

Adressaten dieses Kapitels, dem Nicht-Biologen, die Neugier nicht voll erfüllt werden; hier wären Literaturangaben der einschlägigen Handbücher nützlich. Schwer verständlich ist, daß ein für die Pharmakologie so wichtiges Gebiet wie die glatte Muskulatur sich unter den Überschriften „Musculoskeletal System“ und „The Neuromuscular Junction“ verbirgt und dort ein Schattendasein fristet. Bei der ansonsten gut gelungenen Einführung in die Nierenphysiologie vermißt man eine klare und umfassende Erläuterung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems. Die ZNS-Physiologie ist nach anatomischen Gesichtspunkten übersichtlich gegliedert. Dies gilt auch für die Besprechung der „Endocrine Glands“ und der Hormone; hier fällt auf, daß neuere Erkenntnisse z. B. über ANP, EDRF oder Endothelin unerwähnt bleiben. Gerade wegen der gebotenen Knappheit erwartet man eine klare und unmißverständliche Darstellung, die aber keinesfalls im Widerspruch zum Lehrbuchwissen stehen darf (z. B. Hagen-Poiseuillesche Beziehung oder Autoregulation der Niere). Bei der vereinfachten Darstellung der komplexen Zusammenhänge im Immunsystem vermittelt das Kapitel gute Basis-Information. Vergleichsweise schmaler Raum wird dem AIDS-Problem eingeräumt. Grundbegriffe der allgemeinen Pharmakologie sowie deren quantitativer Charakter werden anhand von Beispielen erläutert. Die Beiträge „The Concept of Bioselectivity“ und „Bioselectivity“ hätten durch Zusammenlegung oder bessere Abstimmung viel an Prägnanz gewonnen.

Der dritte Teil („Bioactive Materials“) beginnt mit einer gelungenen Darstellung des Dualismus Struktur/Wirkung, deren Wichtung bei der Klassifizierung von Wirkstoffen und den sich daraus ergebenden Schwierigkeiten. Die Komplexität der Suche nach neuen Arzneimittel-Leitstrukturen wird in beiden darauffolgenden Kapiteln dem Außenstehenden verdeutlicht. Aber auch der Experte findet hier durchaus neue Betrachtungsweisen, die zum Nachdenken anregen, z. B. die Abwägung von Vor- und Nachteilen der verschiedenen Organisationsstrukturen, in denen multidisziplinäre Wirkstoffsuche betrieben wird. Zwei Kapitel beschäftigen sich mit natürlichen Wirkstoffen, wobei jedoch ausschließlich Hormone behandelt werden. Teilweise verliert sich die Abhandlung sehr in für den Außenstehenden wenig interessanten experimentellen Details. Übersichtlich ist dagegen der Abschnitt über die Nachweismethoden. Die großen Fortschritte, die molekularbiologische Techniken auf diesem Gebiet ermöglichen, werden aber leider nur in Ansätzen aufgezeigt. Daran schließt sich ein lesenswertes Kapitel an, das die vielen Schwierigkeiten vermittelt, denen sich ein in der Verfahrensentwicklung tätiger Chemiker heute gegenüber sieht. Auch dem mit dieser Materie weniger Vertrauten werden die Zwänge deutlich, die häufig zu einer vom Laborverfahren total veränderten Synthesestrategie führen.

Das Gesamtgebiet der Molekularbiologie der Gene, der Genstruktur und der Klonierungstechniken wird nur lückenhaft dargestellt, erkenntlich auch an den nur 40 Literaturziten. Es wäre besser gewesen, durch Verweise auf einschlägige Lehrbücher Raum zu sparen, um ihn dem Gebiet der Genexpression und -manipulation zu widmen, das im nachstehenden Kapitel äußerst knapp behandelt wird. Vieles wird am Rande zwar erwähnt; der Informationsgehalt aber bleibt eher dürftig. Das letzte Kapitel („Genetic Engineering: Commercial Applications“) behandelt die therapeutische Anwendung von gentechnisch hergestellten Proteinen und paßt, von der Thematik her, bestens in dieses Werk. Man vermißt aber einen Hinweis auf gentechnisch hergestellte Antikörper.

Im letzten, ebenfalls sehr heterogenen Teil („Socio-economic Factors of Drug Development“) werden folgende Themen behandelt: Entscheidungsbefugte Institutionen, Orga-

nisation und Finanzierung der medizinischen Forschung, Gesundheitssysteme, klinische Pharmakologie, Tierversuche, Patentwesen. Fast alle Ausführungen der vier erstgenannten Themenkomplexe beziehen sich auf die Situation in Großbritannien und den USA. Es wäre für ein internationales Standardwerk wünschenswert gewesen, auch auf die Verhältnisse in der Europäischen Gemeinschaft einzugehen, die in Zukunft immer mehr an Bedeutung gewinnen wird, und auch, wenigstens kurz, die Besonderheit des japanischen Arzneimittelzulassungsverfahrens zu beschreiben. Abgesehen von diesen Vorbehalten geben die meisten Kapitel einen guten, knappen Überblick zum jeweiligen Thema. Gesonderte Abschnitte widmen sich den zur Zeit sehr aktuellen Aspekten der „Good Clinical Practice“ (GCP), „Good Manufacturing Practice“ (GMP) und „Postmarketing Surveillance“ (PMS).

Fazit: Allgemein haben die Autoren bei ihrem Versuch, die breiten Gebiete umfassend zu bearbeiten, Basis-Information vermittelt und in sehr unterschiedlichem Ausmaß von ihrer Möglichkeit Gebrauch gemacht, auf weiterführende Literatur zu verweisen. Man wünscht sich mehr Querverweise auf vertiefende Ausführungen in anderen Kapiteln oder Bänden des Werks, das hierdurch zweifellos enorm gewinnen würde.

John E. Butler, Rainer Groß
Gert Gruenewaldt, Paul Rounding,
Axel Unterbeck, Thomas Weihrauch

Band 2: Enzymes and other Molecular Targets. Bandherausgeber: P. G. Sammes. XVII, 887 S. – ISBN 0-08-037058-6

In Band 2 des Werkes findet sich neben der Abhandlung enzymatischer Prozesse die Besprechung von Wirkstoffen, die einerseits mit der Synthese der bakteriellen Zellwand interferieren und andererseits Nucleinsäuren beeinflussen. Nach einer allgemeinen Einführung in Enzymstruktur, Nomenklatur und Klassifikation, Mechanismen der Katalyse und Inhibition sowie Resistenz- und Toleranzentwicklung gegen antimikrobielle Wirkstoffe wird eine Reihe von wichtigen Enzymen und Enzymsystemen vorgestellt. Es ist natürlich unmöglich, auf relativ begrenztem Platz (immerhin über 500 Seiten) einen vollständigen Überblick über dieses komplexe Gebiet zu geben. Die Auswahlkriterien orientieren sich offensichtlich überwiegend an der pathophysiologischen Bedeutung sowie der pharmakologischen Beeinflussbarkeit. Im folgenden werden einige Kapitel exemplarisch besprochen.

Der Artikel über Protease-Inhibitoren (D. H. Rich, University of Wisconsin) beschränkt sich auf die Darstellung niedermolekularer Inhibitoren, wobei Renin- und ACE-Inhibitoren den Schwerpunkt bilden. Leider fehlt etwas der Bezug zu Biologie und Medizin. Positiv zu erwähnen ist die Einbeziehung von Röntgenstrukturdaten und die Diskussion von „Molecular Mechanics“-Rechnungen. Das Kapitel über Enzymkaskaden, Koagulation, Fibrinolyse und Haemostase (M. P. Taylor, Warner Lambert Company) gibt den Verlauf der Haemostase, Fibrinolyse und Gerinnung im großen und ganzen recht gut wieder. Zu bemängeln sind jedoch die Schemata, die übersichtlicher gestaltet werden könnten und im Vergleich mit den Formeln im Druck zu klein geraten sind. Während bei der Fibrinolysetherapie auf moderne Entwicklungen der Molekularbiologie hingewiesen wird (Einsatz von rTPA), kommen diese bei der Betrachtung der Blutgerinnung (z. B. Behandlung der Haemophilie mit rFVIII als Alternative zu den Plasmakonzentraten) zu kurz. Insgesamt ist die molekularbiologische Seite unterrepräsentiert, z. B. die Klonierung der Blutfaktoren mit den daraus erwachsenen Möglichkeiten. Dagegen bieten die Kapitel

über die Arachidonsäure-Kaskade (G. A. Higgs, E. A. Higgs, B. Moncada, Wellcome Research Laboratories), Phosphodiesterase-Inhibitoren (R. E. Weishaar, J. A. Bristol, Warner Lambert Company), Phospholipasen A₂ (H. van den Bosch, Utrecht) und insbesondere Protein-Kinasen (K. J. Murray, B. A. Warrington, Smith, Kline and French) umfangreiche, jedoch gut komprimierte Informationen mit übersichtlichen Tabellen und Schemazeichnungen. Vor allem im letztgenannten Kapitel wird die Fülle der bekannten Proteinkinase-Inhibitoren mit Struktur-Wirkungs-Beziehungen und Diskussion der biologischen Effekte auf knappem Raum verständlich dargelegt. Dieses Kapitel ist für den Chemiker und den Biologen gleichermaßen interessant. Wünschenswert, auch im Hinblick auf die Aktualität des Werkes, wäre an dieser Stelle jedoch auch eine Besprechung der Proteinphosphatasen und ihrer Inhibitoren; dies würde sicherlich das Bild der zellulären Regulationsmechanismen weiter abrunden.

Das klar gegliederte und prägnante Kapitel über Wirkstoffe, die auf Nucleinsäuren wirken, vermittelt dem Leser einen fundierten Einblick in zahlreiche molekulare Mechanismen. Es werden Anregungen zur Etablierung selektiver therapeutischer Strategien gegen Tumorzellen und Infektionserreger gegeben. Weitere Besprechungen antimikrobieller Wirkstoffe finden sich in den folgenden Kapiteln: Resistenz- und Toleranzentwicklung gegen antimikrobielle Wirkstoffe; Substanzen, die auf metabolische Prozesse weisen; Wirkstoffe, die auf Zellwände wirken. Hierbei wird eine Fülle chemischer Strukturen und pharmakologischer Wirkungen diskutiert. Dies führt zwangsläufig dazu, daß einige Teilaspekte verkürzt dargestellt werden und somit der heutige Wissensstand nicht adäquat wiedergegeben wird. Die Heterogenität der Darstellung zeigt sich besonders deutlich in den beiden Kapiteln über β -Lactame, die von verschiedenen Autorengruppen verfaßt wurden.

Sicherlich erfüllt auch Band 2 des vorliegenden Werkes die Regel, daß Umfang und Aktualität sich meist reziprok zueinander verhalten, obwohl es eine ganze Reihe von Kapiteln mit Literaturzitaten aus neuerer Zeit (1986–1988) gibt. Dies sowie die Heterogenität der Darstellung – bedingt durch die Vielzahl der Autoren – sind der Tribut, den der Leser für derartig umfassende Werke zu zahlen gezwungen ist. Doch leitet sich aus der Fülle der Informationen auch der wesentliche Vorteil ab: Für den pharmakologisch arbeitenden Biologen, der zelluläre oder molekulare Prozesse modulieren will, finden sich zahlreiche Hinweise auf bereits bekannte Wirkstoffe. In diesem Sinne als Nachschlagewerk verstanden ist das Buch ohne Zweifel eine wertvolle Bereicherung.

*Stefan Wohlfeil, Erwin Bischoff,
Rüdiger W. Braun, Axel Dalhoff,
Delf Schmidt*

Band 3: Membranes and Receptors. Bandherausgeber: J. C. Emmett. XVII, 1280 S. – ISBN 0-08-037059-4

Im dritten Band des Handbuchs wird die Pharmakologie der Zellmembran und der Membranrezeptoren behandelt. Die Gliederung nach mechanistischen Kriterien ist sinnvoll und erleichtert die Identifizierung der gesuchten Sachgebiete; Zuordnungsprobleme bei mechanismusübergreifenden Prozessen (z. B. beim „receptor operated ion channel“) werden aber leider nicht durch ausreichende Querverweise aufgefangen. Vergeblich sucht man auch so zentrale und wichtige Membranprozesse wie die aktiven und passiven Ionen Transporte. Sie sind unter dem völlig unpräzisen Titel „Enzymes and other molecular targets“ im Band 2 eingeordnet.

Die dem gesamten Band sowie einzelnen Kapiteln vorangestellten methodischen und mechanistischen Erläuterungen sind insbesondere für den fachfremden Leser sehr hilfreich. So gibt der einführende Abschnitt über die Struktur und Funktion von Zellmembranen eine umfassende und sehr gut gegliederte Übersicht über den heutigen Wissensstand auf diesem Gebiet. An Beispielen werden dabei nicht nur allgemeine Prinzipien der Membranbiochemie aufgezeigt, sondern es wird auch gleichzeitig in die zur Aufklärung herangezogenen Techniken verständlich eingeführt. Hierzu gehören die quantitative Analyse von Ligand-Rezeptor-Wechselwirkungen und ein kurzer Überblick über Isolierung, Reinigung und Molekularbiologie von Membranrezeptoren.

Das Kapitel über Signaltransduktion und „second messenger“-Analoge wird leider dem Anspruch, in die Mechanismen der Signaltransduktion einzuführen, nicht gerecht. Das Adenylatcyclase-, Guanylatcyclase- und Phospholipase-C-System werden hier anscheinend nur erwähnt, um auf einige Literaturstellen aufmerksam machen zu können. Im weiteren werden nur „second messenger“-Analoge behandelt, wobei konstant Inositol 1,4,5-triphosphate anstelle der korrekten Bezeichnung Inositol 1,4,5-trisphosphate verwendet wird.

Den Autoren der Abschnitte über die Neurotransmitter und deren Rezeptoren ist es gelungen, einen sehr guten und informativen Überblick über dieses inzwischen sehr komplexe Gebiet zu geben. Sehr angenehm ist dabei der gleichartige Aufbau der Abschnitte. Beginnend mit der Beschreibung der Neuroanatomie, der Neurotransmitterbahnen in Gehirn und/oder Peripherie, gehen die Autoren zu Biosynthese und Metabolismus des jeweiligen Neurotransmitters über. Anschließend wird die Wirkungsweise der Neurotransmitter und deren Beeinflussung durch Agonisten und Antagonisten behandelt.

Die traditionelle Untergliederung der Rezeptoren anhand synthetischer Transmitteranaloge wird heute zunehmend durch eine molekularbiologische Charakterisierung ersetzt. Dieser Aspekt konnte entsprechend der sprunghaften Entwicklungen der letzten Jahre noch nicht ausreichend berücksichtigt werden.

Die meisten Autoren schließen die Besprechung des jeweiligen Rezeptors mit dem möglichen oder schon praktizierten therapeutischen Einsatz von Neurotransmitterrezeptor-spezifischen Substanzen ab. Damit wird jeder Abschnitt sowohl für den Chemiker, Biochemiker und Pharmakologen als auch für den Mediziner zu einem äußerst nützlichen und informativen Nachschlagewerk, das in anschaulicher Weise den Weg von der chemischen Synthese einer Rezeptor-spezifischen Substanz zu einem Therapeutikum beschreibt.

Die Peptidrezeptoren werden sehr übersichtlich und informativ abgehandelt, wobei auch die Aufteilung dieses komplexen Gebiets in zehn Kapiteln gelungen ist. In diesen Kapiteln werden die Charakterisierung der Rezeptoren, die Biosynthese, der Metabolismus und die Wirkung der endogenen Peptide sowie die peptidischen und die nichtpeptidischen Liganden und gegebenenfalls deren therapeutische Anwendung beschrieben. Den Struktur-Wirkungs-Beziehungen ist dabei ein breiter Raum gewidmet.

Im Kapitel über Angiotensin-Rezeptoren wünscht man sich etwas mehr Ausgewogenheit durch die Berücksichtigung von wichtigen Arbeiten anderer Gruppen. Auch sind die nichtpeptidischen Angiotensin-II-Antagonisten, die nur mit einem Satz erwähnt werden, unterrepräsentiert. Vergeblich sucht man eine Bearbeitung von Endothelin-Rezeptoren.

Bei den Ionenkanälen wird insbesondere die Pharmakologie der Natrium- und Calciumkanäle sehr ausführlich und gut dargestellt. Die Behandlung der Kaliumkanäle ent-