

Arzneimittel aus entschärften Hormonen: Das Prinzip des syntopischen Antagonismus (Nobel-Vortrag)**

Von Sir James W. Black *

In diesem Vortrag möchte ich die frühen Stadien bei der Entdeckung der Antagonisten von adrenergen Betarezeptoren und Histamin- H_2 -Rezeptoren beschreiben und dann mit einem kurzen persönlichen Ausblick auf die künftige Forschung schließen.

Antagonisten der adrenergen Betarezeptoren

Die in diesem Vortrag beschriebene Arbeit begann im Frühsommer 1958, als ich der Imperial Chemical Industries' Pharmaceuticals Division beitrug. Ich ging dorthin, um ein klar umrissenes Projekt, das ich schon einige Jahre geistig verfolgt hatte, durchzuführen. Die Idee hatte klinische, therapeutische, physiologische und pharmakologische Aspekte.

Klinische Aspekte: Es war bekannt, daß Angina pectoris durch Angst, Emotionen und körperliche Anstrengung ausgelöst werden kann. Tatsächlich wurde eine Schmerzauslösung durch Injektion von Adrenalin als diagnostischer Test verwendet. Man hatte erkannt, daß eine partielle Thyreoid-ektomie eine schwere Angina pectoris – ob sie nun mit Hyperthyreose assoziiert war oder nicht – lindern konnte. Zu jener Zeit schien mir die Tachykardie das Bindeglied zwischen diesen Störungen zu sein.

Therapeutische Aspekte: Durch Gabe von Nitroglycerin kann ein Angina-Anfall schnell gelindert werden. Da Nitroglycerin auch Gesichtsrötung und Kopfschmerzen bewirkt, wurde die Linderung von Angina einer ähnlichen Vasodilatation in den Herzkranzgefäßen zugeschrieben. Die neueren, synthetischen selektiven Koronar-Vasodilatoren wie Dipyridamol waren jedoch bei Angina klinisch unwirksam, obwohl sie eine verstärkte Dilatation der Koronararterien auslösten. Die weit verbreitete Strategie, über bessere Mittel zur Erhöhung des koronaren Blutflusses zu besseren Medikamenten gegen Angina pectoris zu gelangen, war also fraglich.

Physiologische Aspekte: Smith und Lawson^[1] hatten gefunden, daß Sauerstoffüberdruck (2 atm) die Häufigkeit von Kammerflimmern in Verbindung mit einem Koronararterienverschluß reduzierte, obwohl die Sauerstoffkapazität des Blutes nur um maximal 25 % erhöht war. Könnte nicht eine entsprechend geringe Reduktion des Sauerstoffbedarfs des Herzens ebenso wirksam sein? Das war meine Frage.

Der Sauerstoffverbrauch des Herzens wird von der Herzarbeit bestimmt und ist eine Funktion des arteriellen Blutdrucks und der Pulsfrequenz. Eine Senkung des Blutdrucks

durch systemische Vasodilatation, um den Sauerstoffbedarf zu reduzieren, könnte den Perfusionsdruck und Blutfluß durch die krankheitsbedingt verengten Koronargefäße gefährlich reduzieren. Tatsächlich war bekannt, daß ein Herzinfarkt durch Hypotonie ausgelöst werden kann. Die Pulsfrequenz wiederum wird hauptsächlich vom autonomen Nervensystem des Herzens bestimmt; sie würde also durch sympathische Blockade des Herzens gesenkt. Zusätzlich wurde damals viel über eine postulierte „anoxische“ Wirkung von Adrenalin diskutiert, und man vermutete, daß der Preis für einen schnellen Anstieg der Herzleistung ein Absinken der metabolischen Leistungsfähigkeit des Herzens war.

Diese klinischen, therapeutischen und physiologischen Eigenschaften des Herzens bei einer Erkrankung der Koronararterien schienen darauf hinzuweisen, daß eine Aufhebung der Wirkung der sympathischen Hormone Noradrenalin und Adrenalin möglicherweise vorteilhaft für das Herz sein könnte.

Pharmakologische Aspekte: Die antiadrenergen Verbindungen waren 1958 eine pharmakologisch gut bekannte Substanzklasse. Sie alle wiesen ein Wirkungsmuster auf, das den von Dale^[2] bei Mutterkorn-Alkaloiden beobachteten ähnlich war. Sie kehrten den von Adrenalin verursachten Blutdruckanstieg in einen Druckabfall um, aber sie unterdrückten die begleitende Tachykardie nicht. Konzell^[3] hatte gezeigt, daß Isoprenalin, das rein synthetische Isopropyl-derivat von Noradrenalin, nur jene Wirkungen, z. B. Tachykardie, Vasodilatation und Bronchodilatation, verursacht, die antiadrenerge Mittel nicht unterdrücken können. Es waren genau diese Wirkungen von Isoprenalin, die Alquist^[4] mit der damals vorherrschenden Theorie von Cannon und Rosenbleuth^[5], die die Sympathine E und I postulierten, nicht erklären konnte. Alquist schlug daher vor, daß die vielen physiologischen Wirkungen von Adrenalin durch zwei Rezeptorklassen, Alpha- und Betarezeptoren, vermittelt würden. In dieser neuen Klassifikation waren die antiadrenergen Substanzen Alpharezeptor-Antagonisten, und Isoprenalin war ein selektives Stimulans der Betarezeptoren.

Ich begann also bei I.C.I. mit einem klaren Ziel: Ich wollte einen Betarezeptor-Antagonisten finden. Ich erwartete, daß durch ihn die Pulsfrequenz bei Ruhe und Belastung gesenkt würde, und hoffte, die Anfälligkeit von Patienten für Angina pectoris zu verringern. Zu jener Zeit war der für mich unbekannte Faktor die Bedeutung der „anoxischen“ Aktivität von Adrenalin.

John Stephenson, ein pharmazeutischer Chemiker, sollte mit mir arbeiten. Wir mußten ganz von vorne anfangen, da keine Verbindungen bekannt waren, die die Wirkungen von Adrenalin auf das Herz aufhoben. Die Struktur von Isoprenalin (Abb. 1), dem selektiven Betarezeptor-Stimulans, war unser einziger Anhaltspunkt. Wir dachten, wenn der Ersatz der *N*-Methylgruppe von Adrenalin durch eine Isopropylgruppe einen selektiven Agonisten hervorbringt, dann könnte vielleicht der Einbau einer anderen größeren Gruppe einen selektiven Antagonisten liefern. Wir dachten, daß sym-

[*] Prof. Sir J. W. Black
James Black Foundation
King's College School of Medicine and Dentistry
68 Half Moon Lane, Dulwich, GB-London SE24 9 JE (Großbritannien)
[**] Copyright © The Nobel Foundation 1989. – Wir danken der Nobel-Stiftung, Stockholm, für die Genehmigung zum Druck einer deutschen Fassung des Vortrags.

metrische, „verdoppelte“ Analoga von Isoprenalin wie die Diphenethylamine interessant sein könnten.

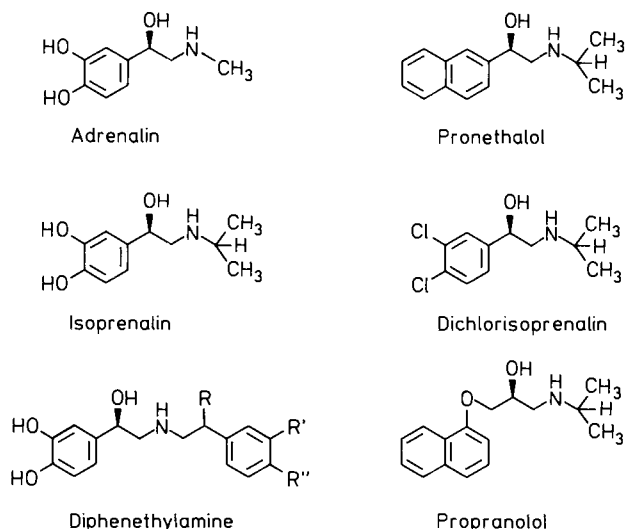


Abb. 1. Strukturformeln Adrenalin-verwandter (Phenylalkyl)amine.

Wir stellten also einige Verbindungen her und testeten sie, zugegebenermaßen erfolglos, als wir früh im Jahre 1959 den Bericht von *Powell und Slater*^[6] über die Eigenschaften des Isoprenalin-Analogons Dichlorisoprenalin (DCI) (Abb. 1) lasen. Bei dem Versuch, eine länger bronchodilatatorisch wirkende Variante von Isoprenalin zu synthetisieren, hatte die Lilly-Gruppe eine Verbindung entdeckt, die überraschenderweise statt der bronchodilatatorischen eine konstriktorische Wirkung hatte. Bald danach berichteten *Moran und Perkins*^[7], daß DCI die inotrope Wirkung von Adrenalin auf das Herz aufheben konnte, und klassifizierten es daher als einen Betarezeptor-Antagonisten. *Stephenson* synthetisierte sofort etwas DCI für unsere Tests.

Wir hatten unsere Bioassays mit dem klassischen Langendorff-Präparat, dem isolierten, spontan schlagenden Meerschweinchenherzen, begonnen. In diesem System ist Isoprenalin ein starkes Stimulans der Pulsfrequenz und der Leistung, wir aber maßen die Amplitude der Kontraktionen, die beide Veränderungen erfaßt. DCI erwies sich in diesem System als ein gleich starkes Stimulans wie Isoprenalin und war also auf keinen Fall die Verbindung, die wir suchten.

Zusätzlich hatten wir eine Technik zur simultanen Aufzeichnung von Blutdruck und Pulsfrequenz bei anästhesierten Tieren entwickelt. Mögliche Antagonisten konnten nun durch langsame intravenöse Infusion ökonomisch verabreicht werden, und die Wirkung auf eine Vielzahl von Systemen konnte beobachtet werden. Auch hier wurde die starke stimulierende Wirkung von DCI auf die Pulsfrequenz deutlich, obwohl wir weniger durch Vasodilatation verursachte Hypotonie beobachteten als erwartet (Abb. 2a). Aufgrund dieser Befunde entschieden wir, daß DCI keine für unsere Zwecke geeignete Substanz war.

Was wir als analytische Pharmakologen von den Eigenschaften eines neuen Moleküls wahrnehmen, hängt direkt von den verwendeten Bioassays ab. Die „prismatischen“ Eigenschaften eines Assays verzerren unsere Sicht auf unterschiedliche Weise. Unsere einzige Verteidigung liegt in einer steten Verbesserung von Technik und experimenteller Anordnung in der Hoffnung, daß die Kombination mehrerer

Techniken die Verlässlichkeit unserer Wahrnehmung verbessert. Heute würden wir die Veränderungen bewußter vornehmen, damals aber waren sie intuitiv.

Wir entwickelten ein neues in-vitro-Assay mit Papillarmuskeln des Meerschweinchenherzens, um kontraktile Wirkungen von Isoprenalin unabhängig von den Veränderungen der Pulsfrequenz messen zu können. Dann testeten wir nochmals viele der früheren Verbindungen einschließlich DCI. Dieses hatte auf das neue Präparat keine stimulierende Wirkung, sondern wirkte einfach Adrenalin und Isoprenalin entgegen, obwohl die stimulierende Aktivität auf Schrittmachergewebe in atrialen Präparaten deutlich beobachtet wurde. Wir waren erstaunt. Heute klassifizieren wir DCI als partiellen Agonisten. *Ariens*^[8] und *R. P. Stephenson*^[9] hatten das Konzept der partiellen Agonisten ein paar Jahre zuvor eingeführt, aber soweit ich mich erinnern kann, wies nichts in ihren Berichten darauf hin, daß die agonistische Aktivität einer Verbindung so gewebeabhängig sein könnte.

Ich werde nie die Reaktion von *John Stephenson* auf diese Entdeckung vergessen: „Wir werden ein Naphthyl-Analogon von Isoprenalin machen“^[135]. Er hatte sofort erkannt, daß ein ankondensierter Benzolring ähnliche sterische und elektronische Eigenschaften wie zwei Chloratome haben und zusätzlich eine sich möglicherweise günstig auswirkende ausgedehnte π -Bindung mit sich bringen würde. Die Verbindung ICI 38174, deren Spitzname zeitweise Nethalid lautete, die aber endgültig Pronethalol (Abb. 1) genannt wurde, versetzte uns in helle Aufregung. Sie war ein Antagonist ohne jedes Anzeichen für agonistische Aktivität sowohl in atrialen als auch in ventrikulären Geweben. Bei anästhesierten Tieren senkte Pronethalol die Ruhepulsfrequenz und verminderte die Stimulation durch Isoprenalin oder die sympathischen Nerven des Herzens (Abb. 2b).

Nachdem die erste Hürde schneller als erwartet überwunden war, wollte ich möglichst rasch das nächste Problem lösen. Wie würde jemand, dessen Betarezeptoren blockiert

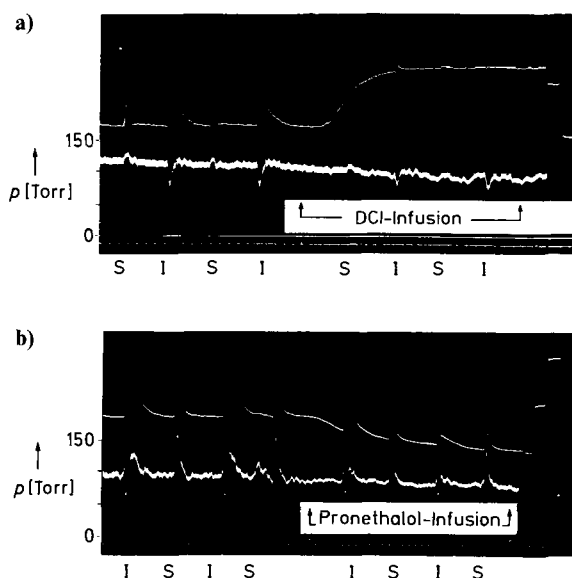


Abb. 2. Der Einfluß einer Infusion von a) DCI ($100 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$) und b) Pronethalol ($100 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$) auf die Herzfrequenz- (oben) und Blutdruckreaktion (unten) von anästhesierten Katzen nach Injektionen von Isoprenalin (I) ($0.4 \mu\text{g kg}^{-1}$ i.v.) und nach sympathischen Stimulationen (S) (Rechteckpulse, 10 ms Dauer, 2.5 Volt, 15 Pulse pro s für 30 s). Die unterste, allerdings nur sehr schwach zu erkennende Achse zeigt Zeitmarken in Ein-Minuten-Intervallen.

Wir hatten die nicht-invasive Technik der Beschleunigungs-Ballistokardiographie entwickelt, um die Stärke der Herzkontraktionen in anästhesierten Hunden messen zu können (Abb. 3). Adrenalin erhöhte die Pulsfrequenz, den

Wir hatten die nicht-invasive Technik der Beschleunigungs-Ballistokardiographie entwickelt, um die Stärke der Herzkontraktionen in anästhesierten Hunden messen zu können (Abb. 3). Adrenalin erhöhte die Pulsfrequenz, den

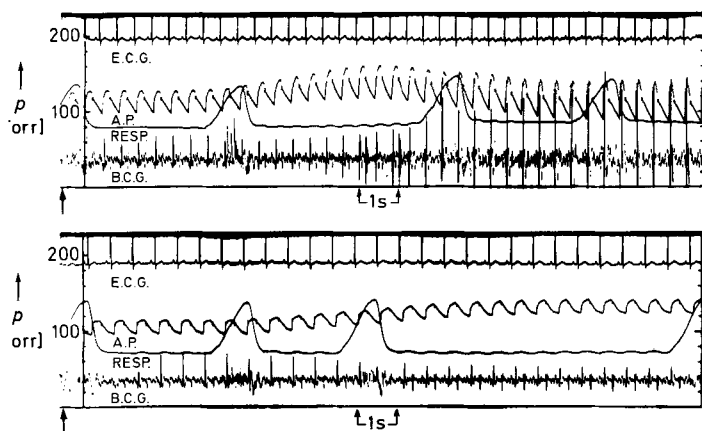


Abb. 3. Kardiale und respiratorische Reaktionen anästhesierter Hunde auf Adrenalin ($1 \mu\text{g kg}^{-1}$ i.v.), das vor (oben) bzw. 15 min nach der Gabe von Pronethalol (5 mg kg^{-1} i.v.) (unten) verabreicht wurde. Die Pfeile links markieren jeweils den Zeitpunkt der Adrenalin-Gabe. E.C.G.: Elektrokardiogramm; A.P.: Aortendruck; RESP.: Atmung; B.C.G.: Ballistokardiogramm.

Blutdruck in der Aorta und die Kontraktionsstärke. Nach der Gabe von Pronethalol waren Pulsfrequenz und Kontraktionsstärke verringert, und Adrenalin bewirkte keine Änderungen. Die vasodilatatorische Wirkung von Adrenalin war jedoch auch blockiert und das Herz einer – durch die nicht-blockierten Alpharezeptoren vermittelten – Gefäßverengung ausgesetzt. Das Herz konnte seine Leistung beibehalten und antwortete mit einem erhöhten Blutdruck.

Dieses Experiment überzeugte mich davon, daß die neue Verbindung mehr als nur eine Laborkuriosität sein würde. Tatsächlich beobachtete ich schon bei diesen frühen Experimenten, daß die Herzballistik bei Belastung reduziert war. Ich bemerkte auch, daß die Zeitspanne von der ventrikulären Erregung bis zur Öffnung der Aortenklappen, d. h. von der R-Welle bis zum Anstieg des Aortendruckes, bei Belastung verlängert war. Dies war ein Anzeichen dafür, daß die Herzreserve eingeschränkt war; aber ich glaubte damals, daß dies ein akzeptabler Preis für die Möglichkeit sei, die Arbeitskapazität eines Herzens mit vermindertem Koronarfluß zu erhöhen.

Die ersten klinischen Studien schienen mein Urteil zu bestätigen. *Dornhorst* und *Robinson*^[10] untersuchten die Wechselwirkung zwischen Pronethalol und Isoprenalin an gesunden Freiwilligen. In die Brachialarterie infundiertes Isoprenalin bewirkte einen stark erhöhten Blutfluß im Unterarm. Keine Vasodilatation wurde jedoch beobachtet, wenn die Infusion von Isoprenalin nach intraarterieller Infusion von Pronethalol (der erste Darreichungsweg beim Menschen) wiederholt wurde. Wurde Isoprenalin als langsame intravenöse Infusion gegeben, so nahmen Pulsfrequenz, Atmungsamplitude, arterieller Blutdruck und Durchblutung

des Unterarms zu. Die Versuchspersonen bekamen häufig Angst und wurden unruhig. Durch Pronethalol wurden sämtliche Wirkungen des Isoprenalins unterdrückt (Abb. 4).

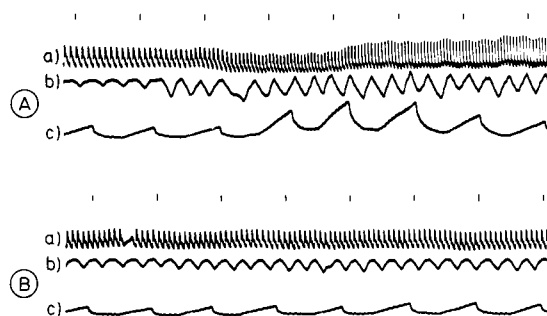


Abb. 4. Auswirkungen der intravenösen Infusion von Isoprenalin ($10 \mu\text{g min}^{-1}$) auf den arteriellen Blutdruck (a), die Atmung (b) und die Unterarmdurchblutung (c) eines gesunden Freiwilligen (A) vor und (B) nach intravenöser Infusion von Pronethalol (110 mg) (aus [10]). Zeitintervalle: 10 Sekunden.

Ein Athlet und ein völlig Untrainierter waren zufällig die ersten Versuchspersonen, die nach Gabe von Pronethalol maximales Training durchführten. Die Pulsfrequenz des Athleten war verglichen mit den Kontrolldaten bei Ruhe und Belastung wenig verändert, seine Arbeitsfähigkeit war reduziert. Die Pulsfrequenz des Untrainierten bei Ruhe und Belastung war nach Gabe von Pronethalol bedeutend gesenkt. Er fühlte sich aber durch seine niedrigere Pulsfrequenz weniger gestört. Die potentiellen Vorteile einer Betarezeptoren-Blockade für Menschen mit geschädigtem Herzen wurden auch schon am ersten Patienten mit Leistungsangina beobachtet. Nach Gabe von Pronethalol konnte er mehr Arbeit leisten, bevor ihn Schmerzen zwingen aufzuhören, als seine Pulsfrequenz schließlich das Kontrollniveau erreicht hatte (Abb. 5).

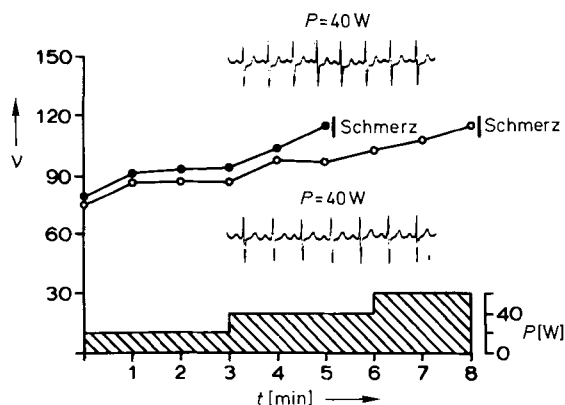


Abb. 5. Auswirkung von Pronethalol (250 mg p.o.) auf den Zeitpunkt des Einsetzens von Brustschmerzen und die bis dahin geleistete Arbeit bei einem Patienten mit Angina pectoris, der auf einem Fahrrad gestaffelte Übungen absolviert. Die Inserts zeigen die EKGs vor (oben) und nach (unten) der Gabe von Pronethalol (aus [10]). ●: ohne, ○: mit Pronethalol, v = Pulszahl.

Pronethalol schien uns immer nur der Prototyp eines Medikaments zu sein, gut genug, um prinzipielle Fragen zu beantworten, aber nicht gut genug für eine Vermarktung. So wurde eine große Gruppe von Chemikern gebildet, die unter der Leitung von *Crowther* einen aktiveren und sichereren Ersatz für Pronethalol suchen sollte^[11]. Dabei kam ICI 45520, Propranolol, ein Naphthyloxypropanolamin-Derivat (Abb. 1), heraus.

Unsere Bioassays, die für qualitative Tests entwickelt worden waren, mußten nun für vergleichende quantitative Tests modifiziert werden. Das Präparat aus dem rechten Vorhof des isolierten, spontan schlagenden Meerschweinchenherzens erwies sich als sehr geeignet für diese Assays. Die Natur des überwindbaren Propranolol-Antagonismus wurde analysiert, indem die Rechtsverschiebung von kumulativ abgeleiteten Dosis-Wirkungs-Kurven zur Antagonistenkonzentration in Beziehung gesetzt wurde^[34]. Die Linearität und Neigung des Schild-Plots dieser Variablen wiesen auf die Möglichkeit hin, daß Adrenalin und Propranolol um dieselben Bindungsstellen konkurrierten. Das war der Beleg dafür, daß Propranolol als syntopischer Antagonist der nativen Hormone, die adrenerge Betarezeptoren aktivieren, klassifiziert werden kann. Es sei hier angemerkt, daß ich der Terminologie von *A. J. Clark*^[12] folge und den Begriff „Hormon“ sehr weit fasse: Wenn eine Zelle eine Verbindung sekretiert, auf die eine andere physiologisch reagiert, dann bezeichne ich diese Verbindung als Hormon.

Antagonisten des Histamin-H₂-Rezeptors

Im Jahre 1964 wechselte ich zu Smith, Kline & French Laboratories Ltd., um ein anderes Projekt zu verfolgen, über das ich schon eine Weile nachgedacht hatte. Auch diese Idee hatte wieder klinische, therapeutische, physiologische und pharmakologische Aspekte.

Das *klinische* Problem waren die Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre. Ich hatte viel über dieses Problem nachgedacht, als ich noch mit *Adam Smith* über die Wirkungen von 5-Hydroxytryptamin auf die Magensekretion arbeitete^[13]. Man wußte, daß der direkte Grund für eine Ulzeration in einer Hypersekretion von Säure lag, aber der zugrunde liegende Stimulus war unbekannt. Der einzige klare Befund war, daß Patienten mit Zwölffingerdarmgeschwür sekretorisch verstärkt auf Histamin reagieren, eine Tatsache, die auch dem diagnostischen Test zugrunde lag.

Als *therapeutische* Maßnahme stand in jenen Tagen nur der chirurgische Eingriff, d.h. eine partielle Gastrektomie zur Verfügung. Der potentielle Wert von anticholinergischen Substanzen, z.B. Atropin, wurde von nicht vertretbaren Nebenwirkungen überdeckt. Zwar konnte gezeigt werden, daß säurebindende Verbindungen die Abheilung des Geschwürs beschleunigen, aber nur bei klinisch nicht vertretbaren Kuren.

Das *physiologische* Problem war die Beziehung zwischen Gastrin und Histamin, die beide die Säuresekretion stark stimulieren und in der Magenschleimhaut synthetisiert werden. *MacIntosh*^[14] hatte 1938 Histamin als letztendliches Stimulans der Sekretion bei Vagusreizung vorgeschlagen, und *Code*^[15] sowie *Kahlson* und *Rosengren*^[16] hatten seine Theorie auf Gastrin ausgedehnt, wobei Histamin das endgültige gemeinsame Chemostimulans sein sollte. Die Hauptdenkrichtung in der Gastroenterologie betrachtete jedoch Gastrin als direktes, eigenständiges Sekretionshormon, und so blieb die Frage nach der Funktion von Histamin im Magen unbeantwortet^[17].

Das *pharmakologische* Problem bestand in den selektiven blockierenden Eigenschaften der Antihistaminika^[18]. Die verfügbaren Antihistaminika bildeten keine einheitliche Gruppe, waren mit Histamin chemisch nicht verwandt und

erinnerten in dieser Beziehung an die Klasse der Adrenalin-Alpha-Rezeptor-Antagonisten. Sie waren starke Inhibitoren der Histamin-induzierten Kontraktionen der Eingeweidemuskulatur, hatten aber keinerlei Einfluß auf die Histamin-induzierte Säuresekretion, Uterusrelaxation und Herzstimulation. Von anderen Wirkungen des Histamins, wie z.B. der Vasodilatation, wußte man, daß sie mit Antihistaminika nicht aufhebbar sind. Die Parallelen zum Aktivitätsspektrum der antiadrenergen Substanzen lagen auf der Hand.

Im Jahre 1964 zweifelte ich nicht daran, daß auch Histamin seine „Betarezeptoren“ hatte und daß ein neuer Typ von selektiven Histamin-Antagonisten gefunden werden konnte. Wegen der Unsicherheit über die physiologische Bedeutung von Histamin bei der Säuresekretion war ich mir jedoch hinsichtlich des klinischen Wertes solcher Substanzen nicht sicher. Ich erhoffte mir aber zumindest eine Antwort auf die physiologische Frage nach der Gastrin-Histamin-Verknüpfung.

Die Bioassays waren schnell ausgewählt. Als in-vitro-Assay war der Ileum-Muskel des Meerschweinchens das klassische System, um Antihistaminika wie Mepyramin zu untersuchen. Das Vorhofgewebe des Meerschweinchenherzens versprach ein gutes System zum Testen Mepyramin-refraktärer Histamin-Antworten zu sein. Ein Assay für die Säuresekretion zu finden war schwieriger. Zu jener Zeit waren keine in-vitro-Assays verfügbar. Wir wählten die Methode von *Ghosh* und *Schild*^[19] der Lumenperfusion des Magens anästhesierter Ratten, aber diese Methode funktionierte erst zuverlässig, nachdem sie von *Parsons*, meinem neuen Kollegen, grundlegend modifiziert worden war^[20].

Das chemische Programm konzentrierte sich von Anfang an auf die Synthese von Analoga und Derivaten des Histamins. Das ganze Projekt wurde als Analogie zur Adrenalin-Betarezeptor-Geschichte verstanden, und so waren wir besonders daran interessiert, den Imidazol-Ring von Histamin zu variieren. Einige der frühen ringsubstituierten Verbindungen erwiesen sich als sehr wichtig (Abb. 6)^[21]. Eine

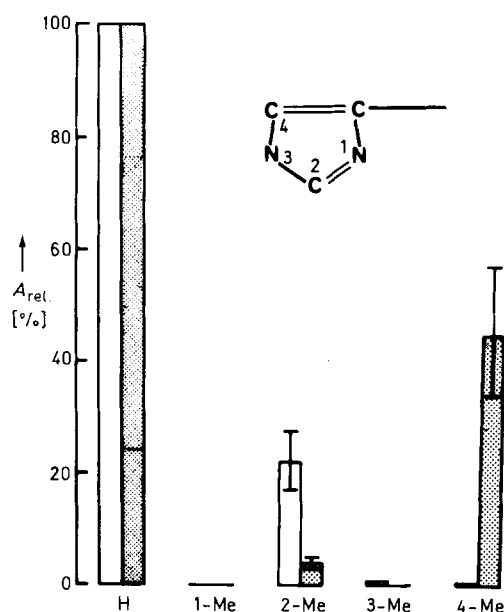


Abb. 6. Selektivität von Histamin H und Methyl-substituierten Analoga in Ileum (Histamin-H₁-Rezeptor-Assay, □) und rechtem Vorhof (Histamin-H₂-Rezeptor-Assay, ▨) von Meerschweinchen. Die Aktivität relativ zu der von Histamin, A_{rel}, wurde aus Parallellinien-Assays berechnet. Die Fehlerbalken zeigen die Grenzen für 95% Wahrscheinlichkeit.

Methylgruppe an irgendeinem der Stickstoffatome des Ringes ergab nur inaktive Verbindungen. An der Position 2 Methyl-substituierte Verbindungen waren weniger aktiv als Histamin, bevorzugten aber eindeutig das Ileum-Assay. 4-Methylhistamin jedoch war sehr aufregend für mich. Es war im Vorhof-Assay halb so aktiv wie Histamin, im Ileum-Assay dagegen praktisch inaktiv. Diese Selektivität konnten wir in vivo bestätigen (Abb. 7). In einer anästhesierten Ratte

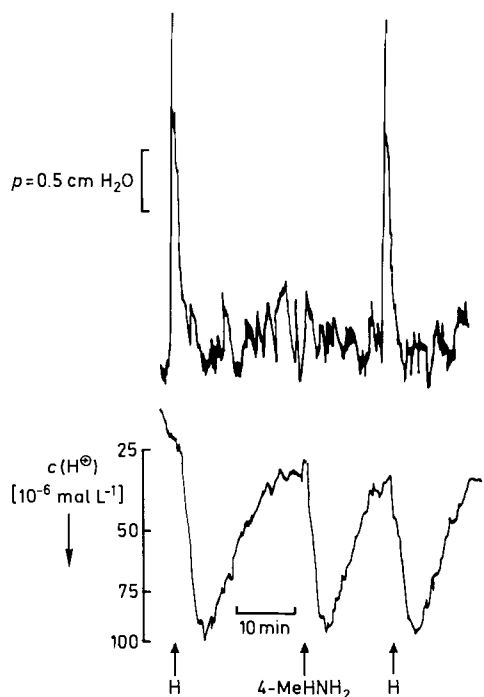


Abb. 7. Die Auswirkung von intravenösen Bolusinjektionen von Histamin (H , $2 \mu\text{g kg}^{-1}$) und 4-Methylhistamin (4-MeHNH_2 , $5 \mu\text{g kg}^{-1}$) auf die Magensäuresekretion (unten) und die Magenwandkontraktion (oben) einer anästhesierten Ratte. c = Konzentration, p = Druck.

bewirkte die Injektion von Histamin eine schnelle, krampfartige Kontraktion der Magenwand, der eine phasische Säuresekretion folgte; 4-Methylhistamin bewirkte einen ähnlichen Säureausstoß, aber ohne jede Muskelkontraktion. Somit war 4-Methylhistamin ein selektiver Agonist und daher Isoprenalin an den adrenergen Rezeptoren analog. Dieses Ergebnis war der überzeugende Hinweis, der uns über einige Jahre des negativen Screenings hinweghalf.

Diese Beobachtung erhielt noch größere Bedeutung, als wir 4-Methylhistamin und 2-Methylhistamin mit dem 1,2,4-Triazol-Analogon von Histamin verglichen. In Studien mit einer Reihe von zusätzlichen in-vitro- und in-vivo-Assays fanden wir, daß das Triazol-Analogon unselektiv war, während 2-Methylhistamin für die Mepyramin-empfindlichen Antworten und 4-Methylhistamin für die -refraktären Antworten selektiv war (Abb. 8). Als *Ash* und *Schild* 1966 vorschlugen, die Mepyramin-empfindlichen Histaminrezeptoren als H_1 zu klassifizieren^[22], nutzten wir unsere Ergebnisse, um für die Homogenität einer Nicht- H_1 -Klasse von Histaminrezeptoren zu argumentieren.

Eine Vielzahl von Verbindungen wurde hergestellt, hauptsächlich ringsubstituierte Derivate und Verbindungen mit kondensierten Ringsystemen, die alle inaktiv waren. Ich erinnere mich deutlich, wie ich mich einmal gefragt habe, ob die ganze Strategie falsch sein könnte. Vielleicht hätten wir

Assay	Verbindung		Verbindung		Verbindung	
	$A_{\text{rel.}} [\%]$					
	20	40	20	40	20	40
H_1	Meerschweinchen: Ileum in vitro					
H_2	Ratte: Magen in vivo					
H_2	Meerschweinchen: Atrium in vitro					
H_2	Ratte: Uterus in vitro					
H_2	Ratte: Säuresekretion in vivo					
$P(H_1 - H_2)$						

Abb. 8. Die Selektivitäten von 4-Methylhistamin, 2-Methylhistamin und dem 1,2,4-Triazol-Analogon von Histamin in mehreren in-vitro- und in-vivo-Histamin- H_1 - und - H_2 -Rezeptor-Assays. Die Aktivität relativ zu der von Histamin, $A_{\text{rel.}}$, wurde aus Parallelinien-Assays berechnet. $P(H_1 - H_2)$ = Wahrscheinlichkeit für den Unterschied in den Ergebnissen für H_1 und H_2 .

der Bedeutung der Seitenketten-Aminogruppe mehr Zeit widmen sollen? Auf diesen Vorschlag hin suchte *Parsons* noch einmal schnell unter den früheren Verbindungen nach Beispielen für Seitenketten-Variationen. Er fand das N^a -Guanylhistamin (Abb. 9). Diese Verbindung gehörte zu den

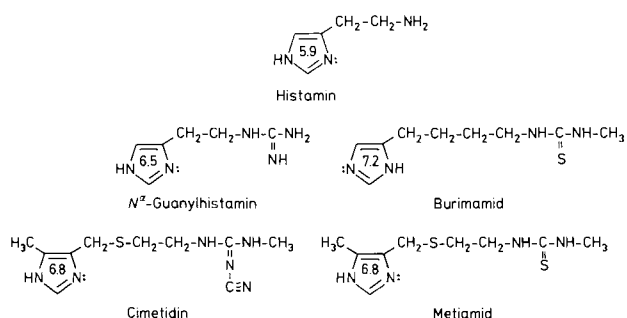


Abb. 9. Strukturformeln von Histamin-verwandten Imidazolen. Die Zahlen in den Fünfringen sind die pK_a -Werte der Verbindungen.

früh getestet und hatte sich als potenter Agonist erwiesen, wenn sie, wie Histamin, intravenös injiziert worden war. Über die Jahre hatten wir jedoch unsere Screening-Assays verändert. Histamin wurde kontinuierlich intravenös infundiert, um einen stabilen Hintergrund von fast maximaler Säuresekretion zu erreichen. Eine neue Verbindung konnte jetzt schnell durch aufeinanderfolgende, immer höhere intravenöse Gaben getestet werden. Auch ein Antagonismus von sehr kurzer Dauer würde erkennbar sein. Unter diesen neuen experimentellen Bedingungen zeigte das Guanidin-Analogon von Histamin nun eine Hemmung von etwa 5%. Da war er, der partielle Agonist! Guanylhistamin auf Histaminrezeptoren war DCI auf Adrenalin-Betarezeptoren analog. Allerdings war hier die Wirksamkeit des Hormons durch Modifikation der Seitenkette und nicht des Ringsystems reduziert worden.

Dies war der Hinweis, auf den *Ganellin* und seine Kollegen in der Chemie nur gewartet hatten. In einem der ersten Analoga (IPG) war die Länge der Seitenkette einfach von zwei auf drei C-Atome erhöht worden. Im Rattenmagen-Assay

erwies sich diese Verbindung als guter Histamin-Antagonist ohne große eigene agonistische Aktivität. In anderen Spezies, besonders in Hund und Katze, war diese Verbindung jedoch ein voller Agonist. Auch im Vorhof des isolierten Meerschweinchenherzens erreichte die Verbindung eine maximale Antwort von etwa 80 % des Histamin-Maximums und war damit kaum weniger aktiv als Histamin. Die wahre Natur dieses partiellen Agonismus konnte durch Wiederholung der Dosis-Wirkungs-Untersuchung in Gegenwart von fast maximaler Histamin-Konzentration aufgeklärt werden. Jetzt wurde nur Antagonismus mit einer maximalen Inhibition von 20 % beobachtet, was dem agonistischen Maximum entsprach (Abb. 10).

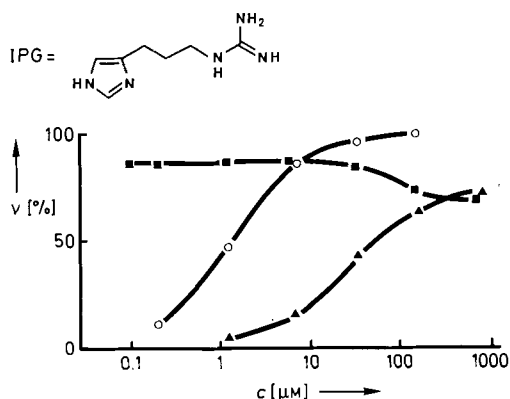


Abb. 10. Auswirkungen kumulativer Gaben von Histamin (○), Imidazolylpropylguanidin (IPG, ▲) und IPG in Gegenwart von 10 μM Histamin (■) auf die Schrittmacherfrequenz ν des isolierten rechten Meerschweinchen-Vorhofs. Die Fehlerbalken wurden der Übersichtlichkeit halber weggelassen ($n = 7$ für jede Gruppe von Behandlungen). ν in % des Maximums bei Histamin-Gaben.

Durch Verlängern der Seitenkette auf vier C-Atome und Ersetzen der stark basischen Guanidino-Gruppe durch die neutrale Methylthioharnstoff-Gruppe entstand Burimamid (Abb. 9), der erste Antagonist mit moderater Aktivität, dessen Wirksamkeit gering genug war, um in keinem unserer Assays als Agonist zu fungieren. Burimamid mit seiner relativ geringen Potenz und oralen Bioverfügbarkeit war selbstverständlich nur ein Prototyp. *Ganellin* sah den weiteren Weg. Die nicht-basische, elektronenschiebende Seitenkette in Burimamid erhöhte – im Gegensatz zur basischen, elektronenziehenden Seitenkette in Histamin – den $\text{p}K_a$ -Wert des Ring-Stickstoffatoms und begünstigte das 3*H*-Tautomer. Wurde die elektronegative Thioether-Einheit anstelle einer Methylengruppe eingebaut und eine 4-Methylgruppe eingeführt, um die Histamin- H_2 -Rezeptor-Selektivität zu begünstigen, so entstand eine Verbindung, die wesentlich potenter war und besser absorbiert wurde als Burimamid (Metiamid, Abb. 9). Die mit der Thioharnstoff-Gruppe assoziierte Toxizität wurde dann eliminiert, indem die $\text{C}=\text{S}$ - durch eine $\text{C}=\text{N}-\text{CN}$ -Einheit ersetzt wurde; so entstand Cimetidin (Abb. 9).

Im Vorhof-Assay *in vitro* zeigte Burimamid einen überwindbaren Antagonismus, der sich in einer bezüglich der Histamin-Dosis-Wirkungs-Kurve parallelen, nach rechts verschobenen Kurve ausdrückte. Burimamid verhielt sich wie ein syntopischer Histamin-Antagonist, wenn mit der Schild-Methode analysiert wurde. Die geschätzten Dissoziationskonstanten waren von der Potenz des titrierenden Agonisten und vom benutzten Gewebe (Vorhof oder Uterus)

weitgehend unabhängig und bestätigten somit die syntopische Klassifizierung (Abb. 11). Der hohe Wert im Ileum-

	Vorhof	Uterus	Ileum
Histamin	7.8	6.6	288
4-Methylhistamin	7.2		
2-Methylhistamin	6.9		

Abb. 11. Gleichgewichtsdissoziationskonstanten K_B [μM] für Burimamid bei Titration mit Histamin und seinen Analoga im rechten Meerschweinchen-Vorhof und im Ratten-Uterus (Histamin- H_2 -Rezeptor-Assays) sowie im Meerschweinchen-Ileum (Histamin- H_1 -Rezeptor-Assay).

Assay, einem Histamin- H_1 -Rezeptor-System, bewies die Selektivität von Burimamid. Da *Ash* und *Schild* die Bezeichnung H_1 vorgeschlagen hatten^[22], schlugen wir vor, Burimamid als Histamin- H_2 -Antagonist zu klassifizieren^[21].

Die analytische Fähigkeit, zwischen einem Antagonisten, der an derselben Stelle wie das native Hormon wirkt, und einem, der nicht syntopisch wirkt, (also einem funktionellen Antagonisten) zu unterscheiden, scheint mir aus zwei Gründen für die Arzneimittelforschung wichtig zu sein: 1. Für eine definierte, homogene Rezeptorpopulation, die in vielen Geweben zu finden ist, können die Eigenschaften des syntopischen Antagonisten verallgemeinert werden. Dagegen müssen die Eigenschaften eines funktionellen Antagonisten Gewebe für Gewebe identifiziert werden, da sein Wirkungsmechanismus unbekannt ist. 2. Die analytische Aussagekraft eines syntopischen Antagonisten, d. h. seine Fähigkeit, die Beteiligung eines Hormons an einem physiologischen Prozeß zu beweisen, ist größer als die eines funktionellen Antagonisten. Natürlich kann eine Verbindung, die für ein Rezeptorsystem ein syntopischer Antagonist ist, für ein anderes ein funktioneller Antagonist sein. Man sollte jedoch erwarten, daß eine Kombination von syntopischen und funktionellen Eigenschaften mit der Molekülstruktur potentieller Antagonisten variiert, so daß eine derartige Unsicherheit ausgeschlossen werden kann, indem eine Klasse syntopischer Antagonisten, die chemisch unterschiedlich, pharmakologisch aber homogen sind, aufgebaut wird. Syntopische Antagonisten sind das beste Werkzeug, das analytische Pharmakologen besitzen.

Dieses Problem des Auflösungsvermögens von Antagonisten wurde von Anfang an mit Metiamid gesehen. Die Histamin-induzierte Säuresekretion im Ratten-Assay wurde, nachdem sie ein Plateau erreicht hatte, durch intravenös gegebenes Metiamid sofort inhibiert. Genauso wirksam inhibierte Metiamid die Pentagastrin-induzierte Sekretion, bei einer Carbachol-induzierten Sekretion aber war es weit weniger wirksam. Da Metiamid die cholinerg stimulierte Sekretion nicht hemmte, konnte es kein unspezifischer Inhibitor der Säuresekretion sein. Die Fähigkeit von Metiamid, die Wirkung von Gastrin zu inhibieren, wies auf eine klinische Verwertbarkeit hin, aber es war noch überhaupt nicht klar, daß dieses Ergebnis zur Klärung der Gastrin-Histamin-Kontroverse beitragen könnte.

Wir bestimmten die Wechselwirkungen zwischen Metiamid und mehreren Stimulantien in Hunden mit Heidenhain-Magentaschen quantitativ und fanden dabei folgendes^[23]: Metiamid verschob die Histamin-Dosis-Wirkungs-Kurve parallel nach rechts, wie es für einen überwindbaren,

syntopischen Antagonisten zu erwarten war (Abb. 12). Die steilen Carbachol-Dosis-Wirkungs-Kurven waren gegen Inhibition relativ refraktär; die flacheren Pentagastrin-Dosis-Wirkungs-Kurven wurden dagegen nach unten und nach rechts verschoben (Abb. 12). Zu jener Zeit wußte ich noch

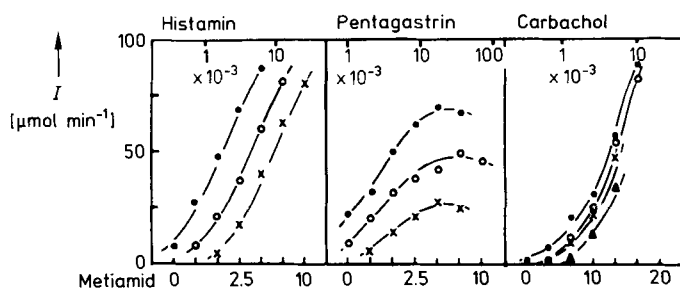


Abb. 12. Auswirkungen der intravenösen Infusion von Metiamid auf die Histamin-, Pentagastrin- und Carbachol-induzierte Magensäuresekretion I anästhesierter Hunde mit Heidenhain-Magentaschen. Die Dosen sind in $\mu\text{mol kg}^{-1} \text{min}^{-1}$ für die Agonisten (obere Abszissen) und in $\mu\text{mol kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ für Metiamid (untere Abszisse) angegeben (● = 0, ○ = 2.5, × = 10, ▲ = 20 $\mu\text{mol kg}^{-1} \text{h}^{-1}$) (aus [23]).

nicht, was zu erwarten war, wenn eine Histamin- H_2 -Rezeptor-Blockade Gastrin nur inhibierte, weil Histamin das endgültige gemeinsame Chemostimulans war. Ich konnte die Möglichkeit, daß diese Substanzen funktionelle Gastrin-Antagonisten waren, nicht ausschließen. Später dann, als andere Forscher die unterschiedlichen Inhibitionsmuster in anderen Spezies und mit anderen Verbindungen bestätigten, schien eine unspezifische Hemmung sehr unwahrscheinlich. Das Muster wurde auch verständlich, als es mir gelang, ein Modell für indirekten kompetitiven Antagonismus aufzubauen und auf Tyramin, einen gut charakterisierten indirekt wirkenden Agonisten, anzuwenden. Ich konnte zeigen, daß Tyramin unüberwindbar durch Propranolol inhibiert wurde, was der Wechselwirkung zwischen Gastrin und Metiamid ähnelte^[24].

Als wir die Histamin- H_2 -Antagonisten an Freiwilligen ausprobierten, konnten wir keine überraschenden sekretorischen Hemmungsmuster feststellen. Eine Überraschung erlebten wir jedoch gleich zu Beginn mit Burimamid. Wir folgten der normalen klinischen Praxis und gaben den Freiwilligen Mepyramin, bevor sie Histamin intravenös erhielten. Trotzdem zeigten die Testpersonen erhöhte Vasodilatation in Haut und Bindehaut. Die Überraschung war, daß diese Vasodilatation durch Burimamid vollständig blockiert wurde. Im Labor hatte Burimamid allein keinen Einfluß auf die Histamin-induzierte Vasodilatation gehabt. Da beide Histaminrezeptoren beteiligt waren, wurden auch beide Antagonisten benötigt. Diese Tatsache erklärte die 30 Jahre alten Ergebnisse von Folkow et al.^[25].

Hormon-Antagonisten der Zukunft

Das Histamin-Projekt wurde in Analogie zu meiner Erfahrung mit dem Adrenalin-Projekt begonnen. Rückblickend denke ich, daß die Projekte einige Eigenschaften gemeinsam hatten, die ihnen zum Erfolg verhalfen. Beide entwickelten sich aus wohlbekannten klinischen Problemen zu einer Zeit, als diese durch spezifische Modellversuche im Labor erhellt

werden konnten. Die Modelle im Labor definierten die chemischen Angelpunkte und die Bioassay-Typen. Die klinischen Probleme definierten, wie die neu klassifizierten Substanzen an Freiwilligen und Patienten getestet werden sollten. Wenn die enge Verbindung von klinischer Erfahrung und pharmakologischen Modellen zur Vermeidung von Wunschdenken bei der Arzneimittelforschung beiträgt, dann wird der geschwindigkeitsbestimmende Schritt in der Zukunft die Entwicklung und Verbesserung dieser Modelle sein.

Modelle der analytischen Pharmakologie sollen keine einfache Beschreibung der Natur sein; sie sind vielmehr als exakte Beschreibung unserer einfachen Betrachtungsweise der Natur gedacht. Sie sollen Annahmen vorstellen, Erwartungen definieren und uns dabei helfen, neue Tests zu entwickeln.

Traditionsgemäß gründen sich pharmakologische Modelle von Hormon-Rezeptor-Systemen auf die Anwendung des Massenwirkungsgesetzes auf reversible Wechselwirkungen. Deswegen sind es chemische, makroskopische Modelle, die durch thermodynamische Parameter charakterisiert sind. Die Entdeckung, oft in einer Reihe von homologen Verbindungen, daß nicht alle Agonisten die gleiche maximale Antwort hervorrufen (sie werden jetzt partielle Agonisten genannt), führte zu Modellen, die sowohl Bindungs- oder Affinitätsparameter als auch Wirksamkeits- oder Antwort-erzeugende Parameter enthielten. In den beiden hier beschriebenen Untersuchungen führten chemische Modifikationen eines nativen Hormons zuerst zu selektiven Agonisten, dann wurden durch ganz andere chemische Veränderungen partielle Agonisten und schließlich reine Antagonisten entwickelt. Unserer Einschätzung nach sind partielle Agonisten und Antagonisten immer mit einem relativen Aktivitätsverlust verknüpft, sie sind entschärfte Hormone.

In beiden Fällen war die Entdeckung von partiellen Agonisten entscheidend für die Entwicklung von syntopischen Antagonisten. Und doch hätte ich sie fast nicht entdeckt. Die Wahl des Gewebes für das Assay war entscheidend. Warum aber ist die Wirksamkeit so gewebeabhängig? Welche Kriterien helfen uns, die Gewebe auszuwählen, mit denen wir mit großer Wahrscheinlichkeit partielle Antagonisten entdecken können?

Um diesen Fragen auf den Grund zu gehen, entwickelten Leff und ich ein Funktionsmodell des Agonismus, das drei miteinander verknüpfte Oberflächen so definierte, daß man, wenn der Verlauf zweier Funktionen bekannt war, die dritte ableiten konnte^[26] (Abb. 13 a).

Im $\lg[A]$ -E-Feld des Modells erscheint die gemessene Funktion, die die logarithmierte Agonistenkonzentration zum erzeugten Gewebeeffekt in Beziehung setzt. Die pharmakologische Annahme ist, daß der Agonist eine Wirkung initiiert, indem er an den Rezeptor R bindet; der gebundene Rezeptor AR aktiviert dann ein „messenger“-System, das die Wirkung erzeugt. Deswegen zeigt das $[AR]$ - $\lg[A]$ -Feld der Graphik die angenommene Beziehung zwischen der Agonistenkonzentration und der Konzentration an gebundenem Rezeptor – die Affinitätsbeziehung. Das E - $[AR]$ -Feld schließlich enthält die abgeleitete Beziehung zwischen der Konzentration an gebundenem Rezeptor und der Wirkung – die Wirksamkeitsbeziehung. Das Verhalten dieses Modells wird kritisch vom Quotienten aus $[R_0]$ (der totalen Rezeptorkonzentration) und K_E (der Konzentration an gebundenem

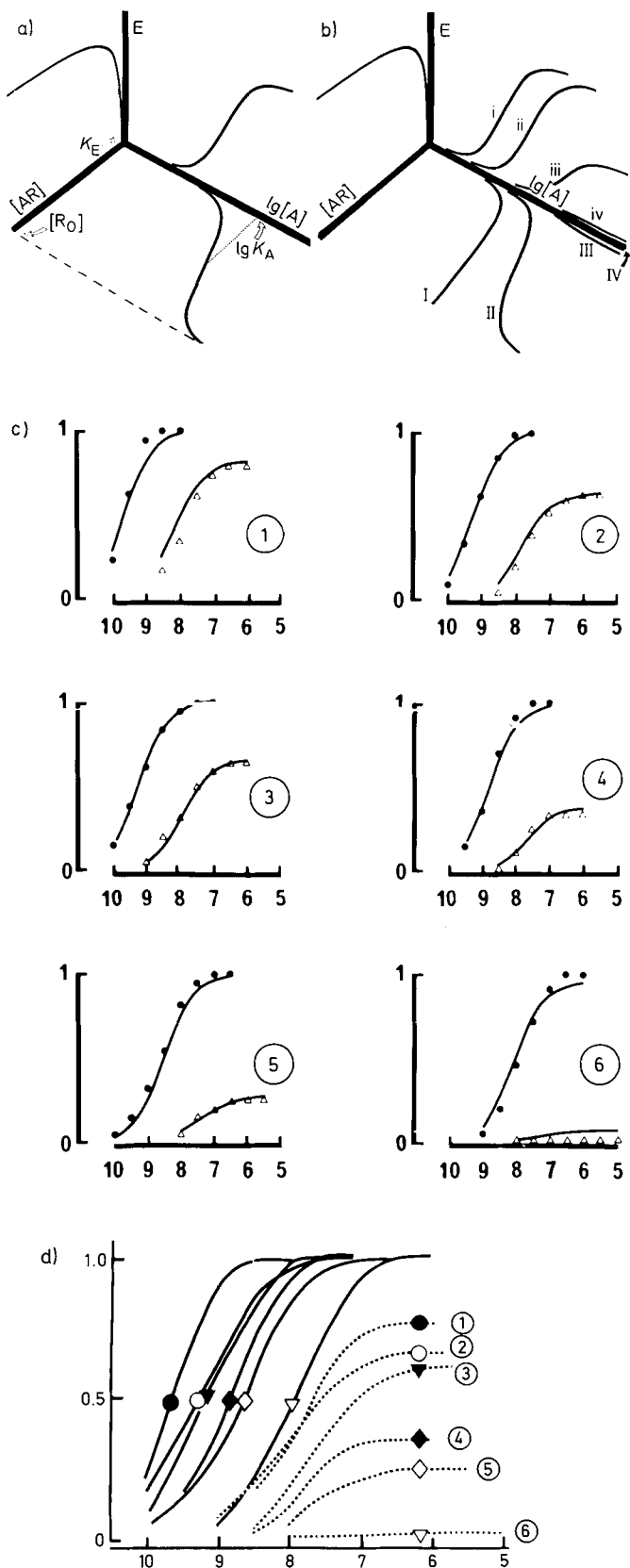


Abb. 13. a) Dreidimensionale Darstellung des Agonismus-Funktionsmodells [26]. E: pharmakologische Wirkung; $\lg[A]$: logarithmierte Konzentration des Agonisten A; $\lg K_A$: logarithmierte Agonisten-Gleichgewichtsdissoziationskonstante; $[R_0]$: totale Rezeptorkonzentration; $[AR]$: Konzentration an von A besetzten Rezeptoren; K_E : AR-Konzentration, die für eine halb-maximale Gewebereaktion benötigt wird. Die drei Ebenen der Abbildung repräsentieren die pharmakologische Wirkung (rechtes Feld), die Bindung oder Affinität (unteres Feld) und die Wirksamkeit oder Transduktion (linkes Feld). b) Vorhersagen über den Einfluß von Veränderungen in $[R_0]$ auf die pharmakologische Wirkung mit Hilfe des Agonismus-Funktionsmodells. Die Kurven I bis IV entsprechen $[R_0]$ -Werten, die sukzessive um das Zehnfache abnehmen und die entsprechenden Wirkungskurven i bis iv erzeugen. c) Verhalten von Isoprenalin (●) und Prenalterol (△) ① im Meerschweinchen-Trachealmuskel, ② im linken Vorhof der Katze, ③ im linken Vorhof der Ratte, ④ im Papillarmuskel der Katze, ⑤ im linken Vorhof des Meerschweinchens und ⑥ im Musculus extensor digitorum longus des Meerschweinchens [27]. Die Daten wurden an das Agonismus-Funktionsmodell [26] angepaßt, wobei nur $[R_0]$ für die einzelnen Gewebe variieren durfte. Abszissen: logarithmierte molare Agonistenkonzentration $[M]$ multipliziert mit -1 . Ordinaten: Antwort auf Isoprenalin relativ zur maximalen Antwort. d) Repräsentation der Modell-simulierten Kurven aus Abbildung 13c in einem einzigen Achsenpaar. —: Isoprenalin; ---: Prenalterol. ①–⑥ und Achsenbezeichnung wie bei Abbildung 13c.

Betarezeptoren, in sechs verschiedenen Geweben erhalten hatten, zusammen verwendet (Abb. 13c). Sie konnten durch Variation von nur einem Parameter, der totalen Rezeptorkonzentration, an die theoretischen Kurven angepaßt werden. Heute weiß man, daß die Rezeptorkonzentration gewebeabhängig ist, und mir scheint, daß dies ein guter Aspekt ist, um der Gewebeabhängigkeit eines partiellen Agonisten Rechnung zu tragen. Der Vergleich aller Dosis-Wirkungs-Kurven zeigt deutlich, daß die Isoprenalin-empfindlichsten Gewebe die größten maximalen Antworten auf Prenalterol zeigten und vice versa (Abb. 13d). Um einen partiellen Agonisten nicht zu verpassen, mißt man also am besten die Potenz des nativen Hormons oder des vollen Agonisten in so vielen Geweben wie möglich und wählt Assays mit hoher und mit niedriger Wirksamkeit. Das scheint ein sehr robuster Test zu sein, d. h. einer, der relativ unempfindlich für die den Empfindlichkeitsunterschieden zugrunde liegenden Mechanismen ist.

Partielle Agonisten als empirische Tatsache kennt man schon seit vielen Jahren. Pharmakologische Modelle des partiellen Agonismus und das verwandte Konzept der Wirksamkeit haben sich jedoch wesentlich langsamer entwickelt. Fundamentale Probleme die Natur der Wirksamkeit betreffend, sei es als makroskopisches thermodynamisches Konzept oder als molekulares Problem der Wellenmechanik, sind immer noch nicht gelöst. Die Nützlichkeit einer Unterscheidung zwischen Potenz- und Wirksamkeitsänderungen im Bioassay von Hormon-Analoga jedoch scheint zweifelsfrei festzustehen. Die Entdeckung eines partiellen Agonisten ist der entscheidende Anhaltspunkt für die Entwicklung nützlicher syntopischer Antagonisten.

Des weiteren haben wir das Modell eingesetzt, um die Auswirkungen der Neigung der Dosis-Wirkungs-Kurven^[28], den funktionellen Antagonismus^[29], den indirekten kompetitiven Antagonismus^[30], duale Rezeptorsysteme und die Rezeptorverteilung bei relativ hoher Konzentration an „transducer“-Molekülen zu untersuchen.

Die Dosis-Wirkungs-Beziehung kann natürlich immer in zwei notwendigerweise zusammenhängende Schritte aufgespalten werden. So kann die Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen Gastrin-Gabe und Säuresekretion in eine Beziehung zwischen Gastrin- und Histamin-Freisetzung und eine zwischen Histamin-Freisetzung und Säuresekretion auf-

Rezeptor für halb-maximale Wirkung) bestimmt. Wenn z. B. $[R_0]$ gleich K_E ist, kann der Agonist nur eine halb-maximale Antwort hervorrufen und ist somit ein 50%-Agonist (Abb. 13b).

In einer der ersten Anwendungen dieses Modells wurden alle Daten, die Kenakin und Beek^[27] beim Vergleich von Isoprenalin und Prenalterol, einem partiellen Agonisten an

gespalten werden. Zwei dieser Beziehungen sind aus Messungen bekannt, die dritte, die zwischen Gastrin- und Histamin-Freisetzung kann aus ihnen abgeleitet werden. Mit diesem Modell konnten *Shankley* und ich den K_B -Wert eines Histamin- H_2 -Antagonisten aus der Familie der unüberwindbaren Kurven, die er bei der Wechselwirkung mit Pentagastrin lieferte, korrekt schätzen; das war ein wichtiger Beweis für die Verknüpfung zwischen lokaler Histamin-Freisetzung und physiologischer Wirkung von Gastrin.

Bei dem bis jetzt von mir beschriebenen Ansatz werden Hormone und ihre konjugierten Rezeptoren als einfache, lineare „Befehl-Kontroll“-Systeme betrachtet. Zweifellos war dieser Ansatz recht erfolgreich. Trotzdem glaube ich, daß, wenn wir neue Medikamente durch Nachahmung und Manipulation physiologisch-chemischer Kontrollsysteme entwickeln wollen, unsere Ideen verfeinert werden müssen. Heute gibt es viele Beweise dafür, daß Hormonrezeptoren und die von ihnen abhängigen „messengers“ nicht isoliert voneinander sind. Sich gegenseitig verstärkende Wechselwirkungen zwischen zwei Rezeptor-„messenger“-Systemen sind an vielen Stellen möglich und können eine Reihe physiologischer Vorteile haben.

Wenn ein Hormon mit zwei allosterisch verbundenen Rezeptoren auf derselben Zelle wechselwirken kann, dann kann die kontinuierliche Einflußnahme die relativ flache Konzentration-Wirkungs-Kurve, die für das Verhalten eines Ein-Rezeptor-Systems nach dem Massenwirkungsgesetz charakteristisch ist, in eine steile Kurve umwandeln. Dadurch wird der Konzentrationsbereich, der zum vollen Abdecken aller möglichen zellulären Antworten nötig ist, drastisch reduziert. Das könnte ein Vorteil für schnell reagierende Zellen sein. Gibt es zwei Hormone und zwei Rezeptoren, dann kann die gegenseitige Potenzierung zu Schwellenwertveränderungen und gepulsten Signalen führen; wichtiger dabei ist noch, daß sich wegen der Abhängigkeit des einen Hormons vom anderen die Art der Reaktion von obligatorischer zu bedingter Antwort verändern kann, etwa bei den Nervenzellen basierend auf einer Summation.

Die vielen Möglichkeiten der hormonellen Konvergenz und der Zwischen-Rezeptor-Verstärkung werden gerade im Bereich der neuroendokrinen Sekretion entdeckt. Zwar muß die gleichzeitige Anwesenheit mehrerer Hormone nicht unbedingt Co-Transmission bedeuten, aber es gibt derzeit auch keinen Grund, dies zu bezweifeln. *Hokfelt* et al. beschrieben vor kurzem in einer Übersicht^[31], daß die Verteilung dieser Hormone nicht zufällig sei. So enthielten Neurone, die als 5-HT-, Noradrenalin- oder Dopamin-übertragend klassifiziert wurden, unterschiedliche Gruppen von Peptiden in ihren Synapsen.

Neurobiologen haben eine Menge Ideen zur Bedeutung der großen und schnell wachsenden Zahl von pharmakologisch aktiven Substanzen, die in Nervengewebe identifiziert wurden. Ich jedoch, der ich als Außenseiter all ihre Aufregung betrachte, habe das Gefühl, daß sie das Prinzip des Geizens („Law of parsimony“) aus den Augen verloren haben. Es scheint unwahrscheinlich, daß die Neurotransmission mit ihren diskreten, mikroskopischen Ereignissen im allgemeinen Probleme mit chemischen Wortgefechten im Gehirn hervorrufen könnte. Gibt es heute nicht eine verwirrende Vielzahl von potentiellen Neurotransmittern?

Aber vielleicht brauchen Biologen, die sich mit der Hirnentwicklung beschäftigen, eine Vielzahl von spezifischen

Zellmarkern. Die Chemoaffinitäts-Hypothese von *Sperry*^[32], einer der ersten Versuche, die Einzelheiten der Musterentwicklung im embryonalen Hirn zu erklären, postulierte, daß Zellen praktisch bis hinab zu Einzelzellen individuelle chemische Identifikationsmarker aufweisen. Die Modulations-Hypothese von *Edelman*^[33], die zu erklären versucht, wie die Zusammensetzung und Dichte der Nervenzellen-Adhäsionsmoleküle von den Zellen selbst lokal reguliert werden könnten, ist chemisch ökonomischer. Diese für die Wechselwirkungen zwischen den Zellen verantwortlichen Moleküle können die Wachstumskegel von Neuriten leiten. Diffundierende Wachstumsfaktoren wie der spezifische Nervenwachstumsfaktor sorgen für neuronales Wachstum in ein unterstützendes Netzwerk hinein. Mich beschäftigt jedoch die Frage, ob das Netzwerk und der Wachstumsfaktor ausreichen, um die genaue Feinabstimmung von synaptischen Verknüpfungen während der Hirnreifung und die synaptische Plastizität des gereiften Hirns zu erklären.

Mir gefällt der Gedanke, daß diese synaptischen Verknüpfungen chemotaktisch hergestellt werden. Eine effektive chemotaktische Ansprache könnte durch das Zusammenwirken von zwei oder mehr Verbindungen bei der Informationsübertragung erreicht werden. Die Möglichkeiten für eine chemotaktische Signatur sind vielfältig. Wenn nur drei Verbindungen für ein effektives Signal notwendig sind, dann können hundert Hormone in jedem einzelnen Bereich für über hunderttausend verschiedene Signaturen sorgen.

Unsere Vorstellungen von Hormon-Rezeptor-Systemen werden immer komplizierter: Man spricht von multiplen metabolischen Wegen und auf Zellverknüpfungen sowie biochemischen Kaskaden beruhenden Hierarchien. Die reduktionistischen Methoden der Molekularbiologie scheinen der modernen Arzneimittelforschung einen Ausweg zu zeigen: Simplifizierung der Systeme durch Rezeptorisolierung und -expression. Unzweifelhaft bietet die Molekularbiologie direkte und produktive Möglichkeiten, um Chemikalien als Reagentien für Hormonrezeptoren zu testen. Ist eine neue Verbindung jedoch auf der molekularen Ebene klassifiziert, dann muß sie auf der Ebene der Gewebekomplexität beurteilt werden, um die Klassifizierung zu bestätigen und die Selektivität zu definieren. Diese Gewebe-Bioassays, über die ich hier gesprochen habe, mögen altmodisch erscheinen, aber gut ausgewählt sind sie wohl das Beste, was wir haben, um verlässliche Vorhersagen über die klinische Bedeutung von neuen Reagentien zu machen. Sie waren uns von großem Nutzen, müssen aber natürlich ständig verbessert werden, sowohl technisch als auch in den ihnen zugeordneten Funktionsmodellen, um weiter zu unseren sich wandelnden Vorstellungen zu passen. Die Molekularbiologie wird auch künftig ungewöhnliche analytische Methoden für die Arzneimittelforschung liefern und eine reichhaltige Basis für unsere Vorstellungen schaffen.

Diese Überlegungen zeigen, daß große Möglichkeiten, aber auch potentielle Gefahren in der Entwicklung von spezifischen Hormonrezeptor-Reagentien liegen. Die begrenzenden Faktoren jedoch werden wahrscheinlich die Wirklichkeitstreue unserer Modelle und die Komplexität unserer Bioassays sein.

Eingegangen am 27. Januar 1989 [A 725]
Übersetzt von Dr. *Christiane Koszka*, Bonn

- [1] G. Smith, D. D. Lawson, *Scott. Med. J.* 3 (1958) 346.
 [2] H. H. Dale, *J. Physiol. (London)* 34 (1906) 163.
 [3] H. Konzett, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.* 197 (1940) 27.
 [4] R. P. Ahlquist, *Am. J. Physiol.* 153 (1948) 586.
 [5] W. B. Cannon, A. Rosenbleuth: *Autonomic Neuroeffector Mechanisms*, Macmillan, New York 1939.
 [6] C. E. Powell, I. H. Slater, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 122 (1958) 480.
 [7] N. C. Moran, M. E. Perkins, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 124 (1958) 223.
 [8] E. J. Ariens, *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 99 (1954) 32.
 [9] R. P. Stephenson, *Br. J. Pharmacol. Chemother.* 11 (1956) 379.
 [10] A. C. Dornhorst, B. F. Robinson, *Lancet* 1962 II, 314.
 [11] J. W. Black, A. F. Crowther, R. G. Shanks, L. H. Smith, A. C. Dornhorst, *Lancet* 1964 I, 1080.
 [12] A. J. Clark: *The Mode of Action of Drugs in Cells*, Edward Arnold, London 1933.
 [13] J. W. Black, E. W. Fisher, A. N. Smith, *J. Physiol. (London)* 141 (1958) 27.
 [14] F. C. MacIntosh, *Q. J. Exp. Physiol. Cogn. Med. Sci.* 28 (1938) 87.
 [15] C. F. Code, *Fed. Proc. Fed. Am. Soc. Exp. Biol.* 24 (1965) 1311.
 [16] G. Kahlson, E. Rosengren, *Experientia* 28 (1972) 993.
 [17] S. P. Grossman, *Handb. Physiol. Sect. 6 Aliment. Canal Vol. 1* (1967) 287.
 [18] E. R. Loew, *Physiol. Rev.* 27 (1947) 542.
 [19] M. N. Ghosh, H. O. Schild, *Br. J. Pharmacol. Chemother.* 13 (1958) 54.
 [20] M. E. Parsons, *Dissertation*, University of London 1969.
 [21] J. W. Black, W. A. M. Duncan, G. J. Durant, C. R. Ganellin, M. E. Parsons, *Nature (London)* 236 (1972) 385.
 [22] A. S. F. Ash, H. O. Schild, *Br. J. Pharmacol. Chemother.* 27 (1966) 427.
 [23] J. W. Black in C. J. Wood, M. A. Simkins (Hrsg.): *Int. Symp. on Histamine H₂-Receptor Antagonists*, SK&F, Welwyn Garden City, Großbritannien 1973, S. 219.
 [24] J. W. Black, D. H. Jenkinson, T. P. Kenakin, *Eur. J. Pharmacol.* 65 (1980) 1.
 [25] B. Folkow, K. Maeger, G. Kahlson, *Acta Physiol. Scand.* 15 (1948) 264.
 [26] J. W. Black, P. Leff, *Proc. R. Soc. London B* 220 (1983) 141.
 [27] T. P. Kenakin, D. Beek, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 213 (1980) 406.
 [28] J. W. Black, P. Leff, N. P. Shankley, J. Wood, *Br. J. Pharmacol.* 84 (1985) 561.
 [29] P. Leff, G. R. Martin, J. M. Morse, *Br. J. Pharmacol.* 85 (1985) 655.
 [30] J. W. Black, P. Leff, N. P. Shankley, *Br. J. Pharmacol.* 86 (1985) 589.
 [31] T. Hokfelt, D. Millhorn, K. Seroogy, Y. Tsuruo, S. Ceccatelli, B. Lindh, D. Meister, T. Melander, M. Schalling, T. Bartfai, L. Terenius, *Experientia* 43 (1987) 768.
 [32] R. W. Sperry, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 50 (1963) 703.
 [33] G. M. Edelmann, *Annu. Rev. Neurosci.* 7 (1984) 339.
 [34] J. W. Black, W. A. M. Duncan, R. G. Shanks, *Br. J. Pharmacol. Chemother.* 25 (1965) 577.
 [35] J. W. Black, J. S. Stephenson, *Lancet* 1962 II, 311.

WUT ZUR LÜ KE



**Fehlt schon wieder Ihre VCH-Zeitschrift?
 Statt vor Wut zu kochen: Lückenlos
 auf dem neuesten Stand sein.
 Mit jedem Heft dabei –**

Das Abo bringt's

VCH
 Verlagsgesellschaft

Tel. (06201) 602216, Postfach 101161, D-6940 Weinheim