIV, 498 S. 998 Abb., 995 Abb. in Farbe.,

Hardcover

ISBN: 978-3-540-42844-2