

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-

spricht aufgrund aktueller Entwicklungen nicht mehr den Erfordernissen. Chloridkanäle fehlen vollständig.

Die Lymphokine und Cytokine des Immunsystems werden einzeln vorgestellt. Dies dient zwar einerseits der Übersichtlichkeit, jedoch wird andererseits dabei der Aspekt der komplexen Interaktion dieser Mediatoren nicht hinreichend deutlich. Einige Unterabschnitte, so die Darstellung der physiologischen und klinischen Bedeutung von Interleukinen, sind sehr informativ. Demgegenüber ist die Rolle von TNF unterbewertet; bei der Darstellung der Nachweismethoden werden deren Vor- und Nachteile nicht ausreichend diskutiert, und manche Literaturzitate bleiben unerwähnt. Die zitierte Literatur, die häufig älter als fünf Jahre ist, läßt besonders bei der Abhandlung von pharmakologischen Modulatoren des Immunsystems die Aktualität vermissen.

Der letzte Abschnitt des Bandes ist der molekularen Struktur, Regulation und Ligandenchemie der wichtigsten intrazellulären Rezeptorsysteme – Vitamin D, Schilddrüsenhormon und Steroidhormon – gewidmet. Die Darstellung ist im wesentlichen überzeugend gelungen. Eine Ausnahme ist die Physiologie und Pathophysiologie der Steroidrezeptoren, die leider wenig übersichtlich über das Kapitel verteilt wurde. Aktuelle und umfangreiche Literaturangaben ermöglichen bei speziellen Fragen einen problemlosen Einstieg in die Originalliteratur.

Zusammenfassend ist dieser Band eine umfangreiche Zusammenstellung von guten Review-Artikeln zu bestimmten Schwerpunktthemen, aber kein in sich geschlossenes Lehrbuch oder umfassendes Nachschlagewerk.

Martin Bechem, Arno Friedl,
Siegbert Hebesch, Gabriele Hecker,
Henning Sommermeyer, Hans-Peter Stasch

Band 4: Quantitative Drug Design. Bandherausgeber: C. A. Ramsden. XVI, 766 S. – ISBN 0-08-037060-8

Der vierte Band des Werkes enthält 24 Beiträge namhafter Autoren. Schwerpunkte sind die „klassischen“ Methoden zur Untersuchung quantitativer Struktur-Wirkungs-Beziehungen und Methoden des Molecular Modelling.

Ausführlich werden Methoden zur quantitativen Beschreibung der physikochemischen Eigenschaften von chemischen Strukturen und ihrer Wechselwirkungen behandelt. Rechnergestützte theoretische Verfahren stehen dabei im Vordergrund, wobei diese Verfahren von Fragmentansätzen zur Abschätzung der Lipophilie (A. J. Leo) bis hin zu Methoden der Moleküldynamik zur Berechnung relativer freier Energien von Molekül-Rezeptor-Komplexen (J. A. McCammon) reichen.

Die quantitative Beschreibung biologischer Daten und der Transport von Substanzen an den Zielort werden jeweils in nur einem Beitrag von Y. C. Martin et al. bzw. J. C. Dearden behandelt.

Die Modelle und mathematischen Verfahren zur Korrelation von Struktur und Wirkung sind wieder Thema mehrerer Beiträge, wobei z. B. Hansch-Ansatz und Free-Wilson-Methode eingehend und mit vielen Beispielen von T. Fujita bzw. H. Kubinyi dargestellt werden. Andere Beiträge beschäftigen sich mit dem Design von Testserien sowie Methoden der Mustererkennung. Ergänzt wird diese Gruppe von Beiträgen durch eine Beschreibung von Methoden, die eine Substrukturanalyse zur Abschätzung der Toxizität und zur Auswahl von Testsubstanzen für Screeninguntersuchungen umfassen (P. N. Craig) sowie durch eine Darstellung des Distance-Geometry-Verfahrens (A. K. Ghose, G. M. Crippen).

Modelle und Techniken der Molekülgraphik beim Drug Design werden in drei Beiträgen von R. Langridge und T. E.

Klein, G. R. Marshall und C. B. Naylor sowie J. M. Blaney und C. Hansch behandelt. Dabei wird auch die Beziehung dieser Methoden zu den quantitativen Verfahren geschildert.

Ziel der Herausgeber war offensichtlich nicht eine gleichgewichtige und vollständige Darstellung aller auf diesem Gebiet bestehenden Modelle und Verfahren. In einigen Fällen werden die Auslassungen begründet, z. B. bei der zu knappen Darstellung der Konnektivitäts-Indices. Bei anderen Gebieten wie der Behandlung von QSAR-Parametern für Peptide oder der Untersuchung von Struktur-Pharmakokinetik-Beziehungen sind die Auslassungen weniger verständlich.

Die unvermeidlichen Überschneidungen zwischen den Beiträgen halten sich in vernünftigem Rahmen. Bei den einleitenden Beiträgen sind aber z. B. die Informationen über Chemie-Datenbanken zu umfangreich geraten, da diese bereits im ersten Band als Informationsquellen aufgeführt wurden.

Der Band ist technisch hervorragend gestaltet. Die lange Vorbereitungszeit hat aber leider dazu geführt, daß nur Entwicklungen bis etwa 1988 berücksichtigt werden konnten. Einige wichtige aktuelle Themen, z. B. 3D-Datenbanken, automatisierte Verfahren zum Design von Liganden für bekannte Rezeptorstrukturen oder die Quantifizierung chemischer Ähnlichkeit, sind aus diesem Grund leider nicht abgehandelt worden.

Trotz des hohen Preises und der Konkurrenz einiger existierender guter Monographien speziell im QSAR-Gebiet garantieren die hervorragenden Autoren für Qualität und Erfolg dieses Buches.

Eike Möller, Martin Blunck

Band 5: Biopharmaceutics. Bandherausgeber: J. B. Taylor. XVII, 756 S. – ISBN 0-08-037061-6

Band 5 der vorliegenden Reihe befaßt sich mit dem Thema „Biopharmaceutics“ und spannt einen weiten Bogen von den „Principles of Pharmacokinetics and Metabolism“ über „Analytical Methodology“ bis hin zu galenischen Fragen in „Chemistry and Pharmacy in Drug Development“.

In einem ersten Teil werden die Grundlagen der Pharmakokinetik, beginnend mit allgemeinen Kapiteln zu Absorption, Verteilung und Metabolismus behandelt. Diese Arbeiten vermitteln dem in der Arzneimittelentwicklung tätigen Wissenschaftler einen guten Überblick über die der Pharmakokinetik zugrunde liegenden Prinzipien. Hier ist vor allem die sehr knapp gefaßte, aber trotzdem als Einstieg sehr geeignete Zusammenfassung von T. N. Tozer zu erwähnen. Lobenswert ist in den einführenden Kapiteln die Betonung der physiologischen Grundlagen pharmakokinetischer Prozesse, z. B. bei der Absorption (Dennis). Eine ausführlichere Behandlung des Themenkreises Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenz, der in den letzten Jahren eine erhebliche Aktualität gewonnen hat, wäre in diesem Abschnitt wünschenswert. Das Kapitel „Distribution and Clearance Concepts“ von Gaillot et al. faßt in hervorragender Weise die Kenntnisse über physiologische Grundlagen und Bedeutung von Verteilungsvorgängen zusammen, während das Clearance-Konzept einen deutlich breiteren Raum verdient hätte.

Im Abschnitt „Sites of Drug Metabolism, Prodrugs and Bioactivation“ findet sich eine gut gegliederte Diskussion der Ziele und Konzepte im Design von Prodrugs. Der Umfang der zitierten Literatur wie auch die tabellarische Zusammenstellung neuerer Übersichtsartikel ist für Leser unterschiedlicher Fachrichtungen nützlich. Das sehr umfangreiche Gebiet der Bioaktivierung von Chemikalien zu reakti-