

Michael Freissmuth
Stefan Offermanns
Stefan Böhm

Pharmakologie und Toxikologie

Von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie

2., aktualisierte und erweiterte Auflage

Mit 480 Abbildungen

Inhaltsverzeichnis

I	Allgemeine Grundlagen	
1	Einführung	3
	<i>M. Freissmuth</i>	
1.1	Pharmakologische Betrachtung von Wirkstoffen	4
1.2	Wirkstoffe	4
1.3	Galenik	5
1.4	Mythen und Glaubenssätze	5
1.5	ATC-Code	6
2	Pharmakokinetik	9
	<i>M. Freissmuth</i>	
2.1	Aufnahme, Verteilung und Speicherung, Metabolismus und Ausscheidung von Pharmaka	10
2.2	Pharmakokinetische Parameter	30
	Weiterführende Literatur	40
3	Pharmakodynamik	41
	<i>M. Freissmuth</i>	
3.1	Dosis-Wirkungs-Beziehung	42
3.2	Angriffspunkte von Arzneimitteln	51
4	Toleranz, Gewöhnung, Abhängigkeit	55
	<i>M. Freissmuth</i>	
4.1	Begriffsklärungen	56
4.2	Pharmakokinetische Toleranz	57
4.3	Pharmakodynamische Toleranz	57
	Weiterführende Literatur	59
5	Interindividuelle Unterschiede	61
	<i>M. Freissmuth</i>	
5.1	Lebensalter	62
5.2	Geschlechtsspezifische Unterschiede	63
5.3	Co-Medikation	63
5.4	Bestehende Erkrankungen ändern die Empfindlichkeit für Pharmaka	64
5.5	Umwelteinflüsse (Ernährung, Darmflora)	64
5.6	Genetische Unterschiede (Polymorphismen)	64
	Weiterführende Literatur	68
6	Arzneimittelentwicklung und -zulassung – Arzneimittel in der Schwangerschaft	69
	<i>M. Freissmuth</i>	
6.1	Phasen der Arzneimittelentwicklung	71
6.2	Anwendung von Arzneimitteln in der Schwangerschaft und Stillperiode	79
	Weiterführende Literatur	82
7	Gentherapie und nukleinsäurebasierte Therapie	83
	<i>M. Freissmuth</i>	
7.1	Begriffsklärung	84
7.2	Vektoren für den Gentransfer bei der somatischen Gentherapie	84
7.3	Antisense-Oligonukleotide und RNA-Interferenz (siRNA)	90
7.4	Aptamere	91
	Weiterführende Literatur	91

8	Biologika	93
	<i>M. Freissmuth</i>	
8.1	Definition und Bedeutung	94
8.2	Unterschiede zwischen herkömmlichen niedermolekularen Pharmaka und Biologika	94
8.3	Monoklonale Antikörper	97
	Weiterführende Literatur	101
II	Mediatoren und Transmitter	
9	Neurotransmission und Neuromodulation	105
	<i>S. Böhm</i>	
9.1	Angriffspunkte für Pharmaka im Nervensystem	106
9.2	Elektrische und chemische Transmission	106
9.3	Funktionen der Präsynapse	107
9.4	Funktionen der Postsynapse	111
9.5	Erregungsleitung und Neuromodulation	113
	Weiterführende Literatur	115
10	Adrenerge und noradrenerge Systeme	117
	<i>S. Böhm</i>	
10.1	Verteilung und Funktion	118
10.2	Präsynaptische Mechanismen	118
10.3	Postsynaptische Mechanismen	121
	Weiterführende Literatur	121
11	Cholinerge Systeme	123
	<i>S. Böhm</i>	
11.1	Verteilung und Funktion	124
11.2	Präsynaptische Mechanismen	124
11.3	Postsynaptische Mechanismen	125
	Weiterführende Literatur	127
12	GABAerge und glycinerge Systeme	129
	<i>S. Böhm</i>	
12.1	Verteilung und Funktion	130
12.2	Präsynaptische Mechanismen	130
12.3	Postsynaptische Mechanismen	132
	Weiterführende Literatur	133
13	Glutamaterges System	135
	<i>S. Böhm</i>	
13.1	Verteilung und Funktion	136
13.2	Präsynaptische Mechanismen	136
13.3	Postsynaptische Mechanismen	137
	Weiterführende Literatur	139
14	Seroton(in)erge Systeme	141
	<i>S. Böhm</i>	
14.1	Verteilung und Funktion	142
14.2	Präsynaptische Mechanismen	142
14.3	Postsynaptische Mechanismen	144
	Weiterführende Literatur	145

15	Dopaminerge Systeme	147
	<i>S. Böhm</i>	
15.1	Verteilung und Funktion	148
15.2	Präsynaptische Mechanismen	148
15.3	Postsynaptische Mechanismen	150
	Weiterführende Literatur	150
16	Histaminerge Systeme	151
	<i>S. Böhm</i>	
16.1	Verteilung und Funktion	152
16.2	Präsynaptische Mechanismen, Synthese, Freisetzung, Metabolisierung	152
16.3	Postsynaptische Mechanismen und Rezeptoren	153
	Weiterführende Literatur	154
17	Purinerge Systeme	155
	<i>S. Böhm</i>	
17.1	Verteilung und Funktion	156
17.2	Präsynaptische Mechanismen	156
17.3	Postsynaptische Mechanismen und Rezeptoren	157
	Weiterführende Literatur	158
18	Eicosanoide	159
	<i>S. Offermanns</i>	
18.1	Biosynthese und Abbau	160
18.2	Wirkungen von Eicosanoiden	161
18.3	Pharmaka, die mit der Bildung oder Wirkung von Eicosanoiden interferieren	163
	Weiterführende Literatur	164
19	Lysophospholipide	165
	<i>S. Böhm</i>	
19.1	Synthese, Abbau und Vorkommen	166
19.2	Rezeptoren und Funktionen	166
19.3	Bedeutung	167
	Weiterführende Literatur	167
20	Gasotransmitter (NO, CO, H₂S)	169
	<i>S. Böhm</i>	
20.1	Synthese und Vorkommen	170
20.2	Funktionen	170
	Weiterführende Literatur	172
21	Peptiderge Systeme	173
	<i>S. Böhm</i>	
21.1	Bedeutung und Einteilung der Peptide	174
21.2	Neuropeptide	174
21.3	Tachykinine	174
21.4	Opioidpeptide	175
21.5	Somatostatine	176
21.6	Oxytocin und Vasopressin	176
	Weiterführende Literatur	177
22	Zytokine	179
	<i>S. Offermanns</i>	
22.1	IL-1-Familie	180
22.2	IL-2-Familie	180
22.3	TNF-Familie	181
22.4	Interferone	182
22.5	Chemokine	186
	Weiterführende Literatur	186

23	Rezeptor-Tyrosinkinasen und Wachstumsfaktoren	187
	<i>M. Freissmuth</i>	
23.1	Definition und Bedeutung der Wachstumsfaktoren	188
23.2	Gene für Rezeptor-Tyrosinkinasen	188
23.3	Signalübertragung durch Rezeptor-Tyrosinkinasen	190
23.4	Rezeptor-Tyrosinkinasen und ihre Signalwege	192
23.5	Rezeptor-Threoninkinasen	193
	Weiterführende Literatur	193
III	Pharmaka mit Wirkung auf das Immunsystem und zur Behandlung entzündlicher Erkrankungen	
24	Antiphlogistika und Antiallergika	197
	<i>S. Offermanns</i>	
24.1	Entzündung und Allergie	198
24.2	Antiphlogistika	201
24.3	Antiallergika	210
	Weiterführende Literatur	212
25	Immunsuppressiva, Immunmodulatoren	213
	<i>S. Offermanns</i>	
25.1	Immunsystem	214
25.2	Immunsuppressiva, Immunmodulatoren	218
	Weiterführende Literatur	225
IV	Pharmaka mit Wirkung auf das Nervensystem	
26	Vegetatives System	229
	<i>S. Böhm</i>	
26.1	Grundlagen der vegetativen Regulation	230
26.2	Sympathomimetika	231
26.3	Antisymphathotonika	239
26.4	Sympatholytika	241
26.5	Parasympathomimetika	247
26.6	Parasympatholytika	250
26.7	Glaukomtherapie	253
	Weiterführende Literatur	255
27	Nozizeptives System	257
	<i>S. Böhm</i>	
27.1	Grundlagen der Schmerzwahrnehmung	258
27.2	Analgetika	259
27.3	Spezifische Schmerztherapien	271
	Weiterführende Literatur	274
28	Narkotika und Muskelrelaxanzien	275
	<i>S. Böhm</i>	
28.1	Wirkmechanismen der Narkotika	276
28.2	Wirkungen der Narkotika	277
28.3	Injektionsnarkotika	278
28.4	Inhalationsnarkotika	282
28.5	Muskelrelaxanzien	285
	Weiterführende Literatur	289

29	Anxiolytika, Hypnotika, Sedativa	291
	<i>S. Böhm</i>	
29.1	Physiologische und pathophysiologische Grundlagen	292
29.2	Wirkmechanismen	294
29.3	Wirkungen	296
29.4	Kontraindikationen und Wechselwirkungen	298
29.5	Pharmakokinetik	298
29.6	Gruppen von Anxiolytika und Hypnotika	299
29.7	Klinischer Einsatz von Anxiolytika und Hypnotika	302
	Weiterführende Literatur	302
30	Antipsychotika	303
	<i>S. Böhm</i>	
30.1	Pathophysiologische Grundlagen schizophrener Psychosen	304
30.2	Wirkmechanismen	305
30.3	Wirkungen	308
30.4	Kontraindikationen und Wechselwirkungen	309
30.5	Pharmakokinetik	309
30.6	Gruppen von Antipsychotika	310
30.7	Klinischer Einsatz von Antipsychotika	312
	Weiterführende Literatur	313
31	Antidepressiva und Stimmungsstabilisatoren	315
	<i>S. Böhm</i>	
31.1	Pathophysiologische Grundlagen affektiver Erkrankungen	316
31.2	Wirkmechanismen	317
31.3	Wirkungen	318
31.4	Kontraindikationen und Wechselwirkungen	319
31.5	Pharmakokinetik	320
31.6	Gruppen von Antidepressiva	320
31.7	Klinischer Einsatz von Antidepressiva	323
31.8	Stimmungsstabilisatoren	325
	Weiterführende Literatur	326
32	Suchtmittel	327
	<i>S. Böhm</i>	
32.1	Grundlagen der Abhängigkeit von psychotropen Substanzen	328
32.2	Abhängigkeit erzeugende psychotrope Substanzen	330
	Weiterführende Literatur	336
33	Antiepileptika	337
	<i>S. Böhm</i>	
33.1	Pathophysiologische Grundlagen epileptischer Anfälle	338
33.2	Wirkmechanismen	339
33.3	Wirkungen	339
33.4	Kontraindikationen und Wechselwirkungen	341
33.5	Pharmakokinetik	342
33.6	Gruppen von Antiepileptika	343
33.7	Klinischer Einsatz von Antiepileptika	344
	Weiterführende Literatur	345
34	Antiparkinsonmittel	347
	<i>S. Böhm</i>	
34.1	Pathophysiologische Grundlagen des Morbus Parkinson	348
34.2	Wirkmechanismen	349
34.3	Wirkungen	350
34.4	Kontraindikationen und Wechselwirkungen	351

34.5	Pharmakokinetik	352
34.6	Gruppen von Antiparkinsonmitteln	353
34.7	Klinischer Einsatz von Antiparkinsonmitteln	355
	Weiterführende Literatur	356
35	Antidementiva	357
	<i>S. Böhm</i>	
35.1	Pathophysiologische Grundlagen des Morbus Alzheimer	358
35.2	Wirkmechanismen	359
35.3	Wirkungen	359
35.4	Kontraindikationen und Wechselwirkungen	360
35.5	Pharmakokinetik	361
35.6	Gruppen von Antidementiva	361
35.7	Klinischer Einsatz von Antidementiva	362
	Weiterführende Literatur	362
V	Pharmaka mit Wirkung auf das Herz-Kreislauf-System	
36	Digitalisglykoside	365
	<i>S. Offermanns</i>	
36.1	Digitoxin und Digoxin	366
36.2	Vorgehen bei Intoxikation mit Digitalisglykosiden	370
36.3	Klinische Anwendung	370
	Weiterführende Literatur	371
37	Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems	373
	<i>S. Offermanns</i>	
37.1	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS)	374
37.2	Pharmakologische Beeinflussung des RAAS	377
37.3	Pharmakotherapie der chronischen Herzinsuffizienz	385
	Weiterführende Literatur	389
38	Diuretika	391
	<i>S. Offermanns</i>	
38.1	Prinzipien der Harnbildung	392
38.2	Regulation der Nierenfunktion	395
38.3	Diuretika	397
38.4	Arterielle Hypertonie	402
	Weiterführende Literatur	406
39	Antiarrhythmika	407
	<i>S. Offermanns</i>	
39.1	Erregungsbildung und -leitung im Herzen	408
39.2	Arrhythmien	411
39.3	Antiarrhythmika	413
39.4	Andere Kardiaka mit Wirkung auf kardiale Kanäle	420
	Weiterführende Literatur	421
40	Pharmaka mit Wirkung auf die glatte Muskulatur	423
	<i>S. Offermanns</i>	
40.1	Basale Prinzipien der Tonusregulation glatter Muskeln	424
40.2	Der Gefäßtonus und seine Regulation	426
40.3	Pharmaka	428
40.4	Pharmakotherapie der Angina pectoris	440
	Weiterführende Literatur	443

41	Pharmaka mit Wirkung auf die Hämostase	445
	<i>S. Offermanns</i>	
41.1	Physiologie und Pathophysiologie der Hämostase	446
41.2	Pharmaka	452
41.3	Pharmakotherapie	467
	Weiterführende Literatur	472
42	Pharmaka mit Wirkung auf die Blutbildung	473
	<i>M. Freissmuth</i>	
42.1	Eisen	474
42.2	Folsäure und Vitamin B ₁₂	480
42.3	Erythropoetin und seine Derivate	483
42.4	G-CSF, GM-CSF und Thrombopoetin	485
	Weiterführende Literatur	488
43	Pharmaka mit Wirkung auf den Lipidstoffwechsel	489
	<i>S. Offermanns</i>	
43.1	Lipoproteinmetabolismus	490
43.2	Lipidsenker	496
43.3	Pharmakotherapie der Hypercholesterinämie im Rahmen der Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen	504
	Weiterführende Literatur	508
VI	Pharmaka mit Wirkung auf das respiratorische System	
44	Pharmaka mit Wirkung auf das respiratorische System	511
	<i>S. Offermanns</i>	
44.1	Obstruktive Ventilationsstörungen	512
44.2	Pharmaka	514
44.3	Pharmakotherapie des chronischen Asthma bronchiale	521
44.4	Pharmakotherapie der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD)	524
	Weiterführende Literatur	525
VII	Pharmaka mit Wirkung auf den Magen-Darm-Trakt	
45	Pharmaka mit Wirkung auf die Magenfunktion	529
	<i>S. Offermanns</i>	
45.1	Regulation der Magenfunktion	530
45.2	Pharmaka	532
45.3	Pharmakotherapie	538
	Weiterführende Literatur	542
46	Pharmaka mit Wirkung auf die Magen-Darm-Motilität	543
	<i>S. Offermanns</i>	
46.1	Regulation der gastrointestinalen Motilität	544
46.2	Pharmaka	545
	Weiterführende Literatur	553
47	Pharmaka bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen	555
	<i>S. Offermanns</i>	
47.1	Ursachen und Pathomechanismen	556
47.2	Pharmakotherapie	556
	Weiterführende Literatur	559

VIII Pharmaka mit Wirkung auf hormonelle und metabolische Systeme

48	Hypothalamus-Hypophysen-System	563
	<i>S. Offermanns</i>	
48.1	Neuroendokrines System	564
48.2	Wirkstoffe und Wirkstoffgruppen	565
	Weiterführende Literatur	574
49	Glucocorticoide	575
	<i>S. Offermanns</i>	
49.1	Synthese und Wirkungen von Glucocorticoiden	576
49.2	Synthetische Glucocorticoide	582
49.3	Pharmakokinetik	582
49.4	Unerwünschte Wirkungen	583
49.5	Interaktionen	585
49.6	Klinische Anwendung	585
49.7	Kontraindikationen	587
	Weiterführende Literatur	587
50	Sexualhormone	589
	<i>S. Offermanns</i>	
50.1	Synthese und Funktion	590
50.2	Östrogene	593
50.3	Gestagene	602
50.4	Androgene	605
50.5	Pharmakotherapie	609
	Weiterführende Literatur	615
51	Schilddrüse	617
	<i>M. Freissmuth</i>	
51.1	Synthese und Wirkungen von Schilddrüsenhormonen	618
51.2	Grundlagen der Pharmakotherapie	623
	Weiterführende Literatur	626
52	Ca²⁺- und Knochenstoffwechsel	627
	<i>S. Offermanns</i>	
52.1	Regulation des Ca ²⁺ - und Knochenstoffwechsels	628
52.2	Pharmaka mit Wirkung auf Ca ²⁺ - und Knochenstoffwechsel	632
	Weiterführende Literatur	636
53	Retinoide	639
	<i>S. Offermanns</i>	
53.1	Grundlagen	640
53.2	Pharmakotherapie	641
	Weiterführende Literatur	643
54	Antidiabetika	645
	<i>S. Offermanns</i>	
54.1	Stoffwechselregulation durch Insulin	646
54.2	Diabetes mellitus	649
54.3	Antidiabetika	651
54.4	Pharmakotherapie des Diabetes mellitus Typ 2	662
	Weiterführende Literatur	666

55	Adipositas	669
	<i>S. Offermanns</i>	
55.1	Adipositas und Regulation der Energieaufnahme	670
55.2	Behandlung der Adipositas	672
	Weiterführende Literatur	673
56	Gichtmittel	675
	<i>S. Offermanns</i>	
56.1	Harnsäure und Gicht	676
56.2	Pharmaka zur Behandlung von Gicht	677
56.3	Pharmakotherapie	681
	Weiterführende Literatur	682
 IX Antiinfektiva		
57	Antibakterielle Chemotherapie	685
	<i>M. Freissmuth</i>	
57.1	Mikrobiologische Grundlagen	687
57.2	β -Lactam-Antibiotika	691
57.3	Glykopeptidantibiotika: Vancomycin und Teicoplanin	699
57.4	Fosfomycin	700
57.5	Lipopeptidantibiotika: Daptomycin	701
57.6	Aminoglykosid- und Makrolidantibiotika sowie ähnliche Wirkstoffe	702
57.7	Sulfonamide, Trimethoprim und Dapson	712
57.8	Rifamycine (Rifampicin, Rifabutin, Rifaximin) und Fidaxomicin	716
57.9	Fluorchinolone	717
57.10	Metronidazol	720
57.11	Auswahl einer antibakteriellen Therapie	721
57.12	Mittel gegen Mykobakterien: Antituberkulotika (Tuberkulostatika)	722
	Weiterführende Literatur	727
58	Antivirale Pharmaka	729
	<i>M. Freissmuth</i>	
58.1	Einleitung	731
58.2	Virustatika gegen Herpesviren	731
58.3	Virustatika gegen Influenzaviren	738
58.4	Mittel zur Behandlung der Hepatitis C	740
58.5	Antivirale Substanzen zur Therapie von Hepatitis B	748
58.6	Antivirale Substanzen für die Therapie von HIV	750
	Weiterführende Literatur	760
59	Antimykotika	761
	<i>M. Freissmuth</i>	
59.1	Einleitung	762
59.2	Polyenantibiotika	762
59.3	Azolanantimykotika	764
59.4	Echinocandine	767
59.5	Flucytosin	768
	Weiterführende Literatur	769
60	Antiprotozoenmittel und Anthelminthika	771
	<i>M. Freissmuth</i>	
60.1	Protozoenerkrankungen	772
60.2	Anthelminthika	781
	Weiterführende Literatur	781

X Antineoplastika

61	Chemotherapie von Tumorerkrankungen	785
	<i>M. Freissmuth</i>	
61.1	Therapeutische Zielsetzungen der Chemotherapie	786
61.2	Mittel zur Tumorbehandlung	790
61.3	Nebenwirkungen einer zytotoxischen Therapie	841
61.4	Resistenzmechanismen	844
	Weiterführende Literatur	845

XI Toxikologie

62	Allgemeine Toxikologie	849
	<i>M. Freissmuth</i>	
62.1	Einleitung	850
62.2	Akute Intoxikation	851
62.3	Toxikologisches Prüfprogramm und Risikoabschätzung	860
62.4	Chemische Kanzerogene – ein Beispiel für Probleme bei der Risikoabschätzung	861
	Weiterführende Literatur	866
63	Toxische Gase	867
	<i>M. Freissmuth</i>	
63.1	Vergiftung durch Reizgase	868
63.2	Systemische Atemgifte	871
63.3	Stickgase	876
	Weiterführende Literatur	877
64	Methämoglobinbildner	879
	<i>M. Freissmuth</i>	
64.1	Einleitung	880
64.2	Direkte Oxidationsmittel	880
64.3	Gekoppelte Oxidation von Nitriten zu Nitraten	881
64.4	Aromatische Amino- und Nitroverbindungen	881
	Weiterführende Literatur	883
65	Alkohole	885
	<i>S. Böhm</i>	
65.1	Einleitung	886
65.2	Methanol	886
65.3	Ethanol	887
65.4	Höhere aliphatische Alkohole	887
	Weiterführende Literatur	888
66	Organische Lösungsmittel	889
	<i>S. Böhm</i>	
66.1	Einleitung	890
66.2	Aromatische Kohlenwasserstoffe	890
66.3	Aliphatische Kohlenwasserstoffe	892
66.4	Halogenierte aliphatische Kohlenwasserstoffe	893
	Weiterführende Literatur	893
67	Polyhalogenierte polyzyklische Kohlenwasserstoffe	895
	<i>S. Böhm</i>	
67.1	Polychlorierte Dibenzodioxine und polychlorierte Dibenzofurane	896
67.2	Polychlorierte Biphenyle (PCB)	896
	Weiterführende Literatur	897

68	Pestizide	899
	<i>S. Böhm</i>	
68.1	Einleitung	900
68.2	Insektizide	900
68.3	Herbizide und Fungizide	904
68.4	Rodentizide	905
	Weiterführende Literatur	905
69	Metalle	907
	<i>S. Offermanns</i>	
69.1	Blei	908
69.2	Quecksilber	908
69.3	Arsen	910
69.4	Cadmium	911
69.5	Weitere Metalle	911
69.6	Chelatbildner als Antidota bei Metallvergiftung	912
70	Tiergifte	915
	<i>S. Offermanns</i>	
70.1	Schlangengifte	916
70.2	Bienen- und Wespengifte	917
70.3	Skorpiongifte	917
70.4	Nesselgifte	917
70.5	Fisch- und Muschelgifte	918
	Weiterführende Literatur	918
71	Pflanzen- und Pilzgifte	919
	<i>S. Offermanns</i>	
71.1	Pflanzengifte	920
71.2	Pilzgifte	920
	Weiterführende Literatur	923
72	Tabakrauch	925
	<i>S. Offermanns</i>	
72.1	Tabak und die Inhaltsstoffe des Tabakrauchs	926
72.2	Folgen chronischer Intoxikation mit Tabakrauch	927
72.3	Abhängigkeitspotenzial und Entwöhnung	928
	Weiterführende Literatur	929
73	Bakterielle Gifte	931
	<i>S. Offermanns</i>	
73.1	Porenbildende Toxine	932
73.2	ADP-Ribosyltransferasen	932
73.3	Glykosidasen	932
73.4	Neurotoxische Proteasen	932
	Weiterführende Literatur	932
	Serviceteil	933
	Stichwortverzeichnis	934