

Während die klinische Seite der oralen Nitrate aufgrund ihrer großen therapeutischen Bedeutung schon seit Jahren gut untersucht ist, hinkte die Theorie bis vor kurzem kräftig hinterher. Seit das endotheliale „Weitstell-Hormon“ EDRF als Stickstoffmonoxid identifiziert wurde, überlappen sich die Ergebnisse der klinischen und theoretischen Forschung. Das Puzzle „Wie wirken Nitrate?“ fügt sich – zumindest in großen Teilen – schneller als erwartet zusammen. Darum ging es zum Thema „50 Jahre orale Nitrattherapie, wozu das Unternehmen Schwarz Pharma Ende 1988 in die Frankfurter Alte Oper eingeladen hatte.

Diese günstige Synthese ist nach Auffassung von Professor Dr. Martin Kaltenbach, Kardiologe der Universität Frankfurt, auch der Grund dafür, daß sich die Veranstaltung „50 Jahre orale Nitrattherapie“ zu Recht aus der Masse der Jubiläen abhebt. Die sprunghafte Entwicklung des „theoretischen Unterbaus“ kam auch für den Düsseldorfer Pharmakologen Professor Dr. Eike Noack überraschend – kein Wissenschaftler hätte sich dies vor zwei Jahren vorstellen können.

Erst vor eineinhalb Jahren ist es gelungen, den „endothelium derived relaxing factor“ EDRF als Stickstoffmo-

Fünzig Jahre orale Nitrattherapie

Kaltenbach: „Nitrate sind wie Substanzen mit Gehirn“

noxid zu identifizieren. Mit dieser Erkenntnis wurde auch klar, warum Nitrate selektiv wirken: In den atherosklerotisch veränderten Bezirken der Koronarien kann das geschädigte Endothel kein Stickstoffmonoxid mehr bilden, hier „springt das Nitrat ein“. Es übernimmt die Funktion des EDRF und erweitert das Gefäß genau dort, wo es am engsten ist. „Die Nitrate sind deshalb wie Substanzen mit Gehirn“, erläuterte Prof. Kaltenbach. „Sie wirken selektiv nur dort, wo es notwendig ist. Und sie sind in der Lage, selbst harte, verkalkte atherosklerotische Stenosen der Koronarien in einem gewissen Maße zu erweitern.“

Selbst mit geringsten Mengen stelle sich am Ort der engsten Stelle schon ein Effekt ein, ohne daß die übrigen Koronarien aufgeweitet werden. „Eine generelle Dilata-

tion der Kranzgefäße ist weitgehend nutzlos, eine Erweiterung der nachgeschalteten Widerstandsgefäße gefährlich.“ Wird der koronare Widerstand überall reduziert, so begründete Kaltenbach seine Worte, sinke zuerst der Blutfluß dort, wo er am meisten gebraucht wird, nämlich an der engsten Stelle.

Kalzium-Antagonisten wirken nach Angaben von Professor Dr. Wulf-Dieter Bussmann, Universität Frankfurt, in diesem Zusammenhang nicht so selektiv und nicht so stark, obwohl beide Medikamente beim Koronarspasmus ähnlich effektiv seien. Dies und der bekannte Wirkverlust der Nitrate bei gleichförmigen Plasmaspiegeln führt für die Frankfurter Kardiologen auch zu praktischen Konsequenzen in der Behandlung „normaler KHK-Patienten“.

Im Gegensatz zur gängigen Praxis vieler Kollegen – tagsüber Nitrate und nachts Kalzium-Antagonisten – empfiehlt Prof. Kaltenbach eine reine Nitrat-Therapie mit nicht-retardierten Dinitraten. Täglich drei Tabletten Isosorbid-Dinitrat garantieren alternierende Plasmaspiegel, nächtliche Attacken könnten deshalb gut mit Nitro-Spray behandelt werden. Wenn aus Gründen der Compliance eine einmalige Therapie pro Tag bevorzugt werde, sei die Gabe von 120 mg ISDN jedoch durchaus möglich und effektiv. Die – etwas „in Mode gekommene“ – stumme Ischämie erfordert nach Prof. Kaltenbach die gleiche Therapie wie die symptomatische.

Zur Frage Mono- oder Dinitrate meinte der renommierte Frankfurter Kardiologe bei der Jubiläumsveranstaltung: „Ich bevorzuge Dinitrate, weil sie nicht schlechter sind als Mononitrate, aber billiger. Und sie können beim akuten Anfall unter die Zunge gelegt werden.“

Dr. Renate Leinmüller

Positronen-Emissions-Tomographie (PET) belegt:

Günstiger Einfluß von Piracetam auf den Hirnstoffwechsel

Eine lokale Störung der Insulinsensitivität an den großen Pyramidenzellen des Gehirns – eine Störung ähnlich wie beim Diabetes mellitus vom Typ II a – könnte grundlegend sein für die Alzheimer Demenz mit frühem Beginn. Diese faszinierende Hypothese entwickelte Prof. Dr. med. Siegfried Hoyer, Institut für Pathochemie und Neurochemie der Universität Heidelberg, bei einem Fachpresse-Workshop, den die Firma Cassella-Riedel Ende letzten Jahres in München veranstaltet hat. Eines der Argumente für die Hypothese: Zellen, die große Mengen Alzheimer-scher Neurofibrillen enthalten, weisen auf ihrer Oberflä-

che fast immer eine hohe Dichte von Insulin-Rezeptoren auf, was als Folge einer verminderten Insulinsensitivität gedeutet werden kann.

Die postulierte Störung der Insulinsensitivität würde, so führte Prof. Hoyer weiter aus, die erhebliche Abnahme des zerebralen Glukoseumsatzes erklären, die bei der frühen Form des Morbus Alzheimer unter den biochemischen Anomalien ganz klar im Vordergrund steht. Bei der späten Form kommen in der Regel Störungen der Durchblutung und des Sauerstoff-Verbrauchs hinzu.

Bei der frühen Form des Morbus Alzheimer – so stellt sich Hoyer die pathobioche-

mische Kaskade vor – entsteht aufgrund der verminderten Insulinsensitivität ein intrazellulärer Mangel an Glukose, weshalb ersatzweise Aminosäuren verstoffwechselt werden. In der Folge reichert sich im Extrazellulärraum Aspartat an, eine Substanz, welche durch Bindung an glutamerge NMDA-Rezeptoren eine Öffnung der Kalziumkanäle bewirkt. Kalzium strömt daraufhin in großen Mengen in die Nervenzellen ein und aktiviert Proteasen und Phospholipasen, welche die Degeneration der Zellen in Gang setzen.

Stoffwechsel-Vorgänge im Gehirn können heute sichtbar gemacht werden – durch ein Verfahren, welches geeignet scheint, die Diagnostik dementieller Erkrankungen zu revolutionieren: die Positronen-Emissions-Tomographie (PET). Und auch bei der auf diesem Sektor so schwie-

Knoll macht aus Ihren Vorstellungen eine funktionierende Praxis. Preis-wert. Schlüsselfertig. Bitte rufen Sie an: 076 65/64 37

Knoll praxisdesign
Waltershofener Str. 6
D-7801 Umkirch



rigen Beurteilung therapeutischer Effekte kann die PET wertvolle Dienste leisten; durch die Stoffwechsel-Untersuchungen lassen sich bereits innerhalb kurzer Zeiträume Medikamenteneffekte objektivieren, wie Dr. med. Brigitte Szelies-Stock, Max-Planck-Institut für neurologische Forschung, Köln, beim Münchener Fachpresse-Workshop anhand erster Studienergebnisse dokumentierte.

So wurde mittels PET der Effekt einer vierzehntägigen Piracetam-Therapie (zweimal 6 g/d) untersucht. Bei den neun in diese Studie eingeschlossenen Patienten mit einer Alzheimer-Demenz war unter Piracetam eine signifikante Zunahme des Glukose-Stoffwechsels in verschiedenen Hirnbezirken zu beobachten. Bei der Kontrollgruppe dagegen – sieben Patienten mit Multi-Infarkt-Demenz oder Demenz unklarer Genese – war kein signifikanter Effekt auf den Hirnstoffwechsel nachweisbar. Weitere PET-Pilotstudien unterstreichen die Forderung, daß mit einer nootropen Therapie frühzeitig, das heißt bevor größere Zellpopulationen untergegangen sind, begonnen werden soll.

Andererseits lassen sich mit Nootropika aber durchaus auch bei fortgeschrittenen Demenzen Erfolge erzielen, wie Dr. med. Ulrich Malsch, Allgemeines Krankenhaus Ochsenzoll, Hamburg, in mehreren Kasuistiken eindrucksvoll belegte. Um Responder und Non-Responder frühzeitig zu differenzieren, können bildgebende Verfahren wie die PET von Nutzen sein. Derzeit setzt Malsch bei seinen Patienten versuchsweise Piracetam (Normabrain®) über drei bis vier Monate bei initial hoher Dosierung ein. Er gab zu bedenken, daß selbst objektiv geringe Therapieerfolge – insbesondere bezüglich Vigilanz und Orientiertheit – subjektiv einen Zuwachs an Lebensqualität bedeuten können. vi

Kampf gegen Zytostatika-Resistenz von Tumorzellen

Für die Chemotherapie bösartiger Neubildungen sind im letzten Jahrzehnt viele neue Substanzen und Therapieschemata etabliert worden. Die antineoplastische Wirkung neuer Derivate soll verbessert werden, gleichzei-

derle, Wolfratshausen, veranstaltet wurde.

Prof. Dr. Manfred Dietel aus dem Pathologischen Institut der Universität Hamburg berichtete über seine Forschungsarbeiten mit Kulturen zytostatikaempfindlicher und

inkubierte er die mit Novantron vorbehandelten aktiven Zellen sowie Tumorzellen aus der ursprünglichen Zellkultur, die aber nicht vorbehandelt werden, mit jeweils 10 µg Novantron.

In der nicht vorbehandelten Tumorzellkultur sah man, wie sich das blaue Novantron im Zellkern anreicherte und die Zellen abstarben. Zwischen diesen Populationen wie auch in der vorbehandelten Kultur gab es Zellen, die deutlich heller erschienen. Unter dem Mikroskop konnte man jedoch dunkelblaue Vesikel erkennen, die allerdings nur an der Zellmembran haften. Diese Zellen hatten das Novantron nicht in den Zellkern aufgenommen, sondern sie hatten aktiv das Zellgift in Vesikeln gespeichert, also aktiv verhindert, daß das Zytostatikum in den Zellkern eindringt und die Zelle zerstört. Auch resistente Leukämiezellen, die mit Daunorubicin inkubiert wurden, zeigten keinen Aktivitätsverlust. Das Zytostatikum war voll abwaschbar, wurde also nicht aufgenommen.

Genetisch instabile, exponentiell wachsende menschliche Krebszellen können auch ohne vorherigen Kontakt mit Zytostatika eine Resistenz entwickeln. Die Wahrscheinlichkeit, daß sich im Tumor eine resistente Zelle befindet, ist direkt proportional zur Tumormasse. Um möglichst viele Zellen im medikamentenempfindlichen Zustand ihrer Teilung angreifen zu können, muß entweder die Medikamentendosis hoch über dem Resistenztitel liegen oder die Behandlung müßte zu einem Zeitpunkt beginnen, zu dem die Tumormasse noch klein ist.

Prof. Dr. Wolfgang Hidemann, Münster, stellte den Versuch zur Diskussion, wie durch Dosiseskulation die Resistenz überwunden werden könnte. Wegen der toxischen Wirkungen von Zytostatika auf gesunde Zellen sind dieser Therapieform jedoch weiterhin enge Grenzen gesetzt. G. Konczalski



Zusammensetzung: 1 Tablette enthält Chininsulfat 2 H₂O 260 mg, Theophyllin-Ethylendiamin H₂O-frei 195 mg. **Anwendungsgebiete:** Zur Prophylaxe und Therapie nächtlicher Wadenkrämpfe, einschließlich solcher Krampfzustände in den Beinen, die in Verbindung mit Diabetes mellitus, varikösen Venen, Thrombophlebitis, Arteriosklerose, Gelenkerkrankungen und statischen Fußdeformitäten auftreten. **Gegenanzeigen:** Limpltar ist wegen seines Chininanteils in der Schwangerschaft sowie bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber einem der Wirkstoffe kontraindiziert. **Nebenwirkungen:** Theophyllin-Ethylendiamin kann in vereinzelten Fällen zu krampfartigen Darmbeschwerden und Chinin zu Schwindel, Ohrensausen oder gastrointestinalen Störungen führen.

Dosierung: Im allgemeinen 1 Tablette nach dem Abendessen mit reichlich Flüssigkeit unzerkaut einnehmen. Falls erforderlich, kann zusätzlich 1 Tablette vor dem Schlafengehen eingenommen werden. **Besondere Hinweise:** Bei Klingen in den Ohren, Hör- oder Sehstörungen sowie exanthematischen Hautveränderungen ist das Präparat abzusetzen. Thrombopenische Purpura, die nach Chininanwendung bei hochsensiblen Patienten auftreten kann, bildet sich nach Absetzen des Medikamentes wieder zurück. **Handelsformen:** O.P. mit 20 Tabletten N1 29,80 DM, O.P. mit 50 Tabletten N2 67,90 DM, O.P. mit 100 Tabletten N3 123,80 DM · Stand: Juni 1988

Merrell Dow Pharma GmbH · 6090 Rüsselsheim

tig muß aber die Therapie nebenwirkungsärmer gestaltet werden. Selektiv verstärkte Wirksamkeit mit geringerer Resistenzentwicklung der Tumorzellen sind wichtige Forschungsziele. Darum ging es bei einem Werkstattgespräch zum Thema „Chemotherapie-resistenz: Mechanismus und Möglichkeiten ihrer Überwindung“, das Ende 1988 in München von der Firma Le-

-resistenter Tumorzellen. Er demonstrierte die morphologischen Unterschiede dieser Zelltypen.

Dietel fügte Tumorzellkulturen das Zytostatikum Novantron in langsam steigender Konzentration hinzu. Auf diese Weise wollte er erreichen, daß sich gegen Novantron resistente Zellen entwickeln und vermehren. Im zweiten Untersuchungsschritt