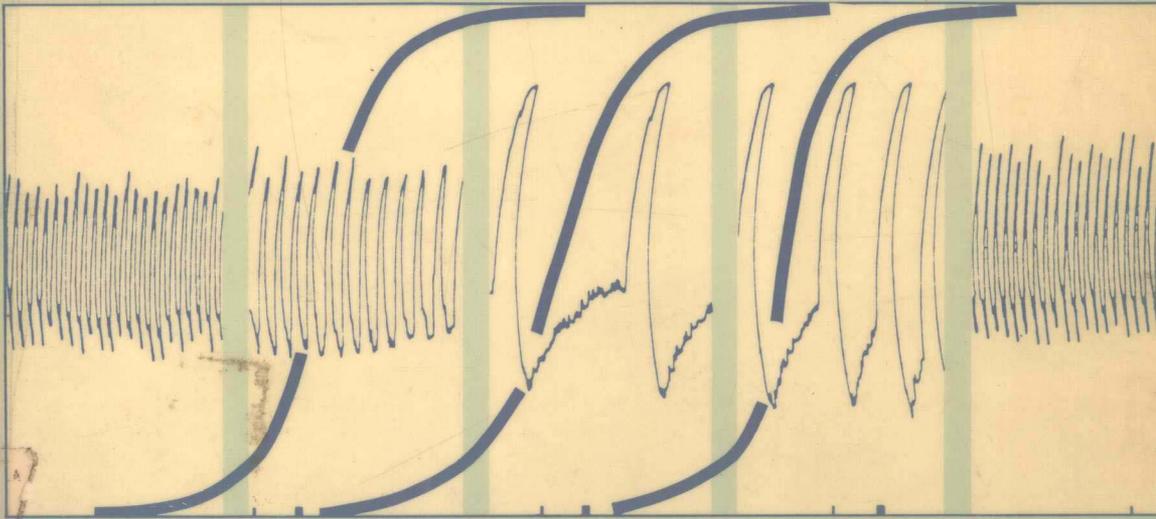


Kurzes Lehrbuch der
Pharmakologie
und Toxikologie

Gustav Kuschinsky und
Heinz Lüllmann · Unter Mitwirkung von
Thies Peters

9. überarbeitete und erweiterte Auflage
112 Abbildungen und 333 Formeln,
meist farbig, 31 Tabellen
Mit einem Schlüssel zum Gegenstandskatalog



Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York

Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie

Von Gustav Kuschinsky
und Heinz Lüllmann
Unter Mitwirkung von
Thies Peters

9., überarbeitete und
erweiterte Auflage
112 Abbildungen und
333 Formeln, meist farbig
31 Tabellen
Mit einem Schlüssel
zum Gegenstandskatalog



Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York 1981

PROF. DR. GUSTAV KUSCHINSKY

Pharmakologisches Institut der Universität Mainz

PROF. DR. HEINZ LÜLLMANN

Abt. für Pharmakologie, Universität Kiel

PROF. DR. THIES PETERS

Abt. für Pharmakologie, Universität Kiel

CIP-Kurztitelaufnahme der Deutschen Bibliothek

Kuschinsky, Gustav:

Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie : mit e. Schlüssel zum Gegenstandskatalog / von Gustav Kuschinsky u. Heinz Lüllmann. Unter Mitw. von Th. Peters. - 9., überarb. u. erw. Aufl. - Stuttgart ; New York : Thieme, 1981.

NE: Lüllmann, Heinz:

1. Auflage 1964
1. Nachdruck 1964
2. Nachdruck 1964
2. Auflage 1966
3. Auflage 1967
4. Auflage 1970
5. Auflage 1972
6. Auflage 1974
7. Auflage 1976
8. Auflage 1978

1. englische Auflage 1973

1. spanische Auflage 1973
1. Nachdruck 1968
2. Nachdruck 1969
2. spanische Auflage 1973

1. italienische Auflage 1968
2. italienische Auflage 1970
3. italienische Auflage 1974

1. japanische Auflage 1968
2. japanische Auflage 1971
1. Nachdruck 1972
2. Nachdruck 1973
3. Nachdruck 1974
3. japanische Auflage 1977

© 1964, 1981 Georg Thieme Verlag, Herdweg 63, Postfach 732 D-7000 Stuttgart 1

Printed in Germany

Satz und Druck: W. Tutte Druckerei GmbH, 8391 Salzweg-Passau (VIP)

ISBN 3-13-368509-0

Wichtiger Hinweis: Medizin als Wissenschaft ist ständig im Fluß. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Kenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Werk eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, daß Autoren, Herausgeber und Verlag größte Mühe darauf verwandt haben, daß diese Angabe genau dem Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes entspricht. Dennoch ist jeder Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel der verwendeten Präparate zu prüfen, um in eigener Verantwortung festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Buch abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind.

Diejenigen Bezeichnungen, die eingetragene Warenzeichen sind, wurden durch Hinzufügen eines ® kenntlich gemacht, jedoch nur insoweit, als den Verfassern das Bestehen eines Warenzeichenschutzes mitgeteilt worden ist. Aus der Bezeichnung einer Ware mit dem für sie eingetragenen Warenzeichen kann nicht geschlossen werden, daß diese Bezeichnung ein freier Warenname ist, auch wenn der Vermerk ® nicht angebracht worden ist.

Im Text werden für Pharmaka ausschließlich Freinamen benutzt, die entsprechenden Handelspräparate sind in Fußnoten aufgeführt. Wenn eine Substanz unter ihrem Freinamen als Generikum im Handel ist, wird sie in der Fußnote nicht extra genannt.

Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (durch Photokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlage reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme verarbeitet, vervielfältigt oder verbreitet werden

Vorwort zur 9. Auflage

Trotz des kurzen Zeitraumes seit Erscheinen der letzten Auflage war es notwendig, den Inhalt der vorliegenden 9. Auflage gründlich zu überarbeiten und dem augenblicklichen Wissensstand anzupassen. Besondere Bedeutung mußte dabei den Psychopharmaka, den Antibiotika, den Herz- und Kreislaufmitteln und der Arzneimitteltherapie während der Schwangerschaft gewidmet werden.

Unser Bemühen galt weiterhin dem Gesichtspunkt, den Studierenden und den praktizierenden Ärzten Verständnis für die Zusammenhänge zwischen pathophysiologischen Zuständen und der Indikation und Wirkung von Arzneimitteln zu vermitteln. Nur auf dieser Grundlage ist eine differenzierte Arzneimitteltherapie und kritische Haltung gegenüber der Überfülle an Präparaten möglich. Für die Studierenden hat dieser Aspekt besondere Bedeutung, da der augenblickliche Prüfungsmodus der neuen Approbationsordnung das Bemühen um Verständniswissen nicht stimuliert.

Die Pharmakologie nimmt in der ärztlichen Tätigkeit einen breiten Raum ein. Fundierte Kenntnisse auf diesem Gebiet sind daher essentiell für eine gute, dem neuesten Wissen entsprechende Arzneimitteltherapie. Daher haben wir verstärkt klinisch-therapeutische Gesichtspunkte aufgenommen.

Mainz und Kiel, im Frühjahr 1981

Wiederum sind viele Anregungen und kritische Bemerkungen an die Autoren gelangt, über die wir uns gefreut haben. Auch für die vorliegende Auflage wünschen wir uns kritische Stellungnahmen.

Sehr dankbar sind wir für Beratung und Hilfe durch die Professoren Dr. E. GERSMEYER (Herford), Dr. E. JÄHNCHEN (Mainz), Dr. W. KLAUS (Köln), Dr. K. KUSCHINSKY (Göttingen), Dr. F. LEMBECK (Graz), Dr. K. H. MOSLER (Wiesbaden), Dr. E. MUSCHOLL (Mainz), Dr. H. NAWRATH (Mainz), Dr. H. SCHOLZ (Hannover) und Herrn Dr. C. ALSÉN (Abt. für Toxikologie), Prof. Dr. E. CHRISTOPHERS (Abt. Dermatologie und Venerologie), Dr. B. HEINZOW (Abt. Pharmakologie), Frau Doz. Dr. R. LÜLLMANN-RAUCH (Anatomisches Institut), Frau Doz. Dr. U. RAVENS (Abt. Pharmakologie), Herrn Doz. Dr. F. SCHUH (Abt. Anästhesiologie), Kiel und Herrn Prof. Dr. P. A. van ZWIETEN, Amsterdam. Besonders anregend und hilfreich waren die Diskussionen mit und Beiträge von Herrn Prof. Dr. A. ZIEGLER (Kiel).

Für die ständige und unermüdliche Hilfe bei der Erstellung der Manuskripte danken wir Frau M. HASSEMER und Frau C. RADDE (Mainz) und Frau L. HAAS und Frau U. PFEIL (Kiel).

GUSTAV KUSCHINSKY
HEINZ LÜLLMANN
THIES PETERS

Aus dem Vorwort zur 7. Auflage

Die neue Approbationsordnung (AO) für Ärzte benutzt den Begriff „Allgemeine Pharmakologie“ nicht im üblichen Sinne. In der AO entspricht die „Allgemeine Pharmakologie und Toxikologie“ des 1. Abschnittes der klinischen Prüfung der gesamten Pharmakologie und Toxikologie minus klinischer Pharmakologie. Die von der AO im 2. Abschnitt der klinischen Prüfung genannte „Spezielle Pharmakologie“ entspricht der klinischen (bzw. angewandten) Pharmakologie. Auch der Lernzielkatalog hat diese Art der Einteilung berücksichtigt, obgleich sie nicht der international anerkannten Gepflogenheit entspricht. Wir haben den Begriff „Allgemeine Pharmakologie“ daher vermieden und das entsprechende Kapitel „Generelle Prinzipien“ benannt.

Nach unserer Meinung kann der Stoff der Pharmakologie und Toxikologie nicht so getrennt dargestellt werden, wie es der neuen AO entspricht.

Mainz und
Kiel, im Sommer 1976

Die „Allgemeine Pharmakologie und Toxikologie“ (neue Definition) bleibt sowohl für den Lernenden wie für den Fortgeschrittenen, der „etwas nachsehen“ möchte, ein Torso, wenn die klinischen Aspekte der betreffenden Arzneimittelwirkungen ausgelassen werden. Dasselbe gilt für die „Spezielle Pharmakologie“ (neue Definition), denn wie sollten die klinische Anwendung und die möglichen Nebenwirkungen verstanden werden, wenn die Grundlagen der Pharmakonwirkungen nicht aufgezeigt werden? Erst die Verflechtung von naturwissenschaftlichen Erkenntnissen und klinischen Erfahrungen machen das Wesen des Faches Pharmakologie und Toxikologie aus.

Schließlich muß betont werden, daß wir mit unserem „Kurzen Lehrbuch“ nicht Minimalwissen für Examinanden, sondern die Basis für eine gute Therapie zum Wohl der Kranken vermitteln wollen.

G. KUSCHINSKY
H. LÜLLMANN

Inhaltsverzeichnis

Vorwort zur 9. Auflage	III
Aus dem Vorwort zur 7. Auflage	IV

I. Generelle Prinzipien

1

1. Aufgaben der Pharmakologie	1	5.6 Pharmakokinetische Modellvorstellungen	23
2. Heuristische Prinzipien der Pharmakologie	2	5.7 Addition und Potenzierung	31
2.1 Rezeptortheorie	2	5.8 Tertiäre und quartäre Amine	32
2.2 Struktur-Wirkungs-Beziehungen	4	6. Einführung neuer Arzneimittel	33
3. Allgemeine Begriffe der Pharmakologie	4	6.1 Kontrollierte klinische Untersuchungen	34
3.1 Dosis-Wirkungs-Kurven	4	6.2 Placebo	36
3.2 Therapeutische Breite	6	6.3 Kombinationspräparate	36
3.3 Wirkungsmechanismus	7	6.4 Biologische Verfügbarkeit	37
3.4 Biologische Streuung	7	7. Nebenwirkungen und Arzneimitteltoxikologie	37
4. Bedeutung zellulärer Membranen für Pharmakon-Wirkungen	8	7.1 Toxische Nebenwirkungen	37
5. Pharmakokinetik	10	7.2 Idiosynkrasie	39
5.1 Applikationsarten	12	7.3 Fermentmangel bei Früh- und Neugeborenen	39
5.2 Verteilung	14	7.4 Allergische Reaktionen	40
5.3 Elimination	18	7.5 Arzneimittelinterferenzen	42
5.4 Metabolismus	19	7.6 Arzneimittelabhängigkeit, Gewohnheitsbildung und Sucht	43
5.5 Kumulation	22	7.7 Therapeutisches Risiko	44

II. Vegetatives Nervensystem

45

1. Parasympathisches System	49	2.3 Sympatholytika	77
1.1 Parasympathomimetika	49	2.4 Antisympathotonika	85
1.2 Parasympatholytika	57	3. Ganglionäre Übertragung	89
2. Sympathisches System	61		
2.1 Noradrenalin und Adrenalin	61		
2.2 Sympathomimetika	72		

III. Glatte Muskulatur	91
1. <i>Den glatten Muskel hemmende Pharmaka (Spasmolytika)</i>	91
2. <i>Den glatten Muskel erregende Pharmaka</i>	94
3. <i>Biogene Amine</i>	99
3.1 Histamin	99
3.2 Serotonin	103
4. <i>Peptide</i>	104
5. <i>Anhang</i>	105
5.1 Therapie des Asthma bronchiale	105
5.2 Therapie der Hypertonie	106
5.3 Therapie der Hypotonie	107
5.4 Therapie der Migräne	108
5.5 Beeinflussung der Hirndurchblutung .	109
IV. Herz	111
1. <i>Positiv inotrop wirksame Substanzen</i> .	111
1.1 Herzwirksame Glykoside	111
1.2 Calcium-Ionen	126
1.3 Katecholamine	126
1.4 Purin-Derivate	126
2. <i>Antiarrhythmika</i>	127
3. <i>Mittel gegen Angina pectoris</i>	131
3.1 Antianginosa mit vorwiegender Wirkung auf Kapazitätsgefäße	132
3.2 Antianginosa mit vorwiegender Wirkung auf Widerstandsgefäße	134
3.3 Unspezifische Antianginosa	134
4. <i>Anhang</i>	135
4.1 Therapie der Herzmuskelinsuffizienz .	135
4.2 Therapie des Herzinfarktes	136
4.3 Therapie der Angina pectoris	138
V. Blut	139
1. <i>Anämien</i>	139
2. <i>Blutgerinnung</i>	143
2.1 Calcium-Entionisierung	143
2.2 Heparin	143
2.3 Cumarine	146
3. <i>Fibrinolyse</i>	149
4. <i>Thrombozytenaggregation</i>	150
5. <i>Verbesserung der Mikrozirkulation</i> ..	151
6. <i>Blutersatzmittel, Volumenersatzmittel</i> .	151
7. <i>Lipidspiegel</i>	153
VI. Niere	156
1. <i>Grundzüge der Harnbereitung</i>	156
2. <i>Diuretika</i>	160
3. <i>Vasopressin (Adiuretin, ADH)</i>	167
VII. Elektrolyte	169
VIII: Verdauungskanal	174
1. <i>Adstringentien</i>	174
2. <i>Mittel zur Steigerung der Schleimproduktion</i>	174
3. <i>Antacida und Acida</i>	174
4. <i>Laxantien</i>	176
5. <i>Antidiarrhoika</i>	180
6. <i>Anhang</i>	181
6.1 Leber	181
6.2 Pankreas	182
6.3 Magen, Duodenum	183

IX. Motorisches System	184		
1. <i>Motorische Endplatte</i>	184	3. <i>Extrapyramidales System</i>	193
2. <i>Rückenmark</i>	192		
X. Nozizeptives System	195		
1. <i>Lokalanästhetika</i>	195	3.2 <i>Opium-Alkaloide</i>	206
2. <i>Analgetika</i>	201	3.3 <i>Morphin</i>	206
3. <i>Opiate</i>	205	3.4 <i>Morphin-Derivate</i>	211
3.1 <i>Endorphine</i>	205	3.5 <i>Opium</i>	213
		3.6 <i>Anhang: Antitussiva, Expektorantien.</i>	213
XI. Gehirn	215		
1. <i>Hypnotika</i>	215	4.4 <i>Neuroleptanalgesie</i>	235
2. <i>Pharmaka gegen Agitiertheit</i>	223	5. <i>Antiepileptika</i>	236
3. <i>Antiemetika</i>	223	6. <i>Psychopharmaka</i>	239
4. <i>Narkotika</i>	224	6.1 <i>Neuroleptische Therapie</i>	242
4.1 <i>Inhalationsnarkotika</i>	226	6.2 <i>Antidepressive Therapie</i>	249
4.2 <i>Injektionsnarkotika</i>	231	6.3 <i>Antimanische Therapie</i>	253
4.3 <i>Narkoseprämedikation</i>	234	6.4 <i>Anxiolytische Therapie</i>	254
		6.5 <i>Analeptika</i>	260
XII. Endokrine Drüsen	265		
1. <i>Hypothalamische Freisetzungshormone und Hypophyse</i>	265	4.1 <i>Insulin</i>	276
1.1 <i>Hypophysenvorderlappen</i>	266	4.2 <i>Perorale Antidiabetika</i>	281
1.2 <i>Hypophysenhinterlappen</i>	269	4.3 <i>Glucagon</i>	283
2. <i>Schilddrüse</i>	269	5. <i>Nebennierenrinde und Gonaden</i>	284
2.1 <i>Schilddrüsenhormone</i>	269	5.1 <i>Glucocorticoide</i>	284
2.2 <i>Thyreostatika</i>	271	5.2 <i>Mineralocorticoide</i>	289
2.3 <i>Calcitonin, Thyreocalcitonin</i>	274	5.3 <i>Androgene</i>	290
3. <i>Nebenschilddrüse</i>	275	5.4 <i>Anabolika</i>	293
4. <i>Inselzellen des Pankreas</i>	276	5.5 <i>Östrogene</i>	294
		5.6 <i>Gestagene</i>	297
		5.7 <i>Perorale Kontrazeptiva</i>	298
XIII. Antiphlogistische Therapie	301		
1. <i>Prostaglandine</i>	301	2.3 <i>Hemmung mesenchymaler Reaktionen</i>	308
2. <i>Antiphlogistika</i>	303	2.4 <i>Immunsuppressive Therapie</i>	309
2.1 <i>Hemmstoffe des Prostaglandin-Mechanismus</i>	303	2.5 <i>Lokale Therapie</i>	309
2.2 <i>Beeinflussung der lysosomalen Funktion</i>	307	3. <i>Indikation und Wahl der einzelnen Antiphlogistika</i>	310

XIV. Mittel zur Behandlung der Gicht	311
1. <i>Therapie des akuten Gichtfanfalls</i>	312
2. <i>Intervalltherapie der Gicht</i>	313
XV. Vitamine	317
XVI. Antiinfektiöse Therapie	321
1. <i>Antibakterielle Therapie</i>	321
1.1 Allgemeine Gesichtspunkte	321
1.2 Sulfonamide	326
1.3 Penicilline	331
1.4 Alternative Antibiotika zu den Penicillinen	337
1.5 Cephalosporine	339
1.6 Tetracycline	341
1.7 Chloramphenicol	343
1.8 Aminoglykoside	345
1.9 Polypeptide	348
1.10 Furan-Derivate	348
1.11 Nalidixinsäure	349
1.12 Metronidazol	349
1.13 Tuberkulostatika	350
1.14 Mittel gegen Lepra	354
2. <i>Antimykotische Therapie</i>	354
2.1 Antimykotika zur Therapie lokaler Infektionen	354
2.2 Antimykotika zur Therapie syste- mischer Infektionen	355
3. <i>Therapie der Protozoen-Infektionen</i> ..	357
4. <i>Anthelminthische Therapie</i>	360
4.1 Therapie intestinaler Infestationen ..	360
4.2 Therapie systemischer Infektionen ..	362
5. <i>Virostatische Therapie</i>	362
XVII. Chemotherapie der Tumoren	363
1.1 Radioaktive Isotope	364
1.2 Alkylierende Substanzen	365
1.3 Antimetabolite	366
1.4 Alkaloide	367
1.5 Zytostatische Antibiotika	367
1.6 Sonstige Zytostatika	368
1.7 Hormone	368
1.8 Beurteilung der Pharmakotherapie neoplastischer Erkrankungen	368
1.9 Anhang: Pharmakologische Beeinflussung der Immunabwehr	370
XVIII. Lokale Therapie	371
XIX. Desinfektionsmittel, Antiseptika, Insektizide	373
1.1 Phenol-Derivate	373
1.2 Alkohole, Aldehyde, Säuren	375
1.3 Oxidationsmittel	376
1.4 Halogene	376
1.5 Detergentien	377
1.6 Schwermetallsalze	378
1.7 Acridin- und Chinolin-Derivate	378
1.8 Insektizide	378

XX. Vergiftungen	384
1. <i>Allgemeine Richtlinien zur Therapie von akuten Vergiftungen</i>	385
2. <i>Gase</i>	386
3. <i>Methämoglobinbildende Gifte</i>	389
4. <i>Schwermetalle</i>	390
4.1 <i>Antidote</i>	390
4.2 <i>Spezielle Vergiftungen</i>	392
5. <i>Säuren und Basen</i>	396
6. <i>Organische Lösungsmittel</i>	398
7. <i>Chlorierte Aromaten</i>	400
8. <i>Alkohole</i>	402
8.1 <i>Äthanol (Äthylalkohol)</i>	402
8.2 <i>Methanol</i>	406
9. <i>Rauschmittel</i>	407
9.1 <i>Euphorika</i>	407
9.2 <i>Psychotomimetika</i>	408
10. <i>Tabak</i>	409
11. <i>Tierische Gifte</i>	412
12. <i>Pilzgifte, Mykotoxine</i>	413
13. <i>Röntgenkontrastmittel</i>	413
14. <i>Radioaktive Isotope</i>	415
15. <i>Karzinogene</i>	416
XXI. Schädigungen der Frucht durch Arzneimittel	419
XXII. Chemische Grundstrukturen	421
XXIII. Zeittafel	425
XXIV. Literatur	428
XXV. Von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) vorgeschlagene Liste der unentbehrlichen Medikamente	445
XXVI. Schlüssel zum Gegenstandskatalog	449
XXVII. Sachverzeichnis	453

I. Generelle Prinzipien

1. Aufgaben der Pharmakologie

Je nach dem Standpunkt, den der Betrachter einnimmt, kann der Begriff Pharmakologie weit oder eng gefaßt werden. Die umfassendste Definition könnte etwa lauten: „Pharmakologie ist die Lehre von der Wirkung der Substanzen auf Lebendiges.“ Diese Definition ist aber zweifellos zu allgemein gehalten und deshalb unbefriedigend. Auf der anderen Seite ist eine Definition: „Pharmakologie ist die Lehre von den Wirkungen der Arzneimittel“ zu eng und würde nur einen Teil der Aufgaben der Pharmakologie umfassen, denn der Begriff Pharmakon umfaßt mehr als der Begriff Arzneimittel. Die Weltgesundheitsorganisation definiert den **Begriff Pharmakon**, der dem englischen Begriff drug entspricht, folgendermaßen:

„A drug is any substance or product that is used or intended to be used to modify or explore physiological systems, or pathological states for the benefit of the recipient.“

Ein Arzneimittel (Medikament) ist folgendermaßen zu definieren:

„Arzneimittel sind biologisch aktive Substanzen oder Substanzmischungen, die nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft geeignet sind, durch sachgemäße Anwendung am Menschen oder am Tier

- a) Krankheitserscheinungen erkennen zu lassen, zu beseitigen, zu lindern oder zu verhüten,**
- b) Organstrukturen, organische Funktionen oder Verhaltensmuster von Menschen oder Tieren erkennen zu lassen oder zu beeinflussen, sofern sie damit medizinischen oder veterinärmedizinischen Zwecken dienen.“**

Es gelingt nicht, die Pharmakologie gegenüber den Nachbarfächern scharf abzugrenzen; auch läßt sich die Pharmakologie nicht von der Metho-

dik her charakterisieren. Die moderne Experimentalpharmakologie hat Methoden aus einer großen Anzahl von Fächern übernommen (z. B. Physiologie, Biochemie, Radiochemie, Biophysik, Endokrinologie, Mikrobiologie, Histologie), ohne eine spezifisch pharmakologische Methodik entwickelt zu haben oder auch entwickeln zu wollen! Wir glauben vielmehr, daß die Pharmakologie eigentlich nur durch die Intention der Fragestellung charakterisiert werden kann: Wo, wie und warum eine Substanz wirkt, wird untersucht, um eventuell ein Arzneimittel zu erhalten oder den Wirkungsmechanismus eines Arzneimittels zu erklären. Diesem Ziel dient die deskriptive Pharmakologie und erst recht die pharmakologische Grundlagenforschung, auch dann, wenn die einzelnen Schritte nur einen mittelbaren Bezug zur Therapie zu haben scheinen. Die pharmakologische Forschung sammelt also nicht Erkenntnisse um ihrer selbst willen, sondern letztlich um Menschen und Tieren zu helfen. Es besteht kein grundsätzlicher Unterschied in Gedankengängen und Methodik zwischen der pharmakologischen und der toxikologischen Forschung. Im Gegenteil, es ist ein fließender Übergang zwischen den beiden Gebieten vorhanden. Dies folgt schon zwangsläufig daraus, daß eigentlich jedes **Arzneimittel zum Gift** werden kann, wenn es nur hoch genug dosiert wird (Paracelsus: „Dosis sola facit venenum“).

Sobald eine neue Substanz vorliegt, die eventuell medizinisches Interesse beansprucht, wird zuerst die „**deskriptive Pharmakologie**“ bemüht werden; es wird untersucht und deskriptiv festgehalten, was eine Substanz macht. Gleichzeitig gibt die „**deskriptive Toxikologie**“ die Beschreibung, wie giftig die Substanz ist und welche Symptome auftreten. Der nächste Schritt sollte dann die „pharmakologische und toxikologische Grundlagenforschung“ sein; die Frage lautet dann: Warum hat

eine Substanz eine bestimmte Wirkung und Giftigkeit? Dieser Erkenntnissschritt überwindet die einfache Empirie und führt zum Verstehen des Wirkungsmechanismus. Diese Stufe zusammen mit der deskriptiven Pharmakologie wird als **Pharmakodynamik** bezeichnet. Es ist ohne weiteres klar, daß es im allgemeinen schwierig ist, einen Wirkungsmechanismus tatsächlich aufzuklären. Methoden und Kenntnisse der Physiologie, Pathophysiologie, Biochemie, Biophysik, Mikrobiologie etc. sind vonnöten, um die basalen Vorgänge auf zellulärer oder subzellulärer Ebene zu erfassen. Wie der Leser des vorliegenden Buches sehen wird, ist der Wirkungsmechanismus nur einer begrenzten Zahl von Substanzen bekannt (z. B. Cholinesterase-Hemmstoffe, depolarisierende Muskelrelaxantien, osmotisch wirkende Laxantien etc.), dagegen unbekannt von zahlreichen anderen Pharmaka, die zu den unentbehrlichen und stark wirksamen Medikamenten zu rechnen sind.

Die Pharmakologie ist eine sehr junge Wissenschaft, die noch weitgehend in der Empirie steckt. Bei der Erforschung von pharmakologischen Wirkungen spielt der zeitliche Ablauf und die Intensität der Effekte eine wichtige Rolle. Diese beiden Parameter sind Funktionen von Konzentrationsverläufen in verschiedenen Kompartimenten des Organismus. Mit diesen beschäftigt sich die **Pharmakokinetik**.

Falls nun von einer Substanz angenommen werden darf, daß sie von therapeutischem Wert sein könnte, tritt ein neuer Zweig der Pharmakologie in Erscheinung, nämlich die **klinische Pharmakologie**. Auf Grund der vorliegenden tierexperimentellen Befunde und mit Hilfe von quantifizierenden Methoden werden die Substanzen am Menschen unter dem Gesichtspunkt des unmittelbaren Wertes für die Therapie untersucht. In der klinischen Pharmakologie vereinigt sich das experimentelle Fach mit der Klinik.

2. Heuristische Prinzipien in der Pharmakologie

Zwei Prinzipien sind es vor allem, mit denen jeder immer wieder konfrontiert wird, der sich mit der Wirkung von Pharmaka beschäftigt: Rezeptortheorie und Struktur-Wirkungs-Beziehungen.

2.1 Rezeptortheorie

Die Rezeptortheorie geht von der Vorstellung aus, daß eine Substanz nur dann auf zellulärer Ebene wirksam werden kann, wenn irgendein molekularer Reaktionspartner vorhanden ist. Dieser Reaktionspartner (Rezeptor) muß gewisse spezifische Eigenschaften haben, damit eine bestimmte Substanz (oder Substanzgruppe) mit ihm eine chemische Bindung (deren Art für die Vorstellung keine Rolle spielt) eingehen kann. Die damit verbundene (physikochemische) Änderung der lokalen biologischen Eigenschaft am Reaktionsort wird in einen „Reiz“ transformiert, welcher schließlich den „Effekt“ auslöst. Im wesentlichen kommen folgende **Bindungsarten** vor: Wasserstoff-Brückenbindung, apolare Bindungskräfte

(van der Waalsche Kräfte), ionale Bindung und kovalente Bindung (s. z. B. den postganglionären Acetylcholinrezeptor, Abb. 2.8, das aktive Zentrum der Acetylcholinesterase, Abb. 2.12 und den Noradrenalinrezeptor, Abb. 2.20).

Es gelingt, einen bestimmten Rezeptor dadurch zu charakterisieren, daß die Eigenschaften der Substanzen beschrieben werden, die mit ihm reagieren. Der Rezeptor selbst ist dann sozusagen der „negative Abdruck“ dieser Substanzen. Auf diesem Wege hat man sich zum Beispiel gewisse Vorstellungen über die Beschaffenheit der Acetylcholin-, Noradrenalin- und Histaminrezeptoren machen können. So werden aber auch die aktiven Zentren in den Enzymen als Rezeptoren aufgefaßt, z. B. in der Cholinesterase für die Substanzen Acetylcholin, Physostigmin und Phosphorsäureester. Zur Auslösung eines bestimmten Reizes ist wahrscheinlich nicht die Zahl der Bindungsstellen entscheidend, die besetzt sind, sondern die pro Zeiteinheit besetzt werdenden Rezeptoren, also die Wechselzahl. Stark wirkende Agonisten zeichnen sich durch eine hohe Assoziations- und Dissoziationsgeschwindigkeit aus.

Ferner läßt sich das Bild vom Rezeptor anwenden, um den kompetitiven **Antagonismus** zwischen Substanzen zu verdeutlichen: **Agonisten** sind die Substanzen, die sich mit dem Rezeptor verbinden und eine Änderung zellulärer Eigenschaften auslösen (hohe Affinität und „intrinsic activity“); **kompetitive Antagonisten** verbinden sich reversibel mit denselben Rezeptoren, lösen aber keine Änderung aus (hohe Affinität, fehlende „intrinsic activity“), blockieren damit aber den Rezeptor, so daß der Agonist wirkungslos wird (z. B. Acetylcholin – Atropin, Acetylcholin – D-Tubocurarin, Noradrenalin – Sympatholytika, Histamin – Antihistaminika).

Neben den reinen Agonisten und den reinen Antagonisten gibt es Substanzen, die nur eine schwache „intrinsic activity“ besitzen, aber am Rezeptor gebunden bleiben, so daß sie gleichzeitig antagonistische Eigenschaften aufweisen. Sie werden **partielle Antagonisten** genannt. Beispiele für Pharmaka, die als partielle Antagonisten aufgefaßt werden müssen, sind: einige β -Blocker, die schwach sympathomimetische Eigenschaften besitzen (s. S. 80); das Muskelrelaxans Dekamethonium, das zum „Dualblock“ führt (s. S. 191); die Morphin-Antidote Nalorphin und Levalorphan (s. S. 209).

Neben dem oben dargestellten Antagonismus lassen sich weitere Arten von Antagonismen klassifizieren: **nicht-kompetitiver, funktioneller** und **chemischer Antagonismus**. Im folgenden sind die verschiedenen Arten und ihre Charakteristika kurz dargestellt.

Kompetitiver Antagonismus

Antagonist und Agonist konkurrieren um den gleichen Rezeptor. Der Antagonist wird reversibel an dieser spezifischen Bindungsstelle angelagert und kann nach dem Massenwirkungsgesetz durch den Agonisten „verdrängt“ werden. Der Ausdruck „die Verdrängung vom Rezeptor“ ist zwar anschaulich, aber nicht ganz korrekt. Die Agonisten-Moleküle können nicht ohne weiteres den Antagonisten vom Bindungsort verdrängen, denn die Dissoziation des Rezeptor-Antagonisten-Komplexes erfolgt unabhängig von der Gegenwart von Agonisten-Molekülen. Erst nach erfolgter Dissoziation kann der Agonist mit dem Antagonisten um die erneute Besetzung des jetzt freien Rezeptors konkurrieren.

Nicht-kompetitiver Antagonismus

Im Gegensatz zum kompetitiven Antagonismus werden unter dem Begriff „nicht-kompetitiv“ recht unterschiedliche antagonistische Wirkungsmechanismen zusammengefaßt. Eine vermehrte Zufuhr des Agonisten kann diese Form von Antagonismen nicht überwinden.

– Die Anlagerung eines antagonistisch wirksamen Pharmakon z. B. in der Umgebung des Rezeptors kann eine Veränderung der spezifischen Stereostruktur (Konformation) des Rezeptors induzieren, so daß der Agonist nicht mehr optimal auf diese Struktur paßt und seine Wirkung abgeschwächt wird (allosterischer Antagonismus).

– Der Angriffspunkt des nicht-kompetitiven Antagonisten kann auch jenseits der Agonist-Rezeptor-Ebene liegen und mit der Reaktionsfolge Rezeptor \rightarrow Reiz \rightarrow Effekt interferieren, z. B. Papaverin (s. S. 91).

– Als nicht-kompetitiv gelten aber auch Antagonismen, bei denen eine irreversible (kovalente) Bindung des Antagonisten an spezifische oder unspezifische Bindungsstellen erfolgt (z. B. organische Phosphorsäureester an der Cholinesterase). Die Phase der Anlagerung irreversibler Antagonisten kann noch kompetitiv beeinflusst werden.

Funktioneller Antagonismus

Bedingung: Agonist und Antagonist besitzen unterschiedliche zelluläre Wirkorte, die gegensätzlichen Wirkungen werden aber an ein und demselben Organ ausgelöst. Beispiel Histamin – Noradrenalin (Blutdruck). Beachte: Formal können die Konzentrations-Wirkungs-Kurven bei funktionellem und nicht-kompetitivem Antagonismus identisch sein.

Chemischer Antagonismus

Bedingung: Die chemische Reaktion zwischen den Partnern (evtl. Gift und Antidot) könnte auch unabhängig vom Organismus stattfinden. Beispiel: Heparin – Protamin (Blutgerinnung), Quecksilber – Dimercaprol (Vergiftung).

2.2 Struktur-Wirkungs-Beziehungen

Die Struktur-Wirkungs-Beziehungen bauen eigentlich auf den Rezeptorvorstellungen auf; denn wenn den Rezeptoren gewisse chemische, physikochemische und physikalische Eigenschaften zugeordnet werden, so muß natürlich auch gefordert werden, daß die Agonisten ganz bestimmte dazu passende Strukturen besitzen. Es konnte nun tatsächlich für eine ganze Reihe von Substanzgruppen gezeigt werden, welche chemischen Struktureigenschaften vorliegen müssen, damit eine bestimmte Wirkung erzielt wird. Die Kenntnisse über diese Dinge sind im Augenblick aber noch recht beschränkt, so daß die Struktur-Wirkungs-Beziehungen im allgemeinen erst auf Grund der empirisch gewonnenen Befunde rückschauend in-

terpretiert werden können. Voraussagen über eine ganz bestimmte biologische Wirkung einer chemischen Verbindung sind nur mit größter Zurückhaltung möglich. Dagegen wird ein anderes Verfahren (eine Art „degeneriertes Struktur-Wirkungs-Prinzip“) heute sehr häufig aus kommerziellen Gründen geübt, um zu sogenannten **Analogpräparaten** zu gelangen: ist eine Substanz als wirksam erkannt, so wird versucht, die nicht für die Wirkung entscheidenden Teile des Moleküls zu verändern. Beispiele für dieses Vorgehen sind die Hypnotika (Barbitursäure- oder Pyrimidindion-Derivate), die Neuroleptika (irrelevante Änderung im Ringsystem und in der Seitenkette in Position 10 des Phenothiazin), die Benzodiazepine, die Saluretika (s.S. 162). Neue grundlegende Erkenntnisse sind bei diesem Vorgehen kaum zu erhoffen oder nur durch Zufall zu gewinnen.

3. Allgemeine Begriffe der Pharmakologie

3.1 Dosis-Wirkungs-Kurve

Die Abhängigkeit der Wirkung von der Dosis bzw. Konzentration eines Pharmakon ist eine für jede Substanz charakteristische Funktion, sie wird in der Dosis-Wirkungs-Kurve dargestellt. Als Dimensionen bewähren sich häufig: Abszisse: Dosis bzw. Konzentration in logarithmischem Maßstab; Ordinate: Reaktion in Prozent des maximal möglichen Ereignisses.

Zwei charakteristische Beispiele aus der experimentellen Medizin sollen diese Abhängigkeiten veranschaulichen. Abb. 1.1 zeigt das Ergebnis eines Versuches am isolierten Ileum des Meeresschweinchens. Zwei Substanzen werden bezüglich ihrer **Affinität** und ihrer „**intrinsic activity**“ verglichen. Es ergibt sich: Eine Substanz (Acetylcholin) besitzt eine höhere Affinität, d. h. sie ist in größerer Verdünnung wirksam als die andere Verbindung (Arecolin); diese hat ihrerseits eine höhere „**intrinsic activity**“, denn der maximal mögliche Effekt ist größer. In der Abb. 1.2 ist eine Dosis-Letalitäts-Kurve dargestellt, es handelt sich um die Prüfung der akuten Toxizität von Methamphetamin an Mäusen bei zwei verschiedenen Umgebungstemperaturen. Die steil verlaufende Kurve ergibt sich aus Versuchen bei 25°C. Die

Dosis, bei der 50% der Tiere starben (LD_{50}), liegt bei ca. 150 mg/kg. Bei einer Umgebungstemperatur von 30°C nimmt die Giftigkeit der Substanz beträchtlich zu (LD_{50} bei ca. 40 mg/kg), außerdem verläuft die Kurve flacher, das heißt der Dosenbereich, in dem ein bestimmtes Ereignis erzielt wird, wird größer und damit das Eintreten der erwarteten Wirkung unsicherer. Dieses experimentelle Beispiel demonstriert außerdem, wie die Wirkung eines Pharmakon von den Umweltbedingungen abhängig sein kann. Ein Beispiel für unterschiedlich steile Dosis-Wirkungs-Kurven, die am Menschen gewonnen wurden, wird in der Abb. 1.3 gegeben.

Die Probleme, die bei der Beurteilung eines Pharmakon bezüglich der **therapeutischen Breite** und beim Vergleich zweier Substanzen auftreten, werden im folgenden an einem Beispiel (s. Abb. 1.4) erörtert. Die Kurven I und II zeigen Konzentrations-Wirkungs-Kurven zweier Substanzen (A und B), die beide dieselbe ED_{50} von 10^{-7} m bzw. g/ml besitzen. Unter ED_{50} (Effektivdosis 50%) versteht man die Dosis (oder Konzentration), die zu einer Reaktion führt, die 50% der maximalen beträgt oder bei der in 50% der Fälle der erwartete Effekt eintritt. So wertvoll diese Größe für den Vergleich von Substanzen ist, so sagt sie aber

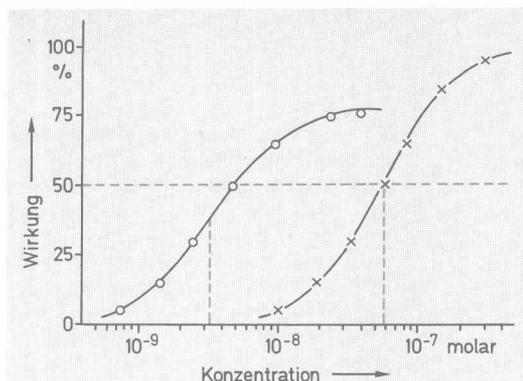


Abb. 1.1 Konzentrations-Wirkungs-Kurven von Acetylcholin (o—o) und Arecolin (x—x) am isolierten Ileum des Meerschweinchens. Abszisse: Molare Konzentration logarithmisch; Ordinate: Effekt in % der maximal möglichen Verkürzung.

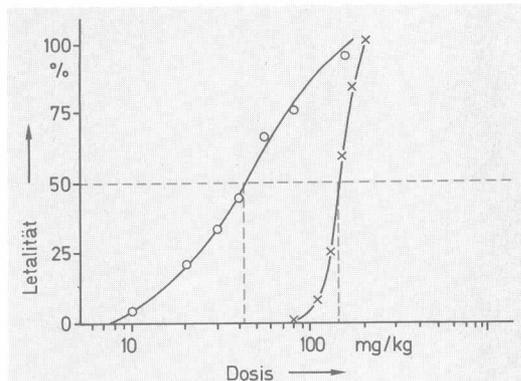


Abb. 1.2 Dosis-Letalitäts-Kurve, Methamphetaminein, subkutan bei männlichen Mäusen injiziert. Abszisse: Dosis in mg/kg logarithmisch; Ordinate: % der gestorbenen Tiere. Umgebungstemperatur 25°C x—x, 30°C o—o

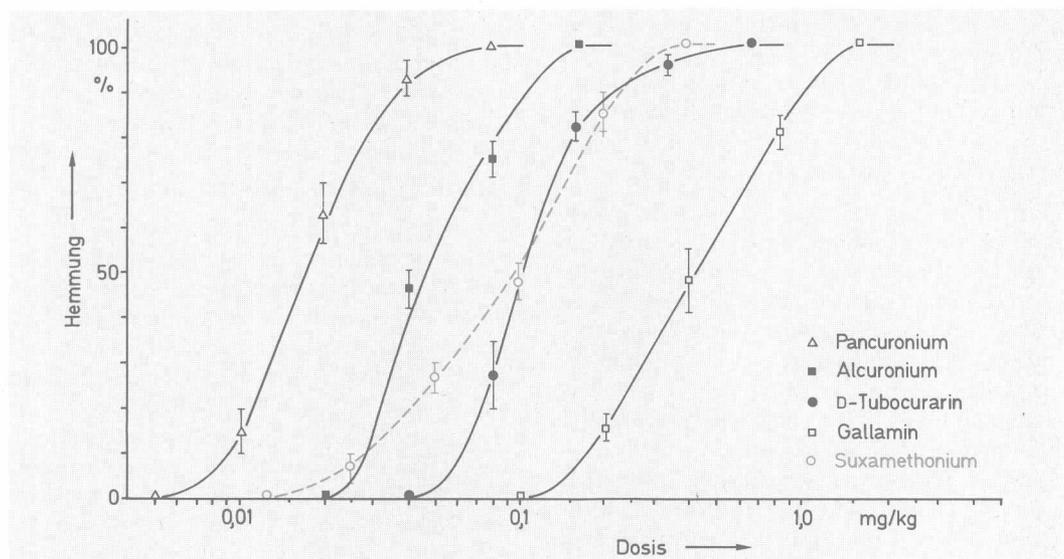


Abb. 1.3 Dosis-Wirkungs-Kurven einiger Muskelrelaxantien beim Menschen. Bei Patienten in chirurgisch indizierter Narkose wurde durch regelmäßige Nervenreizung die Beugemuskulatur der Finger stimuliert und die muskuläre Kraftentwicklung gemessen. Ordinate: Hemmung der Kontraktionskraft in % des Kontrollwertes vor Gabe eines Muskelrelaxans, Abszisse: verabreichte Dosis in mg/kg. Die vier nicht-depolarisierenden Pharmaka Pancuronium, Alcuronium, D-Tubocurarin und Gallamin sind unterschiedlich stark wirksam (s. die ED_{50} -Werte), zeigen aber etwa parallele Dosis-Wirkungs-Kurven. Das depolarisierende Muskelrelaxans Suxamethonium besitzt eine flachere Dosis-Wirkungs-Kurve. (Ergebnisse aus der Abteilung für Anästhesiologie der Universität Kiel)

nichts über die Neigung der Kurve aus. Obwohl die Kurven I und II dieselbe ED_{50} aufweisen, ist der Unterschied zwischen ihnen doch erheblich, wenn die Letalitätskurven der Substanzen A und B in die Betrachtung mit einbezogen werden. Die

Kurve III entspricht wie Kurve I der Substanz A, die LD_{50} beträgt 10^{-4} m bzw. g/ml. Unter LD_{50} (ED_{50}) wird die Dosis (Konzentration) verstanden, bei der 50% der Versuchstiere sterben. Die Substanz A zeichnet sich dadurch

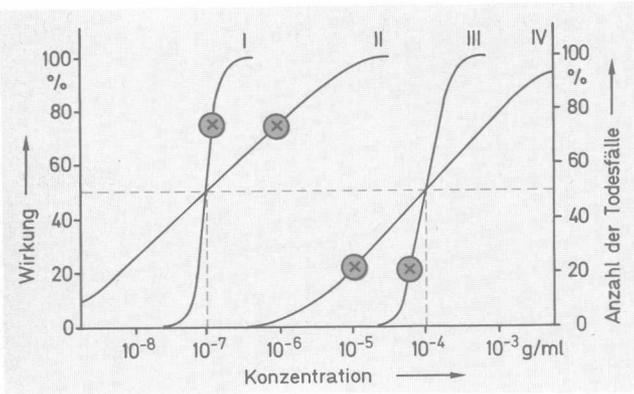


Abb. 1.4 Graphische Darstellung von Konzentrations-Wirkungs-Kurven bzw. Konzentrations-Letalitäts-Kurven. Abszisse: Konzentrationen (m bzw. g/ml) in logarithmischem Maßstab, Ordinaten: Wirkung bzw. Anzahl der Todesfälle in % der maximal möglichen. Mit Kreuzen sind die ED₇₅ und LD₂₅ markiert. Kurven I und III entsprechen Substanz A, Kurven II und IV Substanz B

aus, daß eine kleine Zunahme der Konzentration bereits eine außerordentliche Zunahme der Reaktion bzw. der Letalität mit sich bringt (steile Dosis-Wirkungs- bzw. Dosis-Letalitäts-Kurve). Die Substanz B verhält sich anders, ebenso wie die Dosis-Wirkungs-Kurve verläuft die Letalitätskurve (IV) sehr flach, eine Zunahme der Konzentration ruft nur eine geringe Zunahme der Wirksamkeit bzw. Letalität hervor, die LD₅₀ gleicht aber der von Substanz A.

Die Bedeutung von steilen oder flachen Abhängigkeiten wird sofort klar, wenn man sich in dem Diagramm ansieht, welche Verhältnisse vorliegen, wenn eine maximale Reaktion mit Substanz A oder Substanz B ausgelöst werden soll. Eine 100%ige Wirkung benötigt von der Substanz A eine Konzentration von etwa 3×10^{-7} , die minimale letale Dosis (LD₁₀) liegt bei etwa 3×10^{-5} g/ml. Es ist also ein Sicherheitsabstand von zwei Zehnerpotenzen vorhanden. Für die Substanz B ergibt sich für die maximale Wirkung eine Konzentration von 10^{-5} g/ml, das entspricht aber schon einer LD₂₀, das heißt, will man den maximalen Effekt erzwingen, werden 20% der Versuchstiere sterben! Ohne Gefährdung der Tiere ist also mit Substanz B keine maximale Wirkung zu erzielen. Was hier aus einem Tierversuch heraus erläutert ist, gilt natürlich mit besonderem Nachdruck für die Pharmakotherapie: nur die Substanz A wäre als Heilmittel geeignet (genügende therapeutische Breite!).

3.2 Therapeutische Breite

Der eben angeführte **Sicherheitsabstand**, den ein Heilmittel bei seiner Anwendung garantiert, wird als therapeutische Breite bezeichnet. Quantitative Maßzahlen für die therapeutische Breite, die aus Tierversuchen gewonnen werden, ergeben sich als Quotienten aus Punkten der Letalitäts- und der Dosis-Wirkungs-Kurve. So wird der therapeutische Index häufig definiert als $Th. I. = \frac{LD_{50}}{ED_{50}}$; je größer der Wert, das heißt, je weiter die Kurven voneinander entfernt, um so größer die therapeutische Breite. Dieses Maß hat aber einen großen Nachteil; denn es gibt die Verhältnisse nur richtig wieder, wenn alle Kurven parallel verlaufen. Sobald aber Unterschiede in der Steilheit vorhanden sind, ist der so definierte Th. I. kein Maß mehr für die therapeutische Breite, wie aus unserem obigen Beispiel mit der Substanz A und B hervorgeht: Beide Substanzen haben denselben therapeutischen Index, was zu einem glatten Fehlschluß verleitet. Beim Vergleich von Substanzen mit unterschiedlich geneigten Abhängigkeitskurven trifft ein anderes Maß sehr viel besser die tatsächlichen Verhältnisse. Die Zusammenstellung der Werte aus unserem Beispiel möge dies verdeutlichen.

Tab. 1.1 Quotienten zur Charakterisierung der therapeutischen Breite

Substanz	$\frac{LD_{50}}{ED_{50}}$	$\frac{LD_{25}}{ED_{75}}$	$\frac{LD_{10}}{ED_{90}}$
A	1000	≈ 500	≈ 250
B	1000	≈ 10	≈ 0,25

Da aus experimentellen Gründen der LD_{10} und der ED_{90} eine größere Unsicherheit anhaftet als der LD_{25} und der ED_{75} , ist der Quotient $\frac{LD_{25}}{ED_{75}}$ vielleicht die günstigste Möglichkeit; jedenfalls ergibt der Quotient $\frac{LD_{50}}{ED_{50}}$ einfach eine falsche Antwort, da die Substanzen A und B denselben Quotienten bekommen.

Während bei Tierversuchen die therapeutische Breite auf die Letalitätskurve bezogen werden kann, wird man sich in der klinischen Therapie auf die Dosis-Toxizitäts-Kurve (bedeutungsvolle Nebenwirkungen!) beziehen, die formal ein ebenso gutes Bezugssystem bietet wie die Letalitätskurve.

An dieser Stelle sei noch auf einen Zusammenhang hingewiesen, der sich zwar zwanglos aus der „therapeutischen Breite“ ergibt, aber doch, vor allem in der Arzneimittelreklame, immer wieder übersehen wird: *es interessiert für die Therapie nicht die absolute Wirksamkeit* (Dosis in g oder mg) *einer Substanz, sondern nur die therapeutische Breite*. Deshalb ist die Aussage „die neue Substanz X ist 2mal so wirksam wie das bisherige Medikament Y!“ völlig uninteressant, entscheidend wäre die Feststellung „die neue Substanz X hat eine 2fach größere therapeutische Breite als das bisherige Medikament Y!“.

3.3 Wirkungsmechanismus

Unter Wirkungsmechanismus einer Substanz versteht man die ihrer Wirkung zugrunde liegenden biochemischen und biophysikalischen Vorgänge, die sich zellulär (evtl. auch extrazellulär) abspielen. Die Wirkungsmechanismen von Arzneimitteln können sehr unterschiedlich sein, so z. B.:

Reaktion mit definierten Rezeptoren

Acetylcholin-, Katecholamin-, Histamin-, Opiat-Rezeptoren; die betreffenden Pharmaka sind im allgemeinen körpereigenen Verbindungen „nachgebaut“.

Hemmung von Enzymen

Hemmstoffe der Acetylcholinesterase, der Monoaminoxidase, der Xanthinoxidase usw.

Interferenz mit spezifischen Transportvorgängen

z. B. Pharmaka mit Säurecharakter, die den renalen Säuretransportmechanismus beschäftigen, wie Probenecid, oder Cocain, das den Noradrenalin-Transport in die Zellen erschwert.

Einlagerung in Membranen und Änderung derer Eigenschaften

„Stabilisierung“ der Membranen von Nervenzellen durch Narkotika und von Herzmuskelzellen durch Antiarrhythmika etc.

Kovalente Bindung an essentielle Substanzen des Zellstoffwechsels

Bindung von Zytostatika an DNS und von Antibiotika an Substanzen, die an der bakteriellen Protein-Synthese beteiligt sind.

Der Wirkungsmechanismus erklärt die Wirkung einer Substanz auf Grund ihres Eingriffs in bekannte physiologische oder biochemische Prozesse, ordnet einen speziellen Fall in größere allgemeine Gesetzmäßigkeiten ein und befriedigt damit das menschliche Kausalbedürfnis. Damit wird die Wirkung einer Substanz aus dem empirisch-deskriptiven Niveau heraufgehoben auf eine Stufe, in der sie mit Verständnis in einen durchschaubaren größeren Zusammenhang gestellt werden kann, sie „leuchtet ein!“ Unter dem didaktischen Gesichtspunkt bedeutet dieser Schritt die Umwandlung von Lernwissen in ableitbares, individuell nachvollziehbares Verständniswissen! Aus diesem Grund haben wir uns im vorliegenden Lehrbuch bemüht, wann immer es anging, Wirkungsmechanismen oder zumindest Zusammenhänge darzustellen, um ein Verstehen möglich zu machen.

3.4 Biologische Streuung

Wenn beim wiederholten Messen ein und desselben Vorganges die Meßwerte nicht identisch, sondern um einen Mittelpunkt herum gruppiert sind, so wird diese Erscheinung Streuung genannt. Der dazu errechnete Mittelwert ist „unscharf“, er weist eine Unsicherheit auf, als deren quantitatives Maß meistens die Varianz, Summe der Abweichungsquadrate geteilt durch die Anzahl der Messungen minus 1:

$$\frac{\sum x^2}{n-1} = s^2 = \text{Varianz,}$$

oder die mittlere Abweichung des Mittelwertes

($s_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{n}}$) angegeben wird.

$s_{\bar{x}}$ = Abweichung des einzelnen Meßwertes x vom Mittelwert \bar{x}

\bar{x} = Mittelwert

n = Anzahl der einzelnen Meßwerte