

ZUR CHARAKTERISIERUNG DER SPEZIFITÄT PHARMAKOLOGISCHER WIRKUNGEN UND DES SIE BEDINGENDEN REZEPTORSYSTEMS DES SUBSTRATES

von

R. MEIER UND H. J. BEIN

Forschungslaboratorium der Ciba, Basel (Schweiz)

Die Arbeiten von OTTO MEYERHOF haben im wesentlichen die Analyse physiologischer Reaktionen zum Ziele, besonders die quantitative Feststellung des Reaktionsablaufes, seiner Bedingungen und seiner Gleichgewichtszustände. Seine Auffassung der Dynamik der physiologischen Vorgänge hat zu den — Grundlage einer Arbeitsrichtung gewordenen — Ergebnissen geführt. Auch für andere Disziplinen haben diese Untersuchungen grundsätzliche Bedeutung gewonnen, so auch für die Pharmakologie, für die gerade die quantitative Analyse der physiologischen Reaktionen einen besonderen Zugang zu ihrem eigentlichen Problem der Analyse der Wirkung von Arzneimitteln eröffnet hat. Im allgemeinen ist es allerdings in vielen Fällen heute noch nicht möglich, die pharmakologische Wirkung auf die Reaktionsteilnehmer physiologischer Reaktionen zurückzuführen. In der weitaus grösseren Zahl der Fälle ist die Beteiligung des zugesetzten Pharmakons am ausgelösten Prozess nicht bekannt, sodass sich die pharmakologische Feststellung sehr häufig zunächst damit begnügen muss, aus der quantitativen Ermittlung des durch zugesetzte Pharmaka ausgelösten Reaktionsverlaufes zu einer praeliminären Charakterisierung des zugrundeliegenden Vorganges zu kommen. Besonders die Beziehung zwischen der gegebenen Dosis und dem eintretenden Effekt ist Gegenstand der Analyse des Vorganges geworden. Die Forschungen von LOEWE (1928), CLARK (1933, 1937) und GADDUM (1937) haben vor allem allgemeingültige Folgerungen an der Bewertung derartiger Befunde entwickelt. In Parallele zur mathematischen Behandlung chemischer und physikalisch-chemischer Reaktionen war es naheliegend, die gleichen Prinzipien auch auf die Reaktionen von Pharmaka anzuwenden. CLARK hat um die Behandlung biologischer Daten in dieser Richtung die grössten Verdienste. Es lässt sich aber für diese Art der Analyse die Schwierigkeit nicht eliminieren, inwieweit die Dosiswirkungsbeziehung allein oder auch nur im wesentlichen durch die Reaktion des Pharmakons mit dem spezifischen Rezeptor bedingt ist, da die Beteiligung des Pharmakons an einem bestimmten Vorgange, die Reaktion desselben mit einem bestimmten Reaktionsobjekt in der Zelle oder auch ein Reaktionsprodukt dieses Vorganges im allgemeinen noch nicht exakt festgestellt werden kann.

Es soll in dieser Mitteilung nicht zu den sich hier ergebenden Problemen allgemein Stellung genommen werden, sondern nur eine Frage aus diesem Zusammenhang behandelt werden. Ein besonders wichtiges, vielleicht das wesentlichste Problem der

Literatur S. 154/155.

Pharmakologie ist die Erforschung der Ursache der Spezifität pharmakologischer Wirkungen, da bestimmte differenzierte Wirkungen eben nur dadurch möglich werden, dass eine Substanz mit einer wesentlich niedrigeren Konzentration an einem bevorzugten Reaktionsort zu wirken vermag. Die zu behandelnde Frage wäre so zu umreißen: Lassen sich quantitative Beziehungen des Reaktionsverhaltens eines biologischen Objektes auffinden, welche mit der Spezifität der Wirkung in einem direkten Zusammenhang stehen, und welche Befunde lassen Schlussfolgerungen auf die Art der Reaktion des spezifischen Reaktionssystems des biologischen Objektes zu?

Im allgemeinen liegen nicht genügend Untersuchungen vor, welche das Reaktionsverhalten von Substanzen mit hoher Spezifität und anderen Angehörigen der gleichen Gruppe mit wesentlich geringerer Spezifität unter gleichen Bedingungen feststellen. Ferner werden häufig Befunde an verschiedenen Objekten untereinander verglichen. Dies liegt zum Teil in der Natur der Objekte, weil nur in Ausnahmefällen Reaktionen verschiedenen pharmakologischen Charakters in gleicher Weise am gleichen Objekt untersucht werden können. Alle diese Momente bieten Unsicherheiten für die Beurteilung. In den letzten Jahren wurde in unseren Laboratorien eine interessante Gruppe pharmakologischer Körper bearbeitet, welche für die Untersuchung der genannten Fragen gewisse Vorteile bietet, die Gruppe der aromatischen Imidazolinderivate. Diese chemische Struktur hat die besondere Eigenschaft, dass durch entsprechende chemische Abwandlung in dieser Gruppe Stoffe mit verschiedenartigsten Wirkungen sehr hoher Spezifität entwickelt werden können. Es finden sich in ihr neben Sympathikomimetika Sympathikolytika, neben Antihistaminen histaminergische Stoffe, ausserdem Parasympathikolytika und Parasympathikomimetika und andere Stoffe hoher Spezifität. Es muss somit in dieser Struktur eine eigenartige potentielle Möglichkeit zur Reaktion mit den verschiedenen Wirkorten des biologischen Substrates enthalten sein, da eine Gruppe von chemischen Verbindungen vorliegt, die bei prinzipiell gleichartiger Grundstruktur sehr viele verschiedenartige Wirkungsqualitäten aufweist (MEIER, 1947). Es können somit Dosiswirkungskurven von Stoffen gleichartiger chemischer Struktur mit verschiedenem Spezifitätsgrad und verschiedenartigem Wirkungscharakter mit einander verglichen werden.

Die erste zu behandelnde Frage ist die: Bestehen zwischen der Dosiswirkungsbeziehung und der Spezifität der Wirkung Beziehungen allgemeineren Charakters? In der Literatur werden eine Reihe von Angaben über diese Möglichkeit gegeben und zum Teil ziemlich weitgehende Aussagen über die Bedeutung bestimmter Verlaufsformen der Dosiswirkungskurve für bestimmte Wirkstoffgruppen in Anspruch genommen (STORM VAN LEEUWEN, 1919, CLARK, 1937).

Auf Grund unserer Untersuchungen, in denen verschiedenartigste Stoffe in dieser Hinsicht untersucht wurden, geht nicht hervor, dass sich in Veränderungen der Dosiswirkungskurven Gesetzmässigkeiten finden, welche direkt mit der Spezifität der Wirkung in Zusammenhang stehen. Man erkennt in Abbildung 1 und 2, dass sich an der isolierten Samenblase des Meerschweinchens und an der isoliert durchströmten Hinterextremität des Kaninchens die Dosiswirkungskurven verschiedener Wirkstoffe und von verschiedener oder gleicher chemischer Struktur formal weitgehend ähnlich verhalten.

Die Dosiswirkungsbeziehungen des Otrivins an der Meerschweinchen-Samenblase und am Meerschweinchen-Dünndarm sind formal ebenfalls praktisch identisch, trotzdem Otrivin an der Samenblase etwa die gleiche oder eher ausgesprochenere Wirkungs-

Abb. 1. Isolierte Meerschweinchen-Samenblase. Dosiswirkungskurven von Adrenalin, Otrivin, Acetylcholin und Histamin. Abszisse: Konzentrationen (logarithmisch).

Ordinate: Hubhöhe in Prozent (numerisch) (WIRSING, 1949).

- Adrenalin
- - -○- Otrivin
- Acetylcholin
- - -●- Histamin

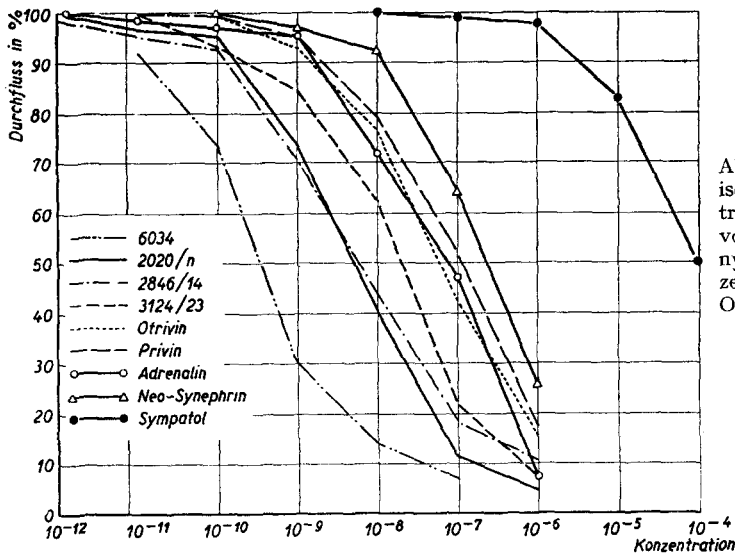
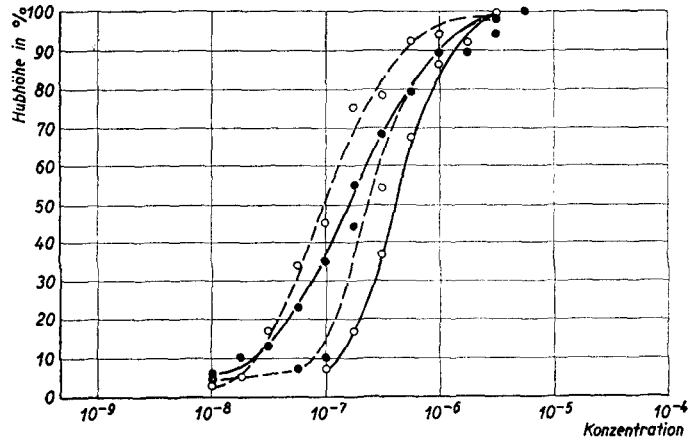
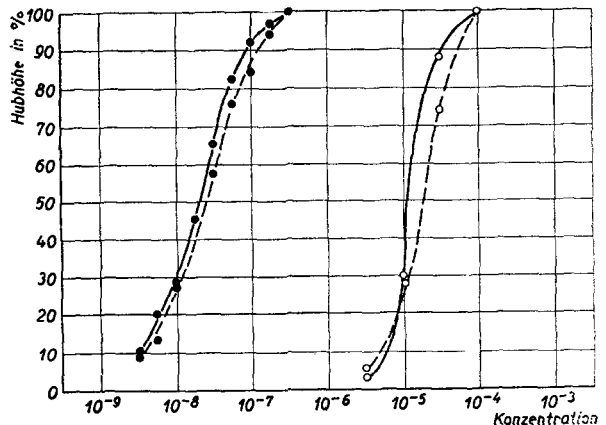


Abb. 2. Gefäßdurchfluss der isolierten Kaninchenhinterextremität. Dosiswirkungskurven von 6 Imidazolen und 3 Phenyläthylaminen. Abszisse: Konzentrationen (logarithmisch). Ordinate: Durchfluss in Prozent (numerisch) (MEIER UND PELLMONT, 1947).

Abb. 3. Isolierter Meerschweinchen-Dünndarm. Dosiswirkungskurven von Histamin, Acetylcholin, Otrivin und Prisco. Abszisse: Konzentrationen (logarithmisch). Ordinate: Hubhöhe in Prozent (numerisch).

- Histamin
- Acetylcholin
- Otrivin
- Prisco



stärke besitzt als Acetylcholin oder Histamin, während es am Dünndarm rund 500 mal schwächer wirksam ist (Abb. 3).

Naturgemäss bleibt ein wichtiges Moment bei diesen Untersuchungen verborgen: Die Konzentration der Wirkstoffe an den Reaktionsorten. Es kann wohl ausgeschlossen werden, dass nicht genügend starke Konzentrationen an die Reaktionsorte der Zelle gelangen. Da im allgemeinen diese Stoffe für eine andere Reaktion eine hohe Spezifität besitzen und diese ohne weiteres ausgelöst werden kann, ist es nicht wahrscheinlich, dass ein wesentlich kleinerer Prozentsatz des zugesetzten Stoffes in die Zelle hineingelangt. Immerhin ist diese Möglichkeit nicht vollständig auszuschliessen. Vollständig unbekannt ist aber, in welchem Umfange sich der Stoff innerhalb der Zelle zwischen spezifischen und unspezifischen Reaktionsorten verteilt. Wenn man annimmt, dass in einem physikalisch-chemischen Ablauf der Reaktion zwischen den spezifischen und unspezifischen Reaktionsorten der Zelle kein wesentlicher Unterschied besteht und die Spezifität der Wirkung ausschliesslich auf einer Verteilung zwischen diesen verschiedenen Reaktionsorten beruht, ist es durchaus möglich, dass nur diese Unterschiede der Verteilung die Ursache des Spezifitätsgrades darstellen. Es muss somit auf Grund dieser Untersuchungen geschlossen werden, dass zwischen der Spezifität oder dem spezifischen Charakter einer Wirkung und der Dosiswirkungsbeziehung kein direkter Zusammenhang besteht. Wir glauben deshalb, in der Interpretation solcher Dosiswirkungsbeziehungen auf Grund unserer heutigen Kenntnisse den Erklärungsversuchen von GADDUM (1926, 1937) folgen zu können, der mit SHACKELL (1925) und FROMHERZ (1926) annimmt, dass Konzentrationswirkungskurven lediglich die Wirkung eines Giftes an einer Zellpopulation zum Ausdruck bringen, d.h. die durch eine bestimmte Dosis hervorgerufene Wirkung wäre eine Resultante der Wirkung einzelner aktiver Elemente, die gegenüber einem einwirkenden Agens verschieden empfindlich sind, wobei unter den aktiven Elementen ganze Zellen oder nur Teile solcher, wie Rezeptoren, angenommen werden könnten.

Eine besonders viel gebrauchte Art der Charakterisierung pharmakologischer Reaktionen ist in den letzten Jahren die Untersuchung von antagonistischen Wirkungen geworden. "Antagonisten" besitzen im allgemeinen keine Eigenwirkung auf das Substrat, vermögen aber die durch einen bestimmten Agonisten hervorgerufene Reaktion eines Substrates in spezifischer Weise zu verhindern. Es besteht somit die Möglichkeit, dass bei diesen Stoffen eine besonders günstige Situation gegeben ist, um das quantitative Reaktionsverhalten von pharmakologischen Mechanismen zu untersuchen. Es wurden im wesentlichen die gleichen Untersuchungen wie für die eingangs besprochenen Agonisten ausgeführt. Es soll verzichtet werden, auf die Befunde der Literatur im einzelnen einzugehen. Für diese Gruppe sind die Imidazolinderivate besonders geeignet, weil sich — wie eingangs erwähnt — ausser primär wirkenden Stoffen wie Sympathikomimetika, histaminergische Stoffe, auch antagonistische Stoffe hoher Spezifität in dieser chemischen Gruppe finden. Es ergibt sich, dass antagonistisch wirkende Stoffe, welche einer im wesentlichen gleichen Grundstruktur der aromatischen Imidazoline zugehören, aber von sehr verschieden hohem Spezifitätsgrad sind, im wesentlichen einen gleichartigen Verlauf der Dosiswirkungskurve zeigen. Weiterhin ist festzustellen, dass dieses nicht nur der Fall ist bei *einem* spezifischen Vorgang, wie z.B. dem Antagonismus der Sympathikolytika gegenüber den Sympathikomimetika, sondern dass auch bei den übrigen Reaktionen hoher Spezifität wie dem Antagonismus gegen Histamin oder dem Antagonismus gegen Acetylcholin ein weitgehend uniformes Verhalten der Dosiswirkungsbeziehung von antagonistisch wirkender Stoffe vorliegt. Eine Sonderstellung scheint

unter den bisher untersuchten antagonistischen Reaktionen am Meerschweinchen-Dünndarm lediglich dem Antagonistenpaar Acetylcholin-Adrenalin zuzukommen (BEIN, 1947), wobei die Frage nach der Ursache dieser Verschiedenheit heute noch offen gelassen werden muss. Möglicherweise könnte dieses unterschiedliche Verhalten dadurch bedingt sein, dass es sich bei dieser Stoffkombination um einen "funktionellen Antagonismus" handeln würde.

Da nicht nur eine Spezifitätshöhe der Wirkung im Vergleich verschiedener chemischer Stoffe, sondern auch eine verschieden hohe Spezifität der Wirkung gegenüber einer gegebenen Skala von verschiedenen Reaktionsobjekten besteht, sind auch die Dosiswirkungsbeziehungen an verschiedenen Objekten zu untersuchen. Es sind, wie bereits erwähnt, nun nicht sehr viele Objekte vorhanden, an denen derartige Untersuchungen für alle möglichen Fälle durchgeführt werden können. Immerhin haben wir eine Reihe von Beispielen aus diesen bereits besprochenen Stoffgruppen in der Weise untersucht, dass sowohl die Dosiswirkungskurve von agonistischen und antagonistischen Wirkungen sowohl an der Samenblase (Abb. 4) wie dem isolierten Dünndarm des Meerschweinchens (Abb. 5 und 6) und zum Teil auch am Froschherzen und einzelnen anderen Objekten aufgestellt wurden. Das Untersuchungsmaterial, welches in dieser Hinsicht vorliegt, ist nicht so vollständig wie es wünschenswert wäre. Es ergibt sich, dass sowohl bei der Verwendung von Agonisten verschiedener chemischer Struktur als auch verschiedener Wirkungsrichtung Dosiswirkungskurven erhalten werden können, die für das eine Objekt einen etwas anderen Wirkungstypus besitzen wie für ein anderes. Im allgemeinen sind die Dosiswirkungskurven nicht bedingt durch den verschiedenen Spezifitätsgrad der Wirkung an diesen verschiedenen Objekten, sondern die Dosiswirkungskurven an einem Objekt pflegen im allgemeinen einem bestimmten Typus zu folgen, während sie an einem anderen Objekt einen anderen Typus besitzen. Aus Abb. 1 geht hervor, dass beim Meerschweinchen die isolierte Samenblase — ähnlich dem isolierten Uterus (FROMHERZ, 1926) und im Gegensatz zum isolierten Dünndarm (Abb. 3) — die Tendenz zeigt, bei verschiedenen Konzentrationen von unterschiedlich wirksamen Stoffen bald ein Maximum der Antwort zu erreichen, wenn auch an der Samenblase wahrscheinlich besser als beim Uterus in dieser Hinsicht noch eine gewisse Differenzierung zwischen einzelnen Pharmaka durchgeführt werden kann. Auch die absolute Wirkungsstärke von antagonistisch wirkenden Stoffen kann an verschiedenen Objekten stark wechseln, so braucht es z.B. am isolierten Meerschweinchen-Dünndarm etwa fünfmal mehr Antistin, um eine gegebene Histaminkontraktur zu unterdrücken, während an der isolierten Meerschweinchen-Samenblase dieses Verhältnis gerade umgekehrt ist. Es scheint somit, dass nicht die Spezifität der Wirkung, sondern eine Eigentümlichkeit des Substrates im Verhältnis zur untersuchten Stoffgruppe eine unterschiedliche Dosiswirkungsbeziehung bedingt. Ganz ähnlich, jedenfalls durchaus nicht grundsätzlich anders liegen die Verhältnisse für die antagonistischen Reaktionen.

Die Feststellung der Dosiswirkungsbeziehung antagonistischer Reaktionen bietet noch eine besondere Möglichkeit für die quantitative Feststellung des Reaktionsverhaltens, die bisher von verschiedenen Seiten benutzt wurde. Es kann festgestellt werden, ob bei Steigerung der Konzentration des Agonisten auch eine relativ gleichstarke Steigerung des Antagonisten zu erfolgen hat, woraus geschlossen werden könnte, dass zwischen der Affinität des Agonisten und des Antagonisten unabhängig von der Konzentration des Agonisten die gleiche Reaktionsbereitschaft besteht. Auch ein derartiges Verhalten könnte naturgemäss Anhaltspunkte für die Spezifität einer Reaktion geben.

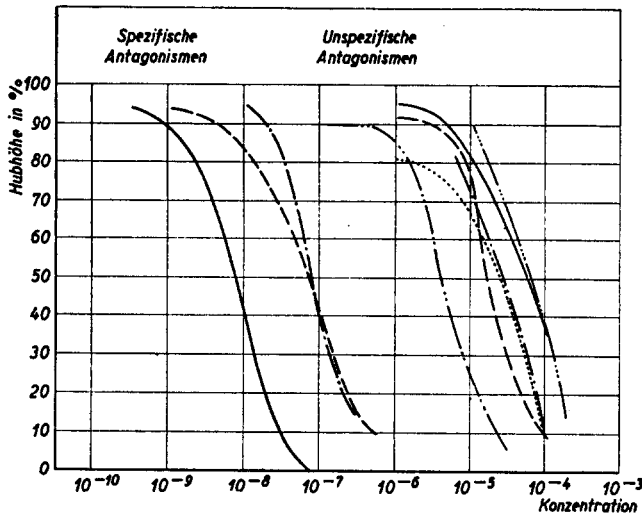


Abb. 4. Isolierte Meerschweinchen-Samenblase. Dosiswirkungskurven verschiedener Stoffkombinationen. Abszisse: Konzentrationen der Antagonisten (logarithmisch). Ordinate: Hubhöhe in Prozent (numerisch) (WIRSING, 1949).

Spezifische Antagonisten:

- Atropin/Acetylcholin
- - - Antistin/Histamin
- · - · - 7337n/Adrenalin

Unspezifische Antagonisten:

- Priscol/Adrenalin
- - - Atropin/Adrenalin
- · - · - Antistin/Adrenalin
- · - · - Atropin/Histamin
- · · · · 7337 n/Histamin
- · - · - Antistin/Acetylcholin

Abb. 5. Isolierter Meerschweinchen-Dünndarm. Dosiswirkungskurven verschiedener Histamin-Antagonisten bei einer gegebenen Histaminkonzentration von 10^{-7} .

Abszisse: Konzentrationen der Antagonisten (logarithmisch)
Ordinate: Hubhöhe in Prozent (numerisch) (MEIER, 1947)

- · - · - Atropin
- · · · · 7337;
- - - Antistin
- Adrenalin
- - - 2020/n

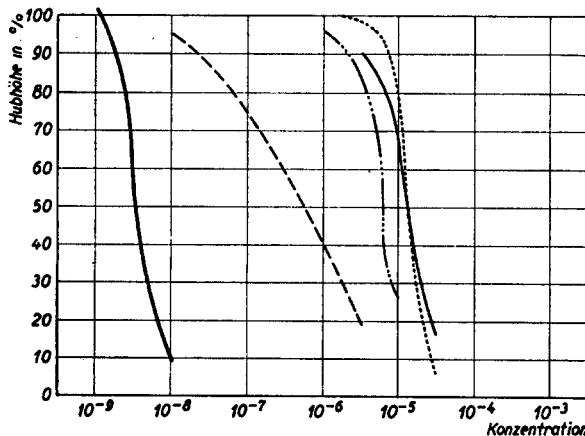
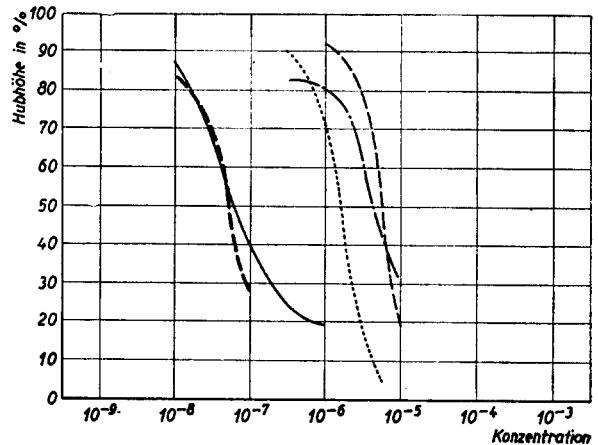


Abb. 6. Isolierter Meerschweinchen-Dünndarm. Dosiswirkungskurven verschiedener Acetylcholin-Antagonisten bei einer gegebenen Acetylcholkonzentration von 10^{-7} . Abszisse: Konzentrationen der Antagonisten (logarithmisch). Ordinate: Hubhöhe in Prozent (numerisch) (MEIER, 1947).

- Atropin
- · - · - Antistin
- - - Adrenalin
- · · · · 7337
- 2020/n.

Bereits früheren Untersuchern ist es aufgefallen, dass besonders mit relativ geringen Dosen eines Agonisten oder eines Antagonisten eine solche Gesetzmässigkeit dieser Relation nicht beobachtet werden kann. So muss, um nur ein Beispiel zu erwähnen, am isolierten Kaninchendarm bei einer Erhöhung der Pilocarpinkonzentration die für einen gleichen Effekt notwendige Atropindosis um nur wenig mehr erhöht werden, (MAGNUS, 1908), während umgekehrt am isolierten, elektrisch gereizten Ventrikelstreifen des Frosches in einem niedrigen Dosenbereich verhältnismässig mehr Atropin als Acetylcholin für einen konstanten Effekt gegeben werden muss (CLARK, 1926). In eigenen Versuchen, in welchen wir am isolierten Meerschweinchen-Dünndarm sowohl die Konzentration von Agonisten, Histamin und Acetylcholin, als auch diejenige von Antagonisten, Pyribenzamin, Neo-Antergan und Antistin, resp. Atropin und Trasentin steigerten, ergab sich ebenfalls ein inkonstantes Verhältnis. Merkwürdigerweise scheint hier unter den gewählten Versuchsbedingungen (Einwirkungsdauer der Antagonisten jeweils 2 Minuten) bei hochwirksamen Antagonisten (Pyribenzamin, Neo-Antergan, Atropin) eine relativ kleinere Dosissteigerung notwendig zu sein als bei etwas weniger wirksamen (Antistin, Trasentin). Auf der anderen Seite muss bei den unspezifischen antagonistischen Reaktionen Neo-Antergan-Acetylcholin und Pyribenzamin-Acetylcholin bei 10-facher Steigerung der Acetylcholinkonzentration die Konzentration der Antagonisten für einen gleichen Effekt ebenfalls nur um wenig mehr erhöht werden.

Wenn auch bei gleichzeitiger Steigerung sowohl einer Agonisten- wie auch einer Antagonistenkonzentration das gegenseitige Mengenverhältnis, das auch beim gleichen Antagonistenpaar für verschiedene Objekte variiert, durch eine mathematische Beziehung ausgedrückt werden kann (CLARK, 1926, 1937; GADDUM, 1937), so bleibt doch die Schwierigkeit der gedanklichen Vorstellung. GUZMAN BARRON und Mitarbeiter (1948) haben kürzlich gezeigt, dass in einer Zelle zwei verschiedenartige Sulfhydrylgruppen angenommen werden können, die mit SH-Gruppen blockierenden Giften je nach deren Konzentration reagieren. Entsprechend dieser Vorstellung könnten zwei oder mehrere Rezeptorengruppen angenommen werden, die sich gegenüber einem Agonisten wie auch gegenüber einer antagonistisch wirkenden Substanz verschieden empfindlich verhalten. Das gegenseitige Mengenverhältnis Agonist/Antagonist bei jeweils steigenden Konzentrationen würde dann aus einer Resultante der Wirkung an den verschiedenen Rezeptorengruppen stammen.

Es scheint somit, so interessant diese Untersuchungen sind, und so interessant sie für die Feststellung der relativen Affinität zu gewissen Reaktionsorten der Zelle sind, dass sie offenbar die Spezifitätshöhe der pharmakologischen Wirkung nicht direkt begründen können, wobei naturgemäss wieder als eine Vermutung nahegelegt wird, dass tatsächlich die Dosiswirkungskurve nicht nur ein Ausdruck der spezifischen, sondern auch unspezifischer Reaktionsorte der Zelle sein mag.

Wenn auch mit der Feststellung der spezifischen Hemmbarkeit eines oder verschiedener Agonisten durch einen Antagonisten ein gemeinsamer Angriffspunkt postuliert werden kann, so braucht nun der Wirkungsablauf der verschiedenen Agonisten noch nicht gleich zu sein, da einerseits eine antagonistisch wirkende Substanz eine Reaktionskette, von welcher wir meist nur die Endreaktion beobachten, an jeweils verschiedenen Stellen unterbrechen kann, oder weil andererseits die Reaktionskette von einem primären Ausgangspunkt an verschieden verläuft.

Ein weiteres Vorgehen besteht in der Feststellung der Zeitwirkungskurve, die im Prinzip wohl der Erreichung der Einstellung eines Reaktionsgleichgewichtes zwischen

dem der Lösung zugesetzten Wirkstoff und den Reaktionsorten der Zelle angesehen werden kann. Dass bei dieser Untersuchung die Permeabilitätsfrage eine wesentliche Bedeutung besitzt, ist ohne weiteres auf der Hand liegend, und es muss jedenfalls diese Möglichkeit bevor ein Urteil über die Reaktion mit spezifischem Ort in der Zelle hier in Anspruch genommen wird, im Auge behalten werden. Immerhin kann aber auch eine solch "unspezifische" Reaktion wie die Veränderung der Permeabilität ebenfalls ein für einen Wirkstoff bis zu einem gewissen Grade charakteristisches Verhalten darstellen. Als besonders entscheidend müssen wieder diejenigen Untersuchungen angesehen werden, bei denen die Zeitwirkungskurve von Imidazolinvertretern gleicher chemischer Grundstruktur aber verschiedener Wirkungsspezifität angesehen werden. Es wäre an und für sich möglich, dass bei diesen die Eintrittszeiten verschieden sind, weil naturgemäß bei Stoffen verschieden hoher Spezifität die Aussenkonzentrationen verschiedenartig sind, je nach der Wirkungshöhe des untersuchten Stoffes. Wenn auch gewisse Unterschiede bei Stoffen verschiedener chemischer Struktur hinsichtlich des Eintrittes

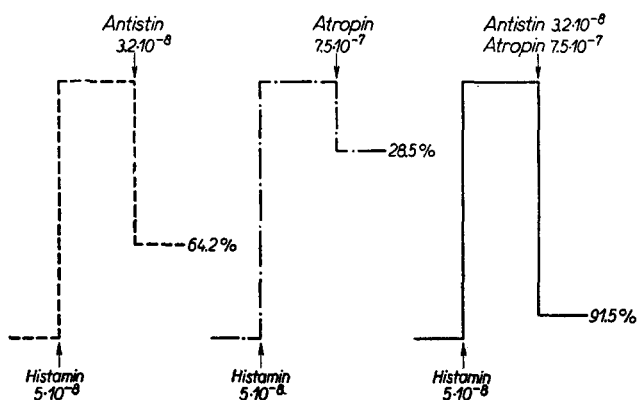


Abb. 7. Isolierter Meerschweinchen-Dünndarm. Einfache Addition der Wirkung von zwei verschiedenen antagonistisch wirkenden Stoffen (Mittelwerte aus 5 Versuchen).

des Reaktionsgleichgewichtes vorhanden sind, muss man doch sagen, dass bei den Imidazolinderivaten mit sehr unterschiedlicher Spezifität der Wirkung keine typischen Unterschiede zu beobachten sind, die dafür sprechen, dass die Geschwindigkeit der Reaktion mit den für die Wirkung verantwortlichen Reaktionsorten der Zelle in einem direkten Zusammenhang mit der Spezifitätshöhe der Wirkung steht.

Es bleiben, darauf muss hingewiesen werden, gewisse Unterschiede sowohl der Dosiswirkungskurven wie der Zeitwirkungskurven bestehen. Die Abweichungen dieser Befunde liegen aber relativ so nahe in der Fehlerbreite der Untersuchungsmethoden, dass es verfrüht erscheint, diese Abweichungen zum Gegenstand allgemeiner Schlussfolgerungen zu machen. Sie bedürfen sicher weiterer Aufmerksamkeit und es scheint möglich, dass ihnen für die Beurteilung des spezifischen Reaktionsverhaltens noch eine grössere Bedeutung zukommen wird.

Da am isolierten Kaninchenuterus die volle Hemmwirkung z.B. des Ergotamins gegenüber Adrenalin erst nach Stunden eintritt (GADDUM, 1926), am Kaninchendarm jedoch schon nach Minuten (ROTHLIN, 1929), so könnte es auch sein, dass eine solche Zeitmessung nicht einen Vorgang erfasst, der sich an den Rezeptoren selbst abspielt, sondern nur ein mehr oder weniger rasches Durchwandern durch das Gewebe zu den

aktiven Gruppen (GADDUM, 1937). Es ist jedoch mit dieser Annahme schwer zu vereinbaren, warum das Adrenalin, dessen Wirkungseintritt, d.h. dessen Verbindung mit seinen aktiven Rezeptoren, innerhalb von wenigen Sekunden erfolgt, am isolierten Meerschweinchen-Dünndarm seine maximale antagonistische Wirkung gegenüber Acetylcholin auch nach 10 Minuten noch nicht erreicht hat (VEST), wenn nicht angenommen wird, dass durch eine antagonistisch wirkende Substanz nicht nur "Rezeptoren blockiert", sondern möglicherweise auch gleichzeitig andere Prozesse wie z.B. die Permeabilität oder Stoffwechselvorgänge und anderes mehr, verändert werden müssten. Dass in diesem Zusammenhang auch der Frage der Haftfestigkeit eine Bedeutung zukommt, braucht wohl nicht näher ausgeführt zu werden.

Hinsichtlich der eingangs gestellten Frage des Zusammenhanges quantitativer Reaktionsverhältnisse mit der Spezifitätshöhe pharmakologischer Reaktionen muss somit gesagt werden, dass die bisher von uns durchgeführten Untersuchungen keinen Anhaltspunkt dafür geben, dass dieser quantitative Reaktionsverlauf in irgendeiner Weise zur Erklärung der Spezifitätshöhe herangezogen werden kann. An dem Substrat, an dem sich die spezifischen Reaktionen abspielen, können sich die spezifischen und unspezifischen Reaktionen an sich nur dadurch unterscheiden, dass in der Verteilung innerhalb verschiedenartiger Reaktionsorte in der Zelle die spezifischen Wirkstoffe bevorzugt die spezifischen Reaktionsorte erreichen, auch wenn in der Aussenflüssigkeit und vielleicht auch in der Zelle und an unspezifischen Reaktionsorten eine höhere Konzentration der letzteren vorhanden ist. Es wird bei dieser Sachlage naturgemäss schwierig, hinsichtlich der spezifischen Reaktion allgemein verbindliche Schlussfolgerungen zu ziehen, da auch angenommen werden kann, dass bei einem wesentlichen Teil der Reaktion mit unspezifischen Reaktionsorten der Zelle das gesamte Verhalten der Dosiswirkungsbeziehung durch die unspezifische Reaktion mitbedingt sein kann. Es ist besonders wichtig zu entscheiden, ob tatsächlich alle die ausgelösten Reaktionen eine Wirkung am gleichen Reaktionsort hervorrufen, oder ob nicht noch andere indirekte Wirkungsmöglichkeiten vorhanden sein können, welche den Eindruck einer Wirkung am gleichen Reaktionsort besitzen, trotzdem sie eigentlich nicht als "spezifischer" Antagonismus im eigentlichen Sinne aufzufassen sind. Für die Entscheidung dieser Frage ist es von ausschlaggebender Bedeutung, die Separation der spezifischen Reaktionen nachzuweisen. Das hier meistens angewandte Verfahren, welches in einfacher Weise einen solchen "Spezifitätsgrad" der Wirkung beweist, ist dasjenige, dass die Wirkung eines Stoffes an einem bestimmten Reaktionssystem z.B. am histaminergischen System, untersucht wird, während die Reaktion des parasympathischen Systems durch Atropin ausgeschaltet wird. Auch dann, wenn an diesem System keinerlei Wirkung durch eine gegebene Dosis Acetylcholin mehr ausgelöst wird, kann mit einem anderen Stimulans z.B. Histamin, die entsprechende Reaktion in gleicher Weise ausgelöst werden. Dieses spricht selbstverständlich ohne weiteres dafür, dass eine Differenziertheit der Substrate vorhanden ist. Unterlagen hinsichtlich der Dosiswirkungsbeziehung verschiedenartiger Stoffe mit verschiedenartiger Spezifität unter derartigen Bedingungen sind allerdings nicht vorhanden. Eine weitere Möglichkeit besteht in der Verwendung der Addition verschiedenartiger spezifischer Effekte. Ein hierfür zweckmässiges Verfahren ist die Auslösung von je 50% des Maximaleffektes durch je einen Agonisten, z.B. Histamin oder Acetylcholin am Meerschweinchendarm. Bereits die additive Wirkung von derartigen Dosen zeigt, dass eine besondere Differenzierung zwischen dem Reaktionsort und dem Kontraktionssubstrat vorhanden sein muss, der bewirkt, dass der

Effekt verschiedenartiger Stimulantien eine einfache Summation des Einzeleffektes am Erfolgsorgan ergibt. Diese Feststellung bietet gewisse Schwierigkeiten für die Erklärung mancher antagonistischer Wirkungen, bietet aber auch die Möglichkeit, den hohen Spezifitätsgrad antagonistischer Wirkungen nachzuweisen. Bringt man z.B. einen isolierten Darm mit Dosen, welche jeweils eine 50%ige Kontraktion der maximalen Histamin- und Acetylcholin-Kontraktur bewirken, zur Kontraktion, so tritt eine 100%ige Kontraktur, wie bereits eben besprochen wurde, ein. Wendet man nun diejenigen Konzentrationen der Antagonisten, z.B. Atropin und Antistin, an, welche gerade 50% der Wirkung zum Verschwinden bringen, so tritt auch in diesem Falle nur eine Aufhebung des durch den entsprechenden Agonisten hervorgerufenen Effektes auf, was wiederum beweist, dass eine Separation der Angriffspunkte sowohl der agonistischen als auch der antagonistischen Wirkung vorhanden ist. Diese Befunde sprechen wohl dafür, dass ein Verdrängungsvorgang für die antagonistische Reaktion von Bedeutung ist. Wenn nun eine Separation der Angriffspunkte der spezifischen Agonisten vorhanden ist, sowohl untereinander als auch hinsichtlich des von ihnen bewirkten Substrates, so lassen sich doch aus diesen Befunden keine weiteren Argumente für die Struktur des spezifischen Substrates erhalten.

Es gibt aber noch eine Möglichkeit, welche vielleicht etwas weiteren Aufschluss über die Separation der Wirkorte ergeben kann. Es sind Stoffe bekannt geworden, welche im gleichen Molekül zwei spezifische Wirkungen besitzen, z.B. sympathikolytische und histaminolytische Wirksamkeit, atropinartige und histaminolytische und so fort. Nur ausnahmsweise gelingt es, Stoffe zu erhalten, bei denen die Wirkungshöhe dieser beiden Wirkungsqualitäten von absolut gleicher Stärke vorhanden ist. Es lässt sich nun mit Hilfe dieser Stoffe folgende Frage beantworten. Bewirkt ein derartiger Stoff wie z.B. Vertreter der Tetrahydrofluoranthene eine antagonistische Reaktion z.B. gegenüber Histamin und Acetylcholin, so fragt es sich, ob bei jeweils 50%iger Kontraktion durch Histamin und 50%iger Kontraktion durch Acetylcholin eine Konzentration des Stoffes gebraucht wird, welche die 100%ige Lyse der Acetylcholin- oder der Histaminkontraktur hervorruft, oder ob für die Aufhebung dieses Effektes eine Konzentration genügt, welche 50% antagonistisch beeinflusst. Es stellt sich bei der Untersuchung dieser Frage heraus, dass in der Tat für die Aufhebung einer summierten Kontraktion aus 50% Histamin- und 50% Acetylcholinkontraktur nicht diejenige Konzentration gebraucht wird, welche die Maximalkontraktion mit Histamin, bzw. Acetylcholin löst, sondern dass nur diejenige Konzentration des Stoffes nötig ist, welche eine jeweils 50%ige Wirkung aufzuheben imstande ist. Für dieses eigenartige Verhalten könnten vor allem zwei verschiedene Möglichkeiten in Anspruch genommen werden, nämlich dass die vorhandene Menge des antagonistisch wirkenden Stoffes, trotzdem er nur mit 50% des Histaminreaktionssubstrates antagonistisch reagiert, auch gleichzeitig mit 50% des Acetylcholinsubstrates reagiert, wobei diese beiden Substrate als separiert von gleicher Empfindlichkeit gedacht sind. Die zweite Möglichkeit wäre diejenige, dass das gleiche Molekül des antagonistisch wirkenden Stoffes gleichzeitig mit dem Acetylcholin- als auch mit dem Histaminrezeptor reagiert. Wäre dies der Fall, so würde daraus zu schließen sein, dass strukturellchemisch die Angriffsorte des Histamins und Acetylcholins räumlich so nahe beieinander gelagert sind, dass ein Molekül des Antagonisten beide gleichzeitig beeinflussen kann. Es lässt sich zwischen diesen beiden Möglichkeiten vorläufig nicht entscheiden; es sind weitere Untersuchungen in dieser Richtung im Gange und es ist nicht vollständig ausgeschlossen dass sich Argumente für die letztere Möglichkeit

werden beibringen lassen. Der Nachweis der funktionellen Separation der Rezeptionsorte der Zelle für die spezifische Reaktion gibt die Möglichkeit, eine Reihe von Eigenschaften dieses Reaktionssubstrates auf Grund der eingangs besprochenen Untersuchungen aufzustellen: Das Reaktionssubstrat muss in der Lage sein, mit hoher Spezifität mit Stoffen verschiedenartiger chemischer Grundstruktur so zu reagieren, dass ihnen der gleiche Wirkungscharakter zukommt. Das Substrat muss mit Stoffen grundsätzlich gleichartiger chemischer Struktur so reagieren können, dass nur einzelne, die in bestimmter Weise substituiert sind, die höchste Spezifität besitzen, und die Reaktionsorte verschiedenartigen Wirkungscharakters sind imstande, Stoffen gleichartiger chemischer Grundstruktur, die sich nur durch bestimmte Substituenten voneinander unterscheiden, die spezifische Reaktion zu erlauben. Zum Teil lassen sich diese Eigentümlichkeiten des Reaktionssubstrates durch die Wirkung der Agonisten finden, zum Teil haben sie nur für die Wirkung von Antagonisten Geltung, weil nur mit Hilfe dieser das entsprechende Verhalten bisher nachgewiesen werden konnte. Die Organisation des empfindlichen Substrates ist nicht dadurch gekennzeichnet, dass quantitative Einstellungen des Reaktionsgleichgewichtes die Ursache der unterschiedlichen Spezifität der Wirkung sind. Ebenso ist für die Spezifität der Reaktion nicht die relative Empfindlichkeit gegenüber Agonisten oder Antagonisten direkt verantwortlich. Diese verschiedenen Eigentümlichkeiten des Reaktionssubstrates und damit auch die Eigenschaften, welche für die Spezifität der pharmakologischen Wirkung verantwortlich sind, lassen sich am einfachsten so erklären, dass für die Spezifität der Wirkung eine bestimmte chemische oder physikalische Struktur des Substrates verantwortlich ist. Da dieses Substrat ganz bestimmte eigentümliche Eigenschaften besitzen muss, kann nur dann eine Reaktion an einem Substrat als Erklärung oder als Analogon dieses Reaktionsverhaltens der Zelle in Anspruch genommen werden, wenn dieses Substrat de facto sämtliche Eigenschaften besitzt, welche im vorstehenden auf Grund der quantitativen Reaktionsverhältnisse festgestellt wurden. Wenn somit diese Untersuchung nicht die Frage der Zurückführung der Wirkungsspezifität auf allgemeine physikalische oder chemische Gesetzmässigkeiten behandelte, so kann die quantitative Analyse derartiger Reaktionsgleichgewichte doch dazu beitragen, einfachere Modelle als identisch oder nicht identisch mit dem Substrate der pharmakologischen Wirkung zu bezeichnen oder nicht. Dieses dürfte wohl einer der Wege sein, auf dem versucht werden kann, die Komplexität des pharmakologischen Reaktionsverhaltens in seine einzelnen Elemente aufzulösen.

LITERATUR

- H. J. BEIN, *Helv. Physiol. et Pharmacol. Acta*, 5 (1947) 190.
 A. J. CLARK, *J. Physiol.*, 61 (1926) 547; *The mode of action of drugs on cells*, Arnold, London (1933); *Hdb. exp. Pharmacol.*, 4. Erg. Bd. Springer, Berlin (1937).
 K. FROMHERZ, *Arch. expit. Path. u. Pharmacol.*, 113 (1926) 113.
 J. H. GADDUM, *J. Physiol.*, 61 (1926) 141; *J. Physiol.*, 89 (1937) 7P; *Proc. Roy. Soc. London*, B 121 (1937) 598.
 E. S. GUZMAN BARRON, L. NELSON, AND M. J. ARDAO, *J. Gen. Physiol.*, 32 (1948) 179.
 S. LOEWE, *Ergeb. Physiol.*, 27 (1928) 47.
 R. MAGNUS, *Arch. ges. Physiol.*, 123 (1908) 95.
 R. MEIER, *Lectures N. Y. Ac. Sci.* (1947) (in press).
 R. MEIER AND B. PELLMONT, *Helv. Physiol. et Pharmacol. Acta*, 5 (1947) 178.
 E. ROTHLIN, *J. Pharmacol. Expit Therap.*, 25 (1925) 675.

- L. F. SHACKELL *J. Pharmacol. Exptl Therap.*, 25 (1925) 275.
W. STORM VAN LEEUWEN, *Arch. ges. Physiol.*, 174 (1919) 120.
W. STORM VAN LEEUWEN AND J. W. LE HEUX, *Arch. ges. Physiol.*, 177 (1919) 250.
M. VEST, *Dissertation*, Basel (1948).
F. WIRSING, *Dissertation*, Basel (1949).

Eingegangen den 16. April 1949