

Inhalt

Teil A Allgemeine Pharmakologie 1

K. H. Graefe

1	Grundbegriffe und Gebiete der Pharmakologie	3
1.1	Grundbegriffe	3
1.2	Gebiete der Pharmakologie	3
2	Pharmakodynamik	4
2.1	Mechanismen der Pharmakonwirkung	4
2.1.1	Rezeptorvermittelte Wirkungen	4
	Membranständige Rezeptoren	5
	Intrazelluläre Rezeptoren	9
2.1.2	Durch rezeptorähnliche Proteine vermittelte Wirkungen	9
2.1.3	Anders vermittelte Wirkungen	9
2.2	Quantitative Aspekte der Pharmakonwirkung	9
2.2.1	Kinetik der Pharmakon-Rezeptor-Interaktion	9
	Affinität	10
	Intrinsische Aktivität	11
2.2.2	Quantitative Konzentrations- bzw. Dosis-Wirkungs-Kurven	13
	Agonisten	13
	Antagonisten	15
2.3	Qualitative Dosis-Wirkungs-Kurven	18
2.4	Pharmakodynamische Ursachen der Variabilität von Pharmakonwirkungen	20
2.4.1	Pharmakodynamische Toleranz	20
	Rezeptorvermittelte Toleranz	20
	Erschöpfung von Mediatoren	21
	Physiologische Adaptation	21
2.4.2	Pharmakodynamische Sensibilisierung und Potenzierung	21
2.4.3	Pharmakodynamische Wechselwirkungen ...	22
	Krankheitsbedingte Wechselwirkungen	22
	Wechselwirkungen zwischen Pharmaka	22
3	Pharmakokinetik	23
3.1	Überblick	23
3.2	Von der Applikation des Arzneimittels bis zum Eintritt des Pharmakons in den systemischen Kreislauf	24
3.2.1	Applikation des Arzneimittels und Freisetzung des Pharmakons	24
3.2.2	Resorptionsmechanismen	25
3.2.3	Zusammenspiel von Applikationsart und Resorption	26
	Orale Verabreichung	26

	Sublinguale oder bukkale Verabreichung	27
	Rektale Verabreichung	28
	Nasale Verabreichung	28
	Verabreichung von Augentropfen	28
	Transdermale Verabreichung	29
	Inhalative Verabreichung	29
	Intravasale, intramuskuläre und subkutane Verabreichung	29
3.3	Verteilung	30
3.3.1	Verteilungsräume und Verteilungsmechanismen	30
3.3.2	Einflüsse auf das Verteilungsmuster von Pharmaka	30
	Permeabilität des Kapillarendothels und anderer Barrieren	31
	Proteinbindung von Pharmaka	32
	pH-Verteilung (Ionenfalle)	33
	Fettgehalt des Gewebes	34
	Affinität zum Knochengewebe	34
3.4	Elimination	35
3.4.1	Elimination durch Metabolisierung (Biotransformation)	35
	Phase-I-Reaktionen	36
	Phase-II-Reaktionen	38
3.4.2	Elimination durch Ausscheidung (Exkretion) .	38
	Renale Ausscheidung	39
	Biliäre Ausscheidung	42
	Intestinale Ausscheidung	42
3.5	Klinische Pharmakokinetik	42
3.5.1	Bioverfügbarkeit	43
3.5.2	Plasma-Halbwertszeit	44
3.5.3	Clearance	45
3.5.4	Verteilungsvolumen	47
3.5.5	Lineare und nicht lineare Kinetik	48
3.5.6	Pharmakokinetische Berechnungen	49
	Bedeutung der Halbwertszeit	49
	Initialdosis und Erhaltungsdosis	49
3.6	Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik	50
3.6.1	Zeitverlauf der Pharmakonwirkung	50
3.6.2	Determinanten der Wirkdauer von Pharmaka	51
3.7	Pharmakokinetische Ursachen der Variabilität von Pharmakonwirkungen	52
3.7.1	Pharmakokinetische Toleranz	52
3.7.2	Pharmakogenetik	53
3.7.3	Pharmakokinetische Wechselwirkungen ...	54
	Wechselwirkungen zwischen Pharmaka und Erkrankungen	54
	Wechselwirkungen zwischen Pharmaka	54

4	Besonderheiten der Pharmakotherapie in bestimmten Lebensabschnitten	56
4.1	Pharmakotherapie in Schwangerschaft und Stillperiode	56
4.2	Pharmakotherapie im Kindesalter	57
4.3	Pharmakotherapie beim alten Menschen	59
4.3.1	Hohe Anzahl verordneter Pharmaka	59
4.3.2	Altersbedingte Veränderungen der Pharmakodynamik	59
4.3.3	Altersbedingte Veränderungen der Pharmakokinetik	60
5	Entwicklung und Anwendung von Arzneimitteln	61
5.1	Arzneimittelentwicklung	61
5.1.1	Präklinischer Abschnitt der Entwicklung	61
5.1.2	Klinischer Abschnitt der Entwicklung	61
	Phasen der klinischen Prüfung	62
	Methoden der klinischen Prüfung	63
	Ergebnisse klinischer Studien	64
5.2	Zulassung, Anwendung und Überwachung von Arzneimitteln	64
5.3	Rezeptieren von Arzneimitteln	65
5.3.1	Privatrezept	65
5.3.2	Kassenrezept und Betäubungsmittelrezept	66
6	Besondere (alternative) Therapierichtungen	68
6.1	Phytotherapie	68
6.2	Antiempirische Therapiesysteme	68
6.2.1	Homöopathische Arzneitherapie	68
6.2.2	Anthroposophische Arzneitherapie	69

Teil B Klinische Pharmakologie übergreifender Systeme 71
K. H. Graefe

1	Autonomes Nervensystem	73
1.1	Sympathisches Nervensystem	73
1.1.1	Klinische Bedeutung	73
1.1.2	Anatomische und physiologische Grundlagen	73
	Vorkommen noradrenerger und adrenerger Neurone	73
	Transmittersynthese	74
	Transmitterfreisetzung	75
	Transmitterinaktivierung	76
	Adrenozeptoren und vermittelte Wirkungen	78
1.1.3	Sympathomimetika	80
	Direkt wirkende Sympathomimetika	80

	Indirekt wirkende Sympathomimetika	83
1.1.4	α -Rezeptor-Antagonisten	85
1.1.5	β -Rezeptor-Antagonisten	87
1.1.6	Antisymphotonika	91
	Grundlagen	91
	Therapeutische Anwendung	92
1.2	Parasympathisches Nervensystem	93
1.2.1	Klinische Bedeutung	93
1.2.2	Anatomische und physiologische Grundlagen	93
	Vorkommen cholinergischer Neurone	93
	Transmittersynthese	94
	Transmitterfreisetzung	94
	Mechanismen der Transmitterinaktivierung	95
	Acetylcholinrezeptoren und vermittelte Wirkungen	95
1.2.3	Parasympathomimetika	98
	Direkt wirkende Parasympathomimetika	98
	Cholinesterase-Hemmstoffe	100
1.2.4	Muskarinrezeptor-Antagonisten	103
1.2.5	Periphere Muskelrelaxanzien	106
	Nicht depolarisierende Muskelrelaxanzien	106
	Depolarisierende Muskelrelaxanzien	108
	Dantrolen	109
	Botulinustoxin	110
2	Gewebshormone	112
2.1	Histamin	112
2.1.1	Klinische Bedeutung	112
2.1.2	Physiologische Grundlagen	113
	Vorkommen	113
	Synthese, Speicherung und Abbau	113
	Mechanismen der Histaminfreisetzung	114
	Histaminrezeptoren und vermittelte Wirkungen	115
2.1.3	Hemmstoffe der IgE-vermittelten Mastzellaktivierung	115
2.1.4	Histaminrezeptor-Antagonisten	117
	H ₁ -Rezeptor-Antagonisten	117
	H ₂ -Rezeptor-Antagonisten	121
2.2	Serotonin	122
2.2.1	Klinische Bedeutung	122
2.2.2	Physiologische Grundlagen	122
	Vorkommen	122
	Synthese, Speicherung und Freisetzung	123
	Mechanismen der Serotonininaktivierung	123
	Serotoninrezeptoren und vermittelte Wirkungen	123
2.2.3	5-HT-Rezeptor-Agonisten	126
2.2.4	5-HT-Rezeptor-Antagonisten	128
	Nichtselektive 5-HT-Rezeptor-Antagonisten	128
	Selektive 5-HT ₃ -Rezeptor-Antagonisten („Setrone“)	128
2.3	Arachidonsäure-Metabolite	130
2.3.1	Klinische Bedeutung	130
2.3.2	Physiologische Grundlagen	130
	Prostanoide	130
	Leukotriene	132
2.3.3	Prostaglandine und Prostaglandin-Analoga	134

2.3.4	COX-Hemmstoffe	136	5.2	Immunsuppressiva	182
2.3.5	Leukotrienrezeptor-Antagonisten	136	5.2.1	Zytotoxische Immunsuppressiva	183
3	Ionenkanäle	138		Cyclophosphamid	184
3.1	Klinische Bedeutung	138		Azathioprin	185
3.2	Physiologische Grundlagen	138		Methotrexat	187
3.3	Na⁺-Kanalblocker	139	5.2.2	Immunsuppressiva mit hemmender Wirkung auf die antigeninduzierte T-Zell-Aktivierung .	188
3.3.1	Lokalanästhetika	139		Ciclosporin	189
3.3.2	Antikonvulsiva und Klasse-I-Antiarrhythmika	143		Tacrolimus	191
3.4	Ca²⁺-Kanalblocker	143		Glukokortikoide (Prednisolon, 6 α -Methyl- prednisolon)	192
3.4.1	Spannungsabhängige Ca ²⁺ -Kanäle und ihre physiologische Bedeutung	143		Abatacept	194
3.4.2	L-Kanalblocker	144	5.2.3	Immunsuppressiva mit hemmender Wirkung auf den IL-2-Rezeptor und seine Signaltrans- duktion	195
3.4.3	Antikonvulsiva (Antiepileptika)	148		Basiliximab und Daclizumab	195
3.5	Pharmaka mit Wirkung auf K⁺-Kanäle	148		Sirolimus (Rapamycin) und Everolimus	196
3.5.1	K ⁺ -Kanäle und ihre physiologische Bedeutung	148		Mycophenolatmofetil/Natrium-Mycophenolat	198
	Spannungsabhängige K ⁺ -Kanäle (K _v -Kanäle) .	148		Leflunomid	198
	Einwärtsgleichrichtende K ⁺ -Kanäle		5.2.4	Immunsuppressiva mit unklarem Wirkungs- mechanismus	199
	(K _{ir} -Kanäle)	148		Sulfasalazin (Salazosulfapyridin)	199
	Zwei-Poren (Tandemporen) K ⁺ -Kanäle			Chloroquin und Hydroxychloroquin	200
	(2P-K ⁺ -Kanäle)	149	5.2.5	Immunologisch wirkende Immunsuppressiva	201
3.5.2	K _v -Kanalblocker	149		Anti-RhD-Immunglobulin	201
3.5.3	K _{ATP} -Kanalöffner	150		Anti-Lymphozyten-Globuline	201
3.5.4	K _{ATP} -Kanalblocker	152		Muromonab-CD3	202
4	Gefäßsystem	153		Rituximab	202
4.1	Anatomische und physiologische Grundlagen	153	5.3	Immunstimulanzien	203
4.1.1	Regulation des Gefäßtonus	154	5.3.1	Antigenspezifische Immunstimulation	203
	Neuronale Mechanismen	154	5.3.2	Unspezifische Immunstimulation	203
	Humorale Mechanismen	154		Imiquimod	203
	Parakrine Mechanismen	158	5.4	Mediatoren des Immunsystems	203
4.2	Pharmaka mit Wirkung auf das Gefäßsystem	160	5.4.1	Immunglobuline (Antikörper)	203
4.2.1	Hemmstoffe des Angiotensin-Konversions- enzym (ACE)	162	5.4.2	Interferone (IFN)	204
4.2.2	AT ₁ -Rezeptor-Antagonisten	166	5.4.3	Aldesleukin	206
4.2.3	Aliskiren	168	5.5	Antagonisten von Mediatoren oder Rezepto- ren des Immunsystems	206
4.2.4	Nitrovasodilatoren	169	5.5.1	TNF- α -Antagonisten	206
4.2.5	Hemmstoffe der Typ-5-Phosphodiesterase (PDE5)	172	5.5.2	Omalizumab	209
4.2.6	Endothelinrezeptor-Antagonisten	175	5.5.3	Anakinra	209
4.2.7	Dihydralazin	176	5.5.4	Tocilizumab	209
4.3	Pharmakotherapie ausgewählter Erkrankun- gen des Gefäßsystems	177	5.6	Pharmakotherapie ausgewählter (Auto-)Immunerkrankungen	210
4.3.1	Arterielle Hypertonie, koronare Herzkrank- heit, Herzinsuffizienz	177	5.6.1	Rheumatoide Arthritis	210
4.3.2	Pulmonal-arterielle Hypertonie	177	5.6.2	Systemischer Lupus erythematodes (SLE) ...	212
			5.6.3	IgE-vermittelte Erkrankungen	213
				Anaphylaktischer Schock	213
				Allergische Rhinokonjunktivitis (Heuschnupfen)	213
5	Immunsystem	179	5.6.4	Akutes rheumatisches Fieber	214
5.1	Physiologische und pathophysiologische Grundlagen	179			
5.1.1	Komponenten des Immunsystems	179			
	Unspezifische (angeborene) Immunabwehr ..	179			
	Spezifische (erworbene) Immunabwehr	180			
5.1.2	Immunallergische Überempfindlichkeits- reaktionen	181			

6	Nozizeptives System	215
6.1	Physiologische Grundlagen	215
6.1.1	Mechanismen der Schmerzentstehung und -verarbeitung	215
	Aufsteigendes nozizeptives Neuronensystem	215
	Absteigendes antinozizeptives Neuronen- system	216
6.1.2	Schmerzformen	218
6.1.3	Möglichkeiten der Pharmakotherapie von Schmerzen	219
6.2	Opioid-Analgetika und andere Opioid- rezeptor-Agonisten	220
6.2.1	Nomenklatur und Einteilung	220
6.2.2	Struktur und Wirkungsmechanismus	220
6.2.3	Wirkungen	221
	Zentrale Wirkungen	221
	Periphere Wirkungen	225
6.2.4	Pharmakokinetik	225
6.2.5	Indikationen	226
6.2.6	Unerwünschte Wirkungen	229
6.2.7	Kontraindikationen	231
6.2.8	Wechselwirkungen	231
6.3	Opioidrezeptor-Antagonisten	231
6.4	Antitussiva	233
6.5	Nichtopioid-Analgetika: Antipyretische Analgetika	234
6.5.1	Wirkprofil der gesamten Wirkstoffgruppe	235
	Wirkungsmechanismus und Wirkungen	235
	Pharmakokinetik	235
6.5.2	Allgemeine Aspekte der therapeutischen Anwendung	235
	Indikationen	235
	Unerwünschte Wirkungen (organbezogen)	235
	Kontraindikationen	238
	Wechselwirkungen	238
6.5.3	Antipyretische Analgetika ohne antiphlogis- tische Wirkung	238
	Paracetamol	239
	Metamizol	240
6.5.4	Antipyretische Analgetika mit antiphlogis- tischer Wirkung	241
	Nichtselektive COX-Hemmstoffe mit anti- phlogistischer Wirkung	241
	Selektive COX-2-Inhibitoren	246
6.6	Nichtopioid-Analgetika: Andere Substanzen	248
6.6.1	Flupirtin	248
6.6.2	Ketamin	249
6.6.3	Capsaicin	249
6.6.4	Zicotinid	250
6.7	Adjuvante Schmerztherapeutika	250
6.7.1	Antidepressiva	250
6.7.2	Antikonvulsiva	251
6.7.3	Glukokortikoide	251
6.7.4	Bisphosphonate	251
6.8	Pharmakotherapie ausgewählter Schmerz- syndrome	251
6.8.1	Grundlagen	251
	Objektivierung der Schmerzintensität („Schmerzmessung“)	251

	WHO-Stufenschema	251
6.8.2	Kopfschmerzen	253
	Primäre Kopfschmerzen	253
	Sekundäre Kopfschmerzen	255
6.8.3	Andere akute Schmerzsyndrome	255
	Postoperative Schmerzen	255
	Kolikschmerzen	256
6.8.4	Andere chronische Schmerzsyndrome	256
	Tumorschmerzen	256
	Osteoporoseschmerzen	257
	Neuropathische Schmerzsyndrome	257

Teil C Klinische Pharmakologie einzelner Organsysteme und wichtiger Indikationsgebiete

*K. H. Graefe: C1 – C14,
H. Bönisch: C15*

1	Zentrales Nervensystem	261
1.1	Physiologische Grundlagen	261
1.1.1	Dopaminerges System	261
1.1.2	Glutamaterges System	263
1.1.3	GABAerges System	265
1.1.4	Glycinerges System	267
1.2	Narkose	267
1.2.1	Allgemeine Grundlagen	267
1.2.2	Narkotika	269
	Inhalationsnarkotika	269
	Injektionsnarkotika	272
1.2.3	Andere injizierbare Wirkstoffe in der Anästhesie	276
	Midazolam	276
	Fentanyl-Analoga	276
1.3	Angststörungen und Spannungszustände	277
1.3.1	Anxiolytika	277
	Benzodiazepine	277
	Benzodiazepin-Antagonist: Flumazenil	283
1.4	Schlafstörungen	283
1.4.1	Hypnotika	284
	Benzodiazepine	284
	Benzodiazepinartig wirkende Hypnotika	284
	Chloralhydrat	286
	Clomethiazol	286
	Melatonin	286
1.5	Epilepsie	287
1.5.1	Antikonvulsiva	289
	Grundlagen und Wirkprofil der gesamten Wirkstoffgruppe	289
	Wirkstoffe	293
	Therapeutische Anwendung von Anti- konvulsiva	298

1.6	Parkinson-Syndrom	302			
1.6.1	Grundlagen	302	2.3	Nebennierenrinde	369
1.6.2	Antiparkinsonmittel	304	2.3.1	Grundlagen	369
	Levodopa (L-DOPA)	304	2.3.2	Wirkstoffe	369
	Dopaminrezeptor-Agonisten	306		Glukokortikoide	369
	COMT-Hemmstoffe	307		Mineralokortikoide	376
	MAO-B-Hemmstoffe	308		Aldosteronrezeptor-Antagonisten (Mineralo-	
	NMDA-Rezeptor-Antagonisten	309		kortikoidrezeptor-Antagonisten)	377
	Muskarinrezeptor-Antagonisten	310	2.4	Keimdrüsen	379
1.6.3	Therapie des Parkinson-Syndroms	311	2.4.1	Grundlagen	379
1.7	Demenzen	313	2.4.2	Wirkstoffe	380
1.7.1	Grundlagen	313		Androgene	380
1.7.2	Pharmakotherapie von Demenzen	314		Pharmaka mit antiandrogener Wirkung	382
1.8	Schizophrenie	315		Gestagene	383
1.8.1	Grundlagen	315		Pharmaka mit antigestagener Wirkung	387
1.8.2	Neuroleptika (Antipsychotika)	317		Östrogene	387
1.8.3	Pharmakotherapie der Schizophrenie	326		Pharmaka mit antiöstrogener Wirkung	391
1.9	Affektive Störungen	328	2.4.3	Wichtige Anwendungsgebiete für Sexual-	
1.9.1	Depression	329		hormone	393
	Klinische und pathophysiologische Grund-			Hormonersatztherapie nach der Menopause .	393
	lagen	329		Hormonelle Kontrazeption	394
	Antidepressiva (Thymoleptika)	329	3	Stoffwechsel	399
	Pharmakotherapie unipolarer Depressionen .	340	3.1	Diabetes mellitus	399
1.9.2	Manie und bipolare Störung	342	3.1.1	Pathophysiologische Grundlagen	399
	Antimanisch wirkende und stimmungs-			Insulin	399
	stabilisierende Stoffe	342		Typ-1-Diabetes	402
	Pharmakotherapie von Manien und bipolaren			Typ-2-Diabetes	403
	Störungen	344		Gestationsdiabetes	404
1.10	Abhängigkeit (Sucht)	344	3.1.2	Wirkstoffe zur Behandlung des Diabetes	
1.10.1	Klinische und pathophysiologische Grund-			mellitus	404
	lagen	344		Humaninsulin und seine Analoga	404
1.10.2	Suchterzeugende Stoffe	346		Orale Antidiabetika und Inkretin-Analoga ...	406
1.10.3	Pharmakotherapie des Abhängigkeitssyn-		3.1.3	Pharmakotherapie des Diabetes mellitus ...	411
	droms	349		Therapie des Typ-1-Diabetes	411
	Therapeutische Prinzipien	349		Therapie des Typ-2-Diabetes	414
	Anticraving-Substanzen	350		Therapie des Gestationsdiabetes	415
2	Hormonelle Systeme	352	3.2	Fettstoffwechselstörungen	415
2.1	Hypothalamus und Hypophyse	352	3.2.1	Pathophysiologische Grundlagen	415
2.1.1	Physiologische Grundlagen	352	3.2.2	Hemmstoffe der Cholesterolsynthese (Statine)	418
2.1.2	Hormone des Hypothalamus und ihre kli-		3.2.3	Hemmstoffe der intestinalen Cholesterol-	
	nische Anwendung	352		resorption	421
	Freisetzungshormone (Releasing-Hormone) .	352	3.2.4	Colestyramin	421
	Hemmhormone (Release-Inhibiting-		3.2.5	Fibrate	422
	Hormone)	354	3.2.6	Nikotinsäure und ihre Analoga	423
2.1.3	Hormone der Hypophyse und ihre klinische		3.2.7	Pharmakotherapie der Adipositas	425
	Anwendung	355		Grundlagen	425
	Hormone des Hypophysenvorderlappens ...	355		Wirkstoffe	425
	Hormone des Hypophysenhinterlappens ...	358	3.3	Gicht (Hyperurikämie)	426
2.2	Schilddrüse	359	3.3.1	Pathophysiologische Grundlagen	426
2.2.1	Grundlagen	359	3.3.2	Pharmaka mit Wirkung gegen Gicht	426
2.2.2	Wirkstoffe	362		Mittel gegen akute Gichtanfälle	426
	Substitutionstherapeutika	362		Urikostatika	427
	Thyreostatika	366		Urikosurika	429
2.2.3	Pharmakotherapie ausgewählter Schild-		3.3.3	Rasburicase	430
	drüsenenerkrankungen	367	3.4	Knochenstoffwechselstörungen	430
	Euthyreote Jodmangelstruma	367	3.4.1	Physiologische Grundlagen	430
	Hyperthyreose	367		Knochenstoffwechsel	430

Einflussfaktoren auf den Knochenstoffwechsel	431	6	Niere	466
3.4.2 Hemmstoffe der Knochenresorption (antiresorptive Stoffe)	432	6.1	Grundlagen	466
Bisphosphonate	432	6.2	Diuretika	467
Kalzitonin	434	6.2.1	Carboanhydrase-Hemmstoffe	468
Estradiol und Raloxifen	435	6.2.2	Schleifendiuretika	470
3.4.3 Die Knochenneubildung fördernde, anabole Stoffe	436	6.2.3	Thiazid-Diuretika (Thiazide)	473
Parathormon und Teriparatid	436	6.2.4	Kaliumsparende Diuretika	475
Fluorid	436	6.2.5	Andere Diuretika	477
3.4.4 Pharmakotherapie ausgewählter Erkrankun- gen des Knochens	436		Osmotische Diuretika (Osmodiuretika)	477
Osteoporose	436	7	Kardiovaskuläres System	478
Rachitis und Osteomalazie	438	7.1	Arterielle Hypertonie	478
4 Blutbildendes System	439	7.1.1	Grundlagen	478
4.1 Erythropoese	439	7.1.2	Allgemeine Therapieoptionen	479
4.1.1 Pathophysiologische und klinische Grund- lagen	439	7.1.3	Klinisch-therapeutisches Vorgehen	481
Anämie	439		Einschätzung des individuellen Risikos	481
4.1.2 Eisen und Eisenmangelanämie	440		Definition des Behandlungsziels	482
Pharmakotherapie mit Eisen	442		Auswahl des Antihypertensivums	482
4.1.3 Vitamin B ₁₂ und Vitamin-B ₁₂ -Mangel-Anämie	443	7.1.4	Behandlungsstrategie	485
Pharmakotherapie mit Cobalamin	445		Dosierungsintervall	487
4.1.4 Folsäure und Folsäuremangelanämie	445		Antihypertensive Therapie bei besonderen Patientengruppen	487
Pharmakotherapie mit Folsäure-Präparaten ..	447		Hypertensiver Notfall	487
4.1.5 Erythropoetin (EPO) und renale Anämie	447	7.2	Schwangerschaft	487
Pharmakotherapie mit Erythropoetin(derivat- en)	447	7.2	Koronare Herzkrankheit (KHK)	488
4.2 Leukopoese	448	7.2.1	Klinische und pathophysiologische Grund- lagen	488
4.2.1 Granulozyten-koloniestimulierender Faktor (G-CSF)	449	7.2.2	Pharmakotherapie der koronaren Herzkrank- heit	491
4.3 Plasmaersatzstoffe	450		Stabile Angina pectoris	491
4.3.1 Gelatine	450		Akutes Koronarsyndrom	493
5 Gerinnungssystem	451	7.2.3	Myokardinfarkt mit ST-Elevation	493
5.1 Physiologische Grundlagen	451	7.3	Primär- und Sekundärprävention der KHK ..	495
5.1.1 Thrombozyten-Aktivierung	451	7.3	Herzrhythmusstörungen	496
5.1.2 Blutgerinnung	451	7.3.1	Tachykarde Rhythmusstörungen	496
5.2 Hemmstoffe der Thrombozytenaggregation .	453		Pathophysiologische Grundlagen	496
5.2.1 Acetylsalicylsäure (ASS)	453		Wirkstoffe und Einteilung	498
5.2.2 ADP-Rezeptor-Antagonisten	454		Pharmakotherapie ausgewählter Tachy- arrhythmien	505
5.2.3 Glykoprotein (GP)-IIb/IIIa-Antagonisten	456	7.4	Herzinsuffizienz	508
5.3 Antikoagulanzen	457	7.4.1	Klinische und pathophysiologische Grund- lagen	508
5.3.1 Direkt wirkende Antikoagulanzen	457	7.4.2	Wirkstoffe	511
Heparine	457		Pharmaka mit positiv inotroper Wirkung ...	511
Heparinoide und Rivaroxaban	459		Pharmaka ohne positiv inotrope Wirkung ...	516
Hirudin-Analoga	460	7.4.3	Pharmakotherapie der chronischen Herz- insuffizienz	518
5.3.2 Indirekt wirkende Antikoagulanzen (Cumarin-Derivate)	460	8	Respiratorisches System	523
5.4 Fibrinolytika (Thrombolytika)	463	8.1	Obstruktive Atemwegserkrankungen	523
5.4.1 Direkte Fibrinolytika	463	8.1.1	Pathophysiologische und klinische Grund- lagen	523
5.4.2 Indirekte Fibrinolytika	464		Asthma bronchiale	523
5.5 Antifibrinolytika	465		Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD)	525

8.1.2	Therapieprinzipien	527	Morbus Crohn	563
	Grundlagen der inhalativen Pharmakotherapie	527	Colitis ulcerosa	564
8.1.3	Wirkstoffgruppen	528	10 Bakterielle Infektionen	566
	Bronchodilatoren	528	10.1 Grundlagen	566
	Antiphlogistisch wirkende Pharmaka	533	10.2 Antibakterielle Wirkstoffe	570
8.1.4	Therapie des Asthma bronchiale	536	10.2.1 Antibiotika	570
	Prinzipien und stadienadaptierte Langzeittherapie	536	β-Laktam-Antibiotika	570
	Therapie des akuten Anfalls	538	Andere Antibiotika	578
8.1.5	Therapie der COPD	539	10.2.2 Antibakteriell wirkende Chemotherapeutika	586
	Prinzipien und stadienadaptierte Langzeittherapie	539	Cotrimoxazol	586
	Therapie der akuten COPD-Exazerbation	540	Fluorchinolone	587
			Metronidazol	591
			Linezolid	592
9	Gastrointestinales System	541	10.2.3 Antimykobakterielle Stoffe	593
9.1	Magensäureassoziierte Erkrankungen	541	Isoniazid (INH)	593
9.1.1	Physiologische Grundlagen der Magensaftsekretion	541	Rifampicin	595
9.1.2	Wirkstoffe	543	Ethambutol	596
	Protonenpumpen-Hemmstoffe	543	Pyrazinamid	596
	H ₂ -Rezeptor-Antagonisten	545	Streptomycin	596
	M ₁ -Rezeptor-Antagonisten	545	Protionamid	597
	Misoprostol	546	10.3 Pharmakotherapie ausgewählter bakterieller Infektionen	597
	Antazida	546	10.3.1 Pneumonien	597
9.1.3	Pharmakotherapie der Ulkuskrankheit	547	10.3.2 Harnwegsinfektionen	598
	Helicobacter-pylori-assoziiertes Ulkus	547	10.3.3 Tuberkulose	599
	NSAP-assoziiertes Ulkus	549	11 Pilzinfektionen	602
9.1.4	Pharmakotherapie der Refluxösophagitis	549	11.1 Grundlagen	602
9.2	Gastrointestinale Motilitätsstörungen	550	11.2 Antimykotika	602
9.3	Obstipation	550	11.2.1 Polyen-Makrolide	603
9.3.1	Pathophysiologische Grundlagen	550	Amphotericin B	603
9.3.2	Laxanzien	551	Nystatin und Natamycin	604
	Darmstimulierende Laxanzien	551	11.2.2 Azole	604
	Osmotisch wirkende Laxanzien	552	Imidazole	605
	Füll- und Quellmittel	552	Triazole	606
	Prucaloprid	552	11.2.3 Echinocandine	607
9.3.3	Behandlung der Obstipation	552	11.2.4 Flucytosin	608
9.4	Diarrhö	553	11.2.5 Terbinafin	608
9.4.1	Pathophysiologische Grundlagen	553	11.2.6 Weitere topische Antimykotika	609
9.4.2	Antidiarrhoika	554	11.3 Pharmakotherapie ausgewählter Pilzinfektionen	609
	Loperamid	554	11.3.1 Dermatomykosen	609
9.4.3	Behandlung der Diarrhö	555	11.3.2 Pilzinfektionen der Schleimhäute	610
9.5	Übelkeit und Erbrechen	555	11.3.3 Systemische Mykosen	611
9.5.1	Pathophysiologische Grundlagen	555	12 Virusinfektionen	613
9.5.2	Wirkstoffe	556	12.1 Grundlagen	613
	Emetika	556	12.2 Virustatika	614
	Antiemetika	556	12.2.1 Wirkstoffe gegen Herpesviren	614
9.5.3	Pharmakotherapie ausgewählter Syndrome mit Übelkeit und Erbrechen	558	Grundlagen	614
	Zytostatika-induziertes Erbrechen	559	Aciclovir und Valaciclovir	614
9.6	Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen	560	Famciclovir (Penciclovir)	617
9.6.1	Pathophysiologische und klinische Grundlagen	560	Ganciclovir und Valganciclovir	617
9.6.2	Wirkstoffe	561	Brivudin	617
	Aminosalicylate	562	Cidofovir	618
9.6.3	Therapie der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen	563		

Foscarnet	618	14 Wurmerkrankungen	646
Topische Herpesmittel	618	14.1 Grundlagen	646
12.2.2 Wirkstoffe gegen Influenzaviren	618	14.2 Wirkstoffe gegen Würmer (Anthelminthika) .	647
Grundlagen	618	14.2.1 Praziquantel	647
Amantadin	619	14.2.2 Mebendazol und Albendazol	647
Neuraminidase-Hemmstoffe	620	14.2.3 Niclosamid	649
12.2.3 Wirkstoffe gegen hepatotrope Viren	621	14.2.4 Pyrviniumhemiembonat	649
Grundlagen	621	14.2.5 Pyrantelbonat	649
Lamivudin	621	14.3 Pharmakotherapie ausgewählter Wurm-	erkrankungen
Ribavirin	622	14.3.1 Askariasis	649
Adefovir und Tenofovir	622	14.3.2 Echinokokkose	650
Entecavir	623	14.3.3 Schistosomiasis (Bilharziose)	651
Telbivudin	623	15 Maligne Tumoren	652
Interferon- α (IFN- α)	623	15.1 Grundlagen	653
12.2.4 Antiretrovirale Wirkstoffe	624	15.2 Unselektiv zytotoxische Chemotherapeutika	(Zytostatika)
Grundlagen	624	15.2.1 Antimetabolite	659
Nukleosidische Hemmstoffe der reversen		Folsäure-Analoga	660
Transkriptase	625	Purin-Analoga	661
Nicht nukleosidische Hemmstoffe der rever-		Pyrimidin-Analoga	662
sen Transkriptase	626	15.2.2 Alkylierende Zytostatika	663
Protease-Hemmstoffe	626	Stickstoff-Lost-Derivate	664
Eintrittsinhibitoren	628	Ethylenimine und Alkylsulfonate	665
Integrase-Hemmstoffe	630	Nitrosoharnstoffe	666
12.3 Pharmakotherapie ausgewählter Virus-	infektionen	Platin-Verbindungen	666
	630	Andere alkylierende Substanzen	667
12.3.1 Chronische Hepatitis B	630	15.2.3 Topoisomerase-Hemmer	668
12.3.2 Chronische Hepatitis C	631	Hemmstoffe der Topoisomerase I	668
12.3.3 HIV-Infektion	632	Hemmstoffe der Topoisomerase II	669
13 Protozoeninfektionen	634	15.2.4 Mitosehemmer	669
13.1 Malaria	634	Vinca-Alkaloide	670
13.1.1 Grundlagen	634	Taxane	671
13.1.2 Antimalariamittel	634	15.2.5 Zytostatisch wirkende Antibiotika	671
Chinin	635	Daunorubicin, Doxorubicin	671
Chloroquin (Hydroxychloroquin)	637	Bleomycin	672
Mefloquin	638	15.2.6 Sonstige Zytostatika	673
Primaquin	639	Asparaginase	673
Atovaquon/Proguanil	639	Hydroxyharnstoff	673
Artemether/Lumefantrin	639	15.3 Zielgerichtete Tumortherapeutika	673
Doxycyclin	639	15.3.1 Monoklonale Antikörper	674
13.1.3 Pharmakotherapie/-prophylaxe der Malaria .	640	Bevacizumab	675
13.2 Toxoplasmose	641	Cetuximab, Trastuzumab	675
13.2.1 Grundlagen	641	Alemtuzumab, Rituximab	675
13.2.2 Wirkstoffe gegen Toxoplasmen	641	Weitere monoklonale Antikörper	676
Pyrimethamin	641	15.3.2 Tyrosinkinase-Hemmer	676
Sulfadiazin	642	Imatinib	676
Spiramycin	643	Erlotinib, Lapatinib	677
13.2.3 Pharmakotherapie der Toxoplasmose	643	Sunitinib, Sorafenib	678
13.3 Amöbiasis	643	15.3.3 Hormone und Hormon-Antagonisten	678
13.3.1 Grundlagen	643	Substanzen mit antiöstrogener Wirkung	(Mammakarzinom)
13.3.2 Wirkstoffe	644		678
Metronidazol	644	Substanzen mit antiandrogener Wirkung	(Prostatakarzinom)
Paromomycin	644		679
13.3.3 Pharmakotherapie der Amöbiasis	644		
13.4 Flagellateninfektionen	644		
13.4.1 Wirkstoffe und Pharmakotherapie	644		

15.4	Sonstige Tumortheraeutika	679
15.5	Pharmakotherapie ausgewählter Tumor- erkrankungen	680

Teil D Toxikologie 683

W. Lutz

1	Allgemeine Toxikologie	685
1.1	Übersicht	685
1.2	Grundlegende Begriffe	685
1.3	Erkennen von Gefahrstoffen	686
1.3.1	Epidemiologische Studien	686
1.3.2	Fallberichte	686
1.3.3	Toxizitätsprüfung am Tier	687
1.4	Toxikologische Risikocharakterisierung	688
1.4.1	Abgrenzung der Begriffe „Gefahr“ und „Risiko“	688
1.4.2	Abschätzung einer toxischen Wirkstärke Dosismaß	688
	Letalität bei einmaliger Belastung: LD ₅₀	688
	Toxische Wirkstärke bei wiederholter Belas- tung: LOAEL und NOAEL	689
	Kanzerogene Wirkstärke: TD ₅₀	689
1.4.3	Probleme bei Persistenz von Gefahrstoffen .. Akkumulation im Körper	689
	Verbleib von Gefahrstoffen in der Umwelt ...	690
1.4.4	Dosis-Wirkungs-Beziehungen	690
	ED ₅₀ , UD ₅₀ und LD ₅₀	690
	Komplexe Dosis-Häufigkeits-Beziehungen ...	691
1.4.5	Individuelle Empfindlichkeit	692
1.4.6	Zeitfenster der Empfindlichkeit	692
1.4.7	Toxizität von Gemischen	693
1.5	Begrenzung von Gefahrstoffbelastungen	694
1.5.1	Bereiche der Grenzwertsetzung	694
1.5.2	Grenzwerte für den Arbeitsplatz	694
	Grenzwerte für die Luft (AGW)	694
	Biologische Grenzwerte (BGW)	695
1.5.3	Referenzdosen für Lebensmittel	695
	ADI-Werte für Pflanzenschutzmittel	695
	Kontaminanten in Lebensmitteln	696
1.5.4	Gefahrstoffe in Bedarfsgegenständen	696
1.5.5	Grenzwerte für die Luft (exkl. Arbeitsplatz) .	697
1.5.6	Analysen	697
1.5.7	Probleme der Grenzwertsetzung	698
	Risikowahrnehmung und Akzeptanz von Grenzwerten	698
	Empfindliche Subpopulationen	698
	Krebserzeugende Stoffe	698
1.6	Biomarker	699
1.6.1	Biomarker der Exposition	699
	Geeignetes Probenmaterial für das Biomoni- toring	699
	Grenzwerte beim Biomonitoring	700
	Referenzwerte bei ubiquitären Umweltstoffen	700
	Analysen und Interpretation	701

	Nocebo-Effekte	701
1.6.2	Biomarker für Effekte	701
	Strukturelle Veränderung an Protein und DNA	701
	Funktionelle Biomarker	702
1.6.3	Biomarker der Empfindlichkeit	702
	Genetische Typisierung	702
	Phänotypisierung	703

2 Mechanismen toxischer Wirkung . 704

2.1	Interaktionen zwischen Gefahrstoff und Zielstruktur	704
2.1.1	Nicht kovalente Bindung	704
2.1.2	Kovalente (chemische) Bindung	705
2.1.3	Photoaktivierung	705
2.1.4	Radikalbildung	705
2.2	Toxikokinetik	705
2.2.1	Aufnahme von Gefahrstoffen	706
2.2.2	Metabolische Aktivierung/Inaktivierung	706
	Elektrophile Metaboliten	707
	Oxidativer Stress	708
2.3	Mechanismen akuter Toxizität	709
2.3.1	Organotropie toxischer Wirkungen	709
	Akkumulation	710
	Biotransformation	710
	Zelldifferenzierung	710
2.3.2	Akute Neurotoxizität	710
	Wirkungen an Synapsen	710
	Effekte auf die Reizleitung	711
2.3.3	Zytotoxizität	712
	Schädigung der Zellmembran	712
	Interaktion mit Protein	712
	Störungen des Zellstoffwechsels	713
	Sauerstoffbindung, -transport und -verwer- tung	713
2.3.4	Enzyme als Toxine	714
2.3.5	Immunreaktionen	714
	Allergische Reaktion	714
	Lebensmittelallergie und -unverträglichkeit .	715
	Immunsuppression	715
2.3.6	Reaktionen der Haut	715
	Irritation und Allergie	716
	Phototoxizität	717
	Chlorakne	717
2.4	Mechanismen irreversibler Wirkungen	718
2.4.1	Neurotoxizität	718
2.4.2	Entwicklungsstörungen	718
	Schwangerschaft	718
	Beeinträchtigungen der hormonellen Regulation („endocrine disruption“)	719
2.4.3	Matrogenese und Kanzerogenese	720
	Maligne Zelltransformation	720
	Gentoxische Kanzerogenese	721
	Tumorpromovierende Prozesse	723
	Kanzerogene Metalle	723
	Spontaner Prozess der Kanzerogenese	723

3	Grundlagen der Vergiftungs- behandlung	724	4	Akute Vergiftungen	745
3.1	Einleitung	724	4.1	Medikamente	745
3.1.1	Vergiftungsepidemiologie	724	4.1.1	Antidepressiva	746
3.1.2	Erste Schritte bei Vergiftungen	725		Tri- und tetrazyklische Antidepressiva, Venlafaxin	746
	Informationsbeschaffung	725		Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)	746
	Erste Hilfe vor Ort	726	4.1.2	Hypnotika	747
	Probenahme (Asservierung)	726		Benzodiazepine und Zolpidem bzw. Zopiclon	747
3.2	Diagnostik und symptomatische Behandlung	727		Barbiturate	747
3.2.1	Anamnese und Umfeld	727		Chloralhydrat	747
3.2.2	Status und Symptomatik	727	4.1.3	Neuroleptika	748
3.2.3	Labor- und apparative Untersuchungen	727		Organische Verbindungen	748
3.2.4	Aufrechterhaltung der Vitalfunktionen	728		Lithium	748
3.3	Vom Symptom zum Gefahrstoff	729	4.1.4	Analgetika	749
3.3.1	Cholinerges Syndrom	729		Paracetamol	749
3.3.2	Anticholinerges Syndrom	729		Acetylsalicylsäure	749
3.3.3	Syndrom der Opiat-, Sedativa- oder Alkohol- Intoxikation	730		Opiate und Opioide	750
3.3.4	Sympathomimetisches Syndrom	731	4.1.5	Antikonvulsiva	751
3.3.5	Weitere Toxidrome	731		Phenobarbital	751
	Serotoninsyndrom	731		Carbamazepin	751
	Neuroleptikasyndrom	731		Phenytoin	751
3.3.6	Prädiktivität von Toxidromen	732		Valproinsäure	751
3.4	Prinzipien der Vergiftungsbehandlung	732	4.1.6	Kardiovaskuläres System	752
3.4.1	Primäre Dekontamination bei oraler Auf- nahme	732		Digitalisglykoside	752
	Aktivkohle als unspezifisches Adsorbens	733		Ca ²⁺ -Kanalblocker	752
	Emesis durch Ipecac-Sirup	733		β-Rezeptor-Antagonisten	753
	Laxanzien	733	4.1.7	H ₁ -Antihistaminika	753
	Magenspülung	734	4.1.8	Weitere Wirkstoffe	754
	Orthograde Darmspülung	734		Theophyllin	754
				Antiarrhythmika	754
3.4.2	Sekundäre Dekontamination und Dekorpora- tionsantidote	734	4.2	Drogen	755
	Bindung von Ionen	734	4.2.1	Grundlagen	755
	Komplexierung von organischen Gefahr- stoffen	735	4.2.2	Wirkstoffe und Gruppen	755
	Aktivkohle repetitiv	735		Äthanol	755
	Beschleunigung der renalen Ausscheidung von sauren Stoffen	735		Opiate, Opioide	756
	Extrakorporelle Elimination	736		Cannabinoide	756
3.4.3	Funktionelle Antidote	736		Kokain	756
	Antagonistische Wirkung an Rezeptoren	736		Amphetamin und Derivate	757
	Agonistische Wirkung an blockierten Rezep- toren oder Enzymen	737		Phencyclidin, Ketamin	758
3.4.4	Spezifische Therapieansätze	737		Halluzinogene	758
	Hemmung der Aufnahme des Gefahrstoffs in die Zielzelle	737		GABA-verwandte Stoffe	758
	Verlangsamung der „Giftung“	737		Lösungsmittel und Gase	759
	Beschleunigung der Entgiftung	738		Alkylnitrite	759
	Restituierung eines Enzyms/Proteins	738	4.3	Produkte und Stoffe in Haushalt und Gewerbe	759
	Schaumbrechende Behandlung	738	4.3.1	Grundlagen	759
	Korrektur einer Defizienz	738	4.3.2	Produkte	760
3.5	Übersicht konkreter Therapiemaßnahmen bei Vergiftungen	738		Wasch- und Reinigungsmittel	760
3.5.1	Übersicht: Gefahrstoffe und Therapieoptionen	740		Lampenöl und Grillanzünder	760
3.5.2	Übersicht: Antidote und ihre Anwendung	740	4.3.3	Stoffgruppen	760
				Aliphatische Kohlenwasserstoffe	760
				Aromatische Kohlenwasserstoffe	761
				Chlorierte Kohlenwasserstoffe	761
				Alkohole	761
				Säuren und Laugen	763
				Methämoglobinbildner	764
				Metalle	764

4.4	Vergiftungen durch Gase und Rauch	765	5.1.2	Tabakrauchen	782
4.4.1	Stickgase	765	5.1.3	Alkoholische Getränke	782
	Kohlenmonoxid (CO)	765	5.1.4	Ernährung	783
	Kohlendioxid (CO ₂)	766		Günstige Ernährungsfaktoren	783
	Blausäure (HCN)	766		Kalorische Überernährung	784
4.4.2	Reizgase	766		Hitzeprodukte	785
4.4.3	Gasgemische bei Brand und im Silo	767		Kontaminanten	785
4.5	Landwirtschaft und Gartenbau	767		Kanzerogene Naturstoffe in Lebensmitteln	786
4.5.1	Insektizide	767		Entwarnung	786
	Chlorierte Insektizide	767	5.1.5	Belastungen am Arbeitsplatz	786
	Hemmer der Cholinesterase	768	5.1.6	Luftverschmutzung	788
	Pyrethroide	768	5.1.7	Geophysik/Strahlung	788
4.5.2	Herbizide	768		Sonnenlicht	788
4.5.3	Fungizide	769		Ionisierende Strahlung und Radioisotopen in der Umwelt	788
4.5.4	Rodentizide	769		Elektromagnetische Felder und Mobilfunk	789
	Zinkphosphid	769	5.1.8	Unerwünschte Therapieeffekte	790
	Cumarinderivate	769	5.1.9	Chronische Infekte	790
	Fluoracetat	770		Viren	790
4.6	Pflanzliche Gift- und Inhaltsstoffe	770		Bakterien	791
4.6.1	Nikotin in Tabak	771	5.1.10	Sexualverhalten und Fortpflanzung	791
4.6.2	Koffein, Theobromin, Theophyllin in Getränken	772	5.1.11	Genetische Krebsrisikofaktoren	791
4.7	Giftpilze, Pilzgifte	772	5.1.12	Krebsrisiko und Vermeidbarkeit	793
4.8	(Gift-)Tiere	773	5.2	Neurotoxische Belastungen	794
4.8.1	Giftschlangen	774	5.3	Metallverbindungen	794
4.8.2	Nesseltiere und Stachelhäuter	774	5.3.1	Arsen	795
	Quallen	774	5.3.2	Blei	795
	Seeigel	775	5.3.3	Cadmium	795
4.9	Nahrungsmittel (akute Ereignisse)	775	5.3.4	Quecksilber	796
4.9.1	Mikrobielle Kontamination	775	5.3.5	Behandlungsoptionen bei Metallvergiftungen	797
4.9.2	Toxine in Muscheln und Fischen	776	5.4	„Umweltkrankheiten“	797
	Algentoxine	776			
	Bakterielle Toxine	777			
4.9.3	Glykoside	777			
4.9.4	Fermentationsprodukte, Glutamat	778			
5	Chronische Belastungen	779			
5.1	Krebs und kanzerogene Stoffe	779			
5.1.1	Krebsepidemiologie	779			
	Organverteilung und Altersverlauf	779			
	Verlauf der Neuerkrankungen über die letzten Jahrzehnte	780			
	Die IARC-Listen kanzerogener Stoffe	780			
	Vergleich von Ursachen für Krebserkrankun- gen	781			
				Teil E Anhang	799
				Handelsnamen und Wirkstoffe häufig verwendeter Arzneimittel	800
				<i>J.-M. Hahn</i>	
				Sachverzeichnis	828