

1. Abschnitt: Arzneimittel, Pharmakon, Gift, Pharmakologie und Toxikologie¹

Kapitel 1 Grundbegriffe

Arzneimittel

Im Arzneimittelgesetz der Bundesrepublik Deutschland² wird definiert:

Arzneimittel sind Stoffe oder Zubereitungen aus Stoffen,

1. die zur Anwendung im oder am menschlichen oder tierischen Körper bestimmt sind und als Mittel mit Eigenschaften zur Heilung oder Linderung oder zur Verhütung menschlicher oder tierischer Krankheiten oder krankhafter Beschwerden bestimmt sind oder
2. die im oder am menschlichen oder tierischen Körper angewendet oder einem Menschen oder einem Tier verabreicht werden können, um entweder
 - a) die physiologischen Funktionen durch eine pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkung wiederherzustellen, zu korrigieren oder zu beeinflussen oder
 - b) eine medizinische Diagnose zu erstellen.

Diese Definition hebt juristisch auf die *subjektive Absicht* ab, mit der ein Stoff eingesetzt wird.

Ein Arzneimittel im Sinne dieser Definition muss nicht erwiesen wirksam sein!

Pharmakon

Wir bezeichnen einen *Stoff*³ (ein Element, eine chemische Verbindung) als Pharmakon, wenn er

- in einem bestimmten biologischen System (z.B. Mensch, Tier, Organ)
- bei Zufuhr in bestimmten *Dosen, Wegen* und *Zeitabständen*

- zur Prophylaxe, Diagnose oder Therapie **geeignet ist**.

Notwendige Bedingungen für die Eignung sind:

- Die erwünschte prophylaktische, diagnostische oder therapeutische Qualität muss erwiesen sein.
- Die unerwünschten zusätzlichen Wirkungen dürfen den Einsatz des Stoffes für prophylaktische, diagnostische oder therapeutische Zwecke nicht ausschließen.

Nicht alle Wirkstoffe, die in der experimentellen Pharmakologie eingesetzt werden, sind auch Pharmaka.

Gift

In Analogie zur Definition eines Pharmakons können wir formulieren: Man bezeichnet einen Stoff (ein Stoffgemisch) als Gift, wenn er (es)

- ein bestimmtes biologisches System
- bei Zufuhr in bestimmten *Dosen, Wegen* und in bestimmten *Zeitabständen*
- *schädigt*.

Ob ein Stoff als Pharmakon oder Gift wirkt, ist zwar häufig nur eine Frage der Dosis, dennoch gibt es Wirkstoffe, die von vornherein als Gifte wirken. Ein Beispielstoff für eine solche *primäre* Giftwirkung ist das Cancerogen Benzo[a]pyren (Kap. 104). Ein Beispielstoff für eine dosisabhängige Wirkung ist Botulinumtoxin (Kap. 64): In sehr niedriger Dosis wirkt es therapeutisch bei einigen spastischen Muskelerkrankungen, in höherer Dosis – zugeführt z.B. durch den Genuss verdorbener Fleisch- oder Käsewaren – wirkt es toxisch.

Die meisten allgemeinen Gesetze über die Aufnahme, die Verteilung, den Abbau, die Ausscheidung und die Wirkung von Stoffen gelten

gleichermaßen für Pharmakologie und Toxikologie. Zusätzlich gibt es Gesetze von allein toxikologischer Bedeutung. Hierzu gehören die Gesetze über cancerogene, teratogene und mutagene Stoffwirkungen.

- Ein Pharmakon ist in der Regel noch kein Arzneimittel. Ein wirksames Arzneimittel enthält ein Pharmakon (oder auch mehrere) und meist zusätzlich pharmazeutische Hilfsstoffe, die z. B. als Lösemittel, als Mittel zur Einstellung der Isotonie oder zur Verzögerung der Resorption (Retard-Präparate) dienen. Die Hilfsstoffe haben Eigenwirkungen.
- Die Eigenwirkung eines Hilfsstoffes kann eine Kontraindikation des Arzneimittels bei bestimmten Patienten begründen. Beispielweise kann Laktose als Hilfsstoff bei Personen mit Laktoseunverträglichkeit eine Kontraindikation begründen.

Behördlich zugelassen werden nicht Pharmaka, sondern Arzneimittel.

Pharmakologie und Toxikologie

Es gibt Unterschiede zwischen Pharmakologie und Toxikologie u. a. in der Art der Fragestellung, in der Wahl statistisch relevanter Endpunkte und der zugehörigen statistischen Methoden, in den Schwerpunkten der experimentellen Methodik, in der Planung epidemiologischer Untersuchungen und hinsichtlich der Relevanz europäischer und nationaler Gesetze und Verordnungen. Die Pharmakologie beschäftigt sich deshalb vornehmlich mit der experimentellen und klinischen Wirkung und den physiologischen Grundlagen der Wirkung von Pharmaka sowie mit deren Resorption, Verteilung und Elimination. Die Toxikologie hat die schädigende Wirkung von Stoffen – heute besonders die Langzeitwirkung sehr niedriger Dosen – und ebenfalls deren Resorption, Verteilung und Elimination zum Gegenstand.

Dabei muss sie in vielen Fällen auch die “externe Toxikokinetik”, d. h. die Speicherung und Bewegung von Stoffen im Ökosystem berücksichtigen (z. B. Emissionen, Luft- und Grundwasserströme, Metabolismus im Boden).

2. Abschnitt:

Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik hat die Gesetze für die Aufnahme von Pharmaka in den Organismus (Resorption und Rückresorption, Kap. 3), ihre Verteilung im Organismus (Kap. 4) und ihre Entfernung aus dem Organismus (Elimination durch Metabolismus oder Exkretion, Kap. 5 und 6) zum Gegenstand.

Kapitel 2

Membranpassage von Stoffen

Mechanismen der Membranpassage von Stoffen

Bei der Resorption, der Verteilung im Organismus und der Elimination müssen die Stoffe durch Membranen wandern. Wege hierfür sind:

- passive Diffusion hydrophiler Moleküle durch Poren und "tight junctions",
- passive Diffusion lipophiler Moleküle durch Lipidschichten,
- erleichterte Diffusion mit Hilfe eines in der Membran befindlichen Trägers,
- aktiver Transport durch die Membran,
- Endocytose und Exocytose.

Poren

Membran	Flächendichte	durchlässig für Stoffe mit einem Molekulargewicht bis zu
Nieren-Glomerula	sehr dicht	40 000
Hämodialyse-Membranen	sehr dicht	25 000c
Kapillaren, Niere	sehr dicht	< 60 000
Kapillaren, Leber	sehr dicht	> 60 000
ZNS-Kapillaren	keine Poren	kein Übertritt
Plazenta	dicht	1500 (gilt nur für Poren)
Brustdrüse	mäßig	(sekretorischer Übergang)
Dünndarm	wenig	klein
Haut, Nierentubuli, Blut-Hirn-Schranke, Cytoplasma-Memb.	keine Poren	kein Übertritt

Tabelle 2.1. Anzahl und Größe ständig offener Poren für verschiedene Membranen.

Die Flächendichte und der Durchmesser der Poren bestimmen die Geschwindigkeit der Diffusion und die Maximalgröße der diffusionsfähigen Moleküle.

Porendiffusion: Diffusion hydrophiler Moleküle durch stets offene Poren

Polare Stoffe sind entweder ionisiert oder polar substituiert. Polare Substituenten sind z.B. -OH, -S⁻ aus -SH, -COO⁻ aus -COOH, -SO₃⁻ aus -SO₃, -NH₃⁺ aus -NH₂, quaternäre Substituenten wie -N(CH₃)₃⁺. Polare Stoffe sind hydrophil. Sie diffundieren nicht durch die Lipidbereiche von Membranen, sondern durch Poren in den Membranen.

◆ **Anwendung 1:** Ionisierte oder polare Stoffe können die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden. Sie haben deshalb so gut wie keine Wirkung auf das ZNS. Beispielstoffe: N-Butylscopolamin (Kap. 65), Suxamethonium, Pancuronium (beide Kap. 66).

◆ **Anwendung 2:** Erhöhung der renalen Ausscheidung.

○ **Beispiel:** Paracetamol (Kap. 42) ist eine schwache Säure mit einem pK von 10; beim physiologischen pH von 7,4 sind nur 0,25 % ionisiert, die glomeruläre Filtration ist deshalb gering. Nach metabolischer Glucuronidierung (Kap. 42) ist das entstandene Paracetamol-Glucuronid bei pH 7,4 zu mehr als 99,9 % ionisiert – es wird sehr gut glomerulär filtriert (und nicht tubulär rückresorbiert).

○ **Weitere Beispiele** für metabolische Hydrophilisierung: Enalapril (inaktiv) → Enalaprilat (Kap. 30), Statine → aktive Metaboliten (Kap. 32), Azathioprin → 6-Mercaptopurin (Kap. 39), Acetylsalicylsäure → Salicylsäure (Kap. 42), Sulfasalazin → 5-Aminosalicylsäure (Kap. 48), Omeprazol (inaktiv) → aktiver Metabolit (Kap. 48), Cholecalciferol → 1,25-Dihydro-Cholecalciferol (Kap. 51), α-MethylDOPA → α-Methyldopamin → α-Methylnoradrenalin (Kap. 70), L-DOPA → Dopamin (Kap. 74), Di-

azepam → Oxazepam (Kap. 81), Primidon → Phenobarbital (Kap. 84), Codein → Morphin (Kap. 85), Morphin → Morphin-6-glucuronid (Kap. 85), Cyclophosphamid → 6-Hydroxy-Cyclophosphamid (Kap. 102).

- ◆ **Anwendung 3:** Erhöhung der enteralen Resorption. In der Dünndarmwand gibt es sehr wenig Poren, die Resorption polarer Pharmaka ist deshalb gering. Um die Resorption solcher Pharmaka auf dem alternativen Weg der Lipidschichtdiffusion (s.u.) zu ermöglichen, "maskieren" die pharmazeutischen Chemiker die polaren Gruppen (z. B. durch Veresterung). Nach der Resorption wird die "Maske" durch Plasmaesterasen oder (bei der Erstpassege durch die Darmwand oder die Leber) durch Cytochrom-Enzyme wieder entfernt.

Prodrugs

Prodrugs sind Stoffe ohne Wirkung, die erst im Organismus in Stoffe mit Wirkung umgewandelt werden. Aus der Aufzählung in Anwendung 2 gehören dazu Enalapril, Statine, Omeprazol, Sulfasalazin, Cyclophosphamid.

Diffusion durch Poren mit gesteuerter Öffnung

Siehe Kap. 9, Kanäle

Lipidschicht-Diffusion: Passive Diffusion lipophiler Moleküle durch Lipidmembranen

Lipidmembranen lassen lipophile Pharmaka diffundieren.

Ein ionisierter Stoff oder ein polar substituierter Stoff (s. o.), auch ein polarer Metabolit diffundiert **nicht** durch Lipidmembranen.

Für lipophile Wirkstoffe gilt

- sie werden aus dem Darm und durch die Haut gut resorbiert.
- sie haben meist eine hohe Plasmaproteinbindung.
- sie passieren gut die Blut-Hirn-Schranke.
- sie gelangen gut in intrazelluläre Räume, haben deshalb ein großes Verteilungsvolumen und eine starke hepatische Metabolisierung.
- sie werden glomerulär kaum filtriert.

Lipid-trapping¹

"Erleichterte Diffusion"

= Stoffbewegung mit passiven Trägern²

Ein Trägerprotein in der Plasmamembran bindet den Stoff auf der einen Membranseite. Der Komplex Träger & Stoff wandert danach auf die andere Membranseite. Dort ändert der Träger seine Konformation und entbindet dadurch den Stoff.

Die durch Träger vermittelte erleichterte Diffusion kann gesättigt werden, denn es gibt in den Membranen viel weniger Träger als Poren.

Jede Bewegung eines Stoffes erfordert Energie – auch die erleichterte Diffusion. Die Träger für erleichterte Diffusion erzeugen nicht selbst Energie, sondern beziehen potentielle Energie aus den zellulären Speichern. Die wichtigsten Speicher sind das Diffusionspotential (bedingt durch unterschiedliche Stoffkonzentrationen zu beiden Seiten der Membran) und das elektrochemische Potential (bedingt durch unterschiedliche Konzentration der elektrischen Ladungen zu beiden Seiten der Membran). Man unterscheidet drei Varianten der erleichterten Diffusion: Die Einfach-Diffusion (durch Uniporter vermittelt), die gegensinnige Mehrfachdiffusion (durch Antiporter vermittelt), und die gleichsinnige Mehrfachdiffusion (durch Symporter vermittelt).

Erleichterte Einfachdiffusion

Der Träger (Uniporter) bewegt nur einen Stoff.

- *Beispiel:* OATP 1B1 ist ein Uniporter für Atorvastatin und für einige andere Statine (Kap. 32), die zur Senkung der LDL verordnet werden. Der Uniporter bewegt diese Statine aus dem Blut in die Hepatocyten, und erst dort werden sie zur Wirkform aktiviert.

Erleichterte Mehrfachdiffusion

Der Träger bewegt gleichzeitig zwei (oder sogar drei) Stoffe. Es gibt zwei Arten solcher Träger:

Ein *Antiporter* ermöglicht die Bewegung zweier Stoffe in entgegengesetzter Richtung durch eine Membran – z. B. einer zelleinwärts,

der andere zellauswärts durch die Cytoplasmamembran. Jeder der bewegten Stoffe hat seine eigene Treibkraft.

Ein *Symporter* ermöglicht die Bewegung aller kotransportierten Stoffe in die gleiche Richtung durch eine Membran entweder zelleinwärts oder zellauswärts. Wirken dabei zwei Treibkräfte in entgegengesetzte Richtung, dann bestimmt die stärkere der beiden Treibkräfte die Richtung der Mehrfachdiffusion.

- *Beispiel 1:* NCC ist Symporter für Na^+ und Cl^- in der luminalen Cytoplasmamembran der Nieren-Tubuluszellen (distales Konvolut). Er dient der Rückresorption von Na^+ aus den Tubuluszellen. Die zelleinwärts gerichtete Treibkraft für Na^+ ist stärker als die zellauswärts gerichtete Treibkraft für Cl^- , weshalb Cl^- gegen seinen Konzentrationsgradienten in die Tubuluszelle bewegt wird. Dieser Symporter wird durch Thiaziddiuretika (Kap. 29) blockiert.
- *Beispiel 2:* NKCC2 ist Symporter für Na^+ , K^+ und zwei Cl^- in der luminalen Plasmamembran der Nieren-Tubuluszellen (dicker aufsteigender Teil der Henle'schen Schleife). Er dient der Rückresorption von Na^+ aus der Tubuluszelle. Die zelleinwärts gerichtete Treibkraft für Na^+ ist stärker als die zellauswärts gerichteten Treibkräfte für K^+ und Cl^- , weshalb K^+ und Cl^- gegen ihre Konzentrationsgradienten in die Tubuluszelle bewegt werden. Dieser Symporter wird durch Schleifendiuretika (Kap. 29) blockiert.

In der Tabelle 2.2.³ sind einige pharmakologisch oder toxikologisch relevante Träger aufgeführt.

Die Sättigung der Träger für erleichterte Diffusion ist möglich.

Aktiver Transport = Stoffbewegung mit aktiven Trägern

Die Trägerproteine in der Plasmamembran binden den Stoff auf der einen Membranseite, transportieren ihn gegen eine bestehende Treibkraft auf die andere Membranseite und entbinden ihn dort. Die Trägermoleküle gewinnen die Energie

für diesen Transport durch Bindung und Spaltung von ATP (also *nicht* aus potentieller Energie).

Die Sättigung eines aktiven Transporters durch Pharmaka ist möglich.

Der Transporter **ABCB1** = **MDR1** = **P-gp** ist der für Interaktionen wichtigste⁴. Wir benutzen in diesem Buch nicht die moderne Bezeichnung ABCB1, sondern die alte Bezeichnung P-gp, weil sie in den Fachinformationen noch immer gedruckt wird. Tabelle 2.3.⁵ gibt eine Übersicht über pharmakologisch bedeutsame aktive Transporter.

Endocytose und Exocytose

Nicht wenige Stoffe höheren Molekulargewichtes – z.B. bakterielle Toxine (Kap. 111), Ricin, LDL, Transferrin – werden zuerst auf der Oberfläche der Cytoplasmamembran gebunden und danach durch Endocytose aufgenommen. Die Abgabe hochmolekularer Stoffe wie z.B. Apotransferrin kann durch Exocytose erfolgen. Die Spezifitäten von Endocytose und Exocytose sind hoch. Die Transportenergie wird aus ATP gewonnen. Sättigung ist möglich.

Einflüsse auf die Membranpassage:

Mechanismen

Konvektion der Kompartimente

- *Beispiel Schock:* Nach einem Koronarinfarkt kann die Durchblutung der Skelettmuskulatur (eines weniger überlebenswichtigen Gewebes) extrem gedrosselt sein. Nach intramuskulärer Injektion werden deshalb z.B. Morphin oder Diazepam ungenügend abtransportiert. Ist der Schock überwunden, so wird das Pharmakon "nachträglich" schnell in den Kreislauf gelangen und zum falschen Zeitpunkt und oft unerwünscht stark wirken.

Diffusionsstrecke

Ihre Länge kann sich durch Einwirkung toxischer Stoffe ändern.

- *Beispiel:* Atmet ein Mensch nitrose Gase oder Phosgen (Kap. 106, 116) ein, so führt dies zu einer Schwellung des Interstitiums zwischen Alveolen und Kapillaren, die Diffusionsstrecke für O_2 und CO_2 wächst lebensgefährlich um mehr als das Zehnfache.

pH-Wert

Nur die nichtionisierte Form eines Stoffes kann durch Lipidschichten diffundieren, aber das Verhältnis von nichtionisierter zu ionisierter Form eines Pharmakons kann stark vom Gewebe-pH abhängen. Man kann den nichtionisierten Anteil berechnen⁶.

- *Anwendung 1:* pH-Wert im Gewebe. Das Lokalanästhetikum Lidocain (Kap. 58) hat einen pK von 7,86 (50 % ionisiert, 50 % nichtionisiert). Nur die nichtionisierte Form kann durch die Nervenzellmembran diffundieren und ihren Angriffspunkt auf der cytoplasmatischen Seite der Membran erreichen. Die nichtionisierte Form nimmt mit sinkendem pH ab. Beim physiologischen Gewebs-pH von 7,4 sind nur noch 26 % nichtionisiert und damit lipid-diffusibel. Im entzündeten Gewebe kann der pH auf 6,0 sinken. Dann sind nur noch 1,4 % nichtionisiert. Die Diffusion des Lidocains in den intrazellulären Raum wird erheblich langsamer erfolgen, die Lokalanästhesie wird verzögert einsetzen.
- *Anwendung 2:* pH-Differenz zwischen Räumen, **forcierte alkalische Diurese**⁷.
In den Nieren ist die tubuläre Rückresorption eines Stoffes umso geringer und seine Ausscheidung deshalb umso größer, je stärker ionisiert der Stoff in der Tubulusflüssigkeit ist. Zur Beschleunigung der renalen Exkretion von Säuren (Salicylate, Barbiturate) kann man deshalb den Urin durch Infusion von Natriumhydrogencarbonat alkalisch machen.
Blanken Unfug treibt, wer bei *jeder* Vergiftung eine alkalische Diurese einleitet: Die renale Elimination von Basen wie z.B. von Amphetamin wird dadurch verzögert!
- *Anwendung 3:* pH-Differenz zwischen Räumen, **pH-trapping**⁸.

Kapitel 3

Resorption und Bioverfügbarkeit

Als Resorption bezeichnen wir die Aufnahme eines Stoffes aus dem Raum außerhalb des Organismus oder aus Depots innerhalb des Organismus in das Blut.

Lungen

Gase

Die Resorption erfolgt sehr schnell (Beispiel: Schneller Wirkungseinsatz der Inhalationsanästhetika). Die Schnelligkeit wird bestimmt durch

- die Konzentrationsdifferenz Alveolarluft/Blut,
- den gasspezifischen Diffusionskoeffizienten,
- die Größe der resorbierenden Alveolaroberfläche,
- die Dicke der Alveolarwände, des Interstitiums (enorm verbreitert beim toxischen Lungenödem) und der Kapillarwände.

Bei einer oberflächlichen Atmung kann die Totraumventilation anteilig so groß sein, dass die Konzentration des Gases in der Alveolarluft erheblich geringer wird als in der Außenluft.

Aerosole

Die Resorption von Pharmaka ist umso besser, je tiefer die Tröpfchen in das Tracheobronchialsystem eindringen. Dazu müssen die Tröpfchen genügend klein (2-5 μm) und die Inspiration muss genügend tief sein. Deshalb erklären wir dem Patienten: Aerosole in der Asthmatherapie wirken nur, wenn sie in Inspiration gesprüht werden.

Haut

Nur lipidlösliche Stoffe werden durch die gesunde Haut resorbiert. Pathologische Veränderungen können die Resorption erhöhen oder senken. Der erste Resorptionsweg führt entlang der Haarfollikel und Talgdrüsen, der zweite führt direkt durch die Epidermis und das Corium in die Kapillaren. Die Resorption können wir verbessern durch Förderung der Durchblutung (z.B. mit Wärme oder mit lokal durchblutungsfördernden Arzneimitteln).

Die Resorption durch die Haut erfolgt vergleichsweise langsam. Deshalb kann z.B. das

starke Analgetikum Fentanyl zur Applikation auf der Haut angeboten werden.

Auge

Die Lipidschichtdiffusion überwiegt die Porendiffusion. Sie kann sehr schnell erfolgen und zu schweren Kreislaufwirkungen führen¹. Hierzu trägt gelegentlich bei, dass ein Teil der Wirksubstanz über den Tränenkanal abfließt und durch die Nasenschleimhaut resorbiert wird.

Nasenschleimhaut

Die Resorption erfolgt durch Porendiffusion. Dies und der Umstand, dass in der Nase proteolytische Enzyme fehlen, erlaubt die nasale Applikation kleiner Peptide: Geeignete Arzneiformen z.B. von Oxytocin, Gonadorelin, Buserelin und anderen werden angeboten.

Mundhöhle

Die Resorption aus der Mundhöhle hat drei therapeutische Besonderheiten:

- Sie erfolgt für lipophile Pharmaka sehr schnell. Anwendung: Therapie des Angina-pectoris-Anfalls durch orale Applikation von Glyceroltrinitrat ("Nicht verschlucken!").
- Sie erfolgt unter Umgehung des Pfortaderkreislaufs und unterliegt insoweit keinem "first pass effect", s. u.
- Sie lässt sich (durch Ausspucken und Mundspülen) steuern.

Gastrointestinaltrakt (ohne unteres Rectum)

Die Resorption erfolgt ganz überwiegend durch Lipidschichtdiffusion. *Deshalb werden quaternäre Verbindungen so gut wie nicht resorbiert.* – Eine Resorption im Darm durch aktiven Transport oder erleichterte Diffusion gibt es in einigen wichtigen Fällen. Hierzu gehört die Resorption von Eisen und von Digitalisglykosiden.

Die Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt wird durch folgende Faktoren beeinflusst:

pH-Wert des Pharmakons

Erfahrungsgemäß müssen wenigstens 0,3 % eines Pharmakons nichtionisiert im Darm existieren, damit eine wesentliche Resorption durch Lipidschichtdiffusion erfolgen kann. Der pH im oberen Dünndarm beträgt etwa 5,5. Deshalb werden dort starke Säuren ($pK < 3$) und Basen ($pK > 8$) kaum noch resorbiert.

tieren, damit eine wesentliche Resorption durch Lipidschichtdiffusion erfolgen kann. Der pH im oberen Dünndarm beträgt etwa 5,5. Deshalb werden dort starke Säuren ($pK < 3$) und Basen ($pK > 8$) kaum noch resorbiert.

Bindung (oder Verdünnung) eines Pharmakons durch Darminhalt

- *Beispiel:* Ca^{++} -Ionen in der Milch reagieren mit Tetracyclinen und verhindern deren Resorption.

Anregung des Gallefflusses (Cholerease)

Galle fördert die Resorption vieler Pharmaka erheblich. Beispielstoffe: einige antiretrovirale Pharmaka (Kap. 97).

Schnelligkeit der Magen-Darm-Passage

Einige Pharmaka werden im Darm nur langsam resorbiert. Bei pathologisch beschleunigter Darmpassage reicht dann die Resorptionszeit (Kontaktzeit mit der resorbierenden Darmfläche) nicht aus. Bei zu langsamer Darmpassage kann die Resorptionszeit zu lang werden. So stieg für Digitalisglykoside mit kleiner Resorptionsquote bei gleichbleibender Tagesdosis die Toxizität, wenn eine Obstipation eintrat.

Widerstandsfähigkeit gegen enzymatischen Abbau

Manche "Kreislaufmittel" enthalten Sympathomimetika, die im Darm abgebaut werden, bevor sie noch nennenswert resorbiert sind. – Peptide und Proteine in vielen Organextrakten werden von Darmenzymen wie Nahrungs-Proteine behandelt: Sie werden abgebaut und deshalb nicht resorbiert. Es gibt Peptide, die nicht zerstört werden, wie z.B. Ciclosporin (Kap. 39), und Proteine, die gegen Verdauung geschützt sind, wie natives Botulinumtoxin A (Kap. 64)

Dispersion des Pharmakons

Früher unterschieden sich Arzneizubereitungen desselben Wirkstoffes durch verschiedene Hersteller z. T. erheblich in ihrer galenischen Qualität. Die Unterschiede sind heute gering. Dennoch empfiehlt sich Aufmerksamkeit beim Wechsel des Herstellers.

Rückresorption und enterohepatischer Kreislauf

Dieser Mechanismus ist besonders für das therapeutische Vorgehen in der klinischen Toxikologie wichtig. Manche Stoffe werden über die Galle ausgeschieden und im Darm erneut resorbiert (Beispiele: Digitoxin). Andere werden als Glucuronide in die Galle oder den Darm ausgeschieden, dort durch Glucuronidasen gespalten, und die deglucuronidierten Ausgangsstoffe werden erneut resorbiert. Enterohepatische Kreisläufe wurden aber auch für Stoffe beschrieben, bei denen man sie nicht vermutet hatte (Barbiturate, Thallium). Viele dieser Stoffe können wir im Darm mit Aktivkohle binden und damit ihre Rückresorption verhindern.

Unteres Rektum

Die Resorption aus dem Rektum ist der Resorption aus der Mundhöhle in drei Punkten ähnlich:

- Sie erfolgt für lipophile Pharmaka sehr schnell. Anwendung: Therapie des Grand-Mal-Anfalls durch rektale Applikation von Diazepam.
- Sie erfolgt unter Umgehung des Pfortaderkreislaufs (kein first pass effect).
- Sie lässt sich durch Spülen schnell beenden.

Harnblase

Bei Entzündungen kann die Durchblutung so stark werden, dass Lokalanästhetika nach Lipidschichtdiffusion sehr schnell resorbiert werden und lebensgefährliche Plasmakonzentrationen erzeugen².

Vagina und Uterus

Resorption unter Umgehung des Pfortaderkreislaufs. Prostaglandinderivate (Kap. 41) werden teilresorbiert und können Erbrechen und einen Druckanstieg im kleinen Kreislauf auslösen.

Subkutanes und intramuskuläres Depot

Die Schnelligkeit des Wirkungseintritts nach subkutaner und intramuskulärer Injektion hängt von der Durchblutung ab. Aus intramuskulären Depots erfolgt sie schnell. Im Schock aber (z.B.

nach Herzinfarkt) wird aus einem intramuskulären Depot kaum resorbiert. Folge: Ausbleiben der angestrebten analgetischen Wirkung nach i.m. Injektion von Morphin.

Anhang: Intravasale Injektionen

Nach intravenöser Injektion tritt die Wirkung schneller ein als nach intramuskulärer, aber sie muss nicht sofort eintreten: So hat nach Injektion von Phenobarbitals beim Status epilepticus die Wirkung erst nach 15 min ihre volle Stärke erreicht, weil der Übertritt des Phenobarbital aus dem Blutplasma in das ZNS nur langsam erfolgt. Zur intravenösen Injektion sind auch Stoffe geeignet, die die Gefäßwand schädigen. Man injiziert sie langsam in eine Vene großen Kalibers, weil dann die Lösung noch am Injektionsort stark verdünnt wird. – Eine intraarterielle Injektion kommt nur in Ausnahmefällen in Frage (Röntgenkontrastmittel).

Die unbeabsichtigte intraarterielle Injektion einer Arzneizubereitung kann die Amputation der betroffenen Extremität zur Folge haben.

First Pass Effect und Biologische Verfügbarkeit

Nehmen wir an, ein Pharmakon werde nach oraler Zufuhr zu 100 % resorbiert, so sagt das nur, dass diese 100 % aus dem Gastrointestinaltrakt verschwinden. Bei Passage (first pass) durch die Darmwand und danach durch die Leber kann von diesen 100 % ein erheblicher Teil – nehmen wir an, zwei Drittel – zu unwirksamen Stoffen metabolisiert oder noch aus der Darmwand in das Darmlumen rücktransportiert werden. Dann erreicht nur noch ein Drittel – 33 % – den allgemeinen Kreislauf, und nur diese 33 % werden aus dem allgemeinen Kreislauf zu den Organen und Wirkorten verteilt. Wir sagen: Nur 33 % des Pharmakons waren bioverfügbar.

Die **Bioverfügbarkeit**³ gibt an, welcher Anteil (in Prozent) eines Stoffes im allgemeinen Kreislauf erscheint, wenn der Stoff dem Organismus in einer bestimmten (Arznei-)Form auf einem bestimmten Weg in einer bestimmten Dosis zugeführt wird. Der first pass effect kann so

groß sein, dass die orale Zufuhr eines Wirkstoffes nicht mehr in Frage kommt. Aber schon ein Wirkstoff mit nur 10 % Bioverfügbarkeit ist wegen des Einflusses von Schwankungen bei der Resorption nicht mehr präzise zu handhaben: Wenn ein Pharmakon zu $90 \pm 5\%$ bioverfügbar ist, hat die Schwankung geringere Bedeutung als bei einem Pharmakon mit $10 \pm 5\%$ Bioverfügbarkeit.

Variabilität der Bioverfügbarkeit

Für ein und denselben Wirkstoff muss die Bioverfügbarkeit keine Konstante sein.

- Vom Zufahrtsweg abhängig. Die Bioverfügbarkeiten eines Stoffes sind unterschiedlich für seine Resorption über die Augen, die Nase, die Lungen, die Haut, den weiblichen Genitaltrakt, den Magen, den Dünndarm und das Rektum. Bioverfügbarkeiten werden, wenn nicht anders vermerkt, in der Literatur als Bioverfügbarkeit nach Zufuhr p.o. angegeben.
- Von der Dosis abhängig. Die metabolischen Systeme und die Transporter im Darm und in der Leber werden durch die hohen Konzentrationen einiger Wirkstoffe im Darm bzw. im Pfortaderblut in die Sättigung getrieben. Folglich bleibt bei niedriger Dosis die Bioverfügbarkeit niedrig, bei Dosiserhöhung aber steigt sie dramatisch an, weil z.B. die Leber kaum noch zusätzlich Wirkstoff bei der Erstpassege metabolisieren kann. Beispielstoffe: Diltiazem (Kap. 54), Omeprazol (Kap. 48), Fluorouracil (Kap. 102), Phenytoin (Kap. 84).
- Von der Leberfunktion abhängig. Die Bioverfügbarkeit von Stoffen mit hohem first pass effect nimmt bei Leberinsuffizienz z.T. gefährlich zu. Beispiele: Nifedipin, Verapamil, Metoprolol, und (besonders wichtig bei Alkoholabhängigen) Clomethiazol.

Resorptionsgeschwindigkeit

Tabellen geben heute – wie oben in der Definition angegeben – den bioverfügbaren *Mengen-Anteil* eines Wirkstoffes an. Die Geschwindigkeit wird getrennt ausgewiesen durch Angabe der maximalen Plasmakonzentration $C_{\max}$ und der zugehörigen Zeit $t_{\max}$.

$C_{\max}$ und $t_{\max}$ können abhängig sein, nämlich

- abhängig von der *Art der pharmazeutischen Zubereitung* (Tropfen, Tabletten, Retardtabletten). Sogar bei gleicher biologischer Verfügbarkeit der Reinsubstanz konnten früher – heute kaum noch – zwischen den Tabletten zweier Hersteller deutliche Unterschiede bestehen.
- abhängig vom *Zeitpunkt der Einnahme*, also davon, ob eine Arzneizubereitung während der Nüchternperiode, unmittelbar vor dem Essen, während des Essens oder nach dem Essen eingenommen wird.
- abhängig von der *Art der Nahrung*.

Kapitel 4
Verteilung

Nach Injektion einer Lösung in einen Gelenkspalt (z.B. bei orthopädischer Indikation) wirkt der darin enthaltene Stoff am Ort der Applikation und erreicht entfernte Regionen kaum. Überwiegend aber sind Applikationsort und Wirkort nicht identisch, sondern liegen in Räumen, die durch Abstände und Diffusionsbarrieren getrennt sind, in denen sich der Stoff unterschiedlich gut löst, und die unterschiedlich groß sind. Fast immer ist das Transportmittel zwischen beiden Orten das Blut.

Das Kompartiment

Anatomisch scharf voneinander getrennte Räume, z.B. die Räume einzelner quergestreifter Muskeln, können die gleichen Diffusions- und Löslichkeitseigenschaften für einen Stoff haben. Solche Räume verhalten sich pharmakokinetisch wie ein einheitlicher, einziger “Großraum”. Wir nennen ihn ein Kompartiment. Das ist in unserem Beispiel das Kompartiment “Quergestreifte Muskulatur”.

Ein Kompartiment für einen Stoff ist ein für den Stoff mathematisch homogener Lösungsraum (Verteilungsraum). Der Stoff hat an allen Punkten des Kompartimentes die gleichen Löslichkeits- und Diffusionseigenschaften.

Weiteres Beispiel: Ein Pharmakon, das wir intravenös injizieren, wird sich in 15-30 Sekunden mit dem Blut vollständig durchmischen. Dann wird seine Konzentration im Plasmawasser im ganzen Intravasalraum die gleiche sein. Für das Pharmakon ist das Plasmawasser des Intravasalraumes ein homogenes Volumen, ein Kompartiment.

Die Verteilung (Distribution)

Unter Verteilung im weitesten Sinne verstehen wir den Wechsel eines Stoffes von einem Kompartiment in ein anderes. Die häufigste und wichtigste Verteilung ist die Verteilung eines Stoffes aus dem Plasmawasser des Blutes in ein anderes Kompartiment. Sie ist immer gemeint, wenn verkürzt von Verteilung oder Verteilungsvolumen die Rede ist.

Unter Verteilung eines Stoffes verstehen wir seinen Übergang aus dem Plasmawasser in die einzelnen Kompartimente des Organismus.

Unter Rückverteilung eines Stoffes verstehen wir seinen Übergang aus einem Kompartiment in das Plasmawasser.

Der Verteilungskoeffizient

Ein stark lipidlöslicher Stoff (z.B. das Inhalationsanästhetikum Enfluran, Kap. 88) sei im Plasmawasser gelöst. Er wird sich in einem benachbarten Lipidkompartiment (ZNS) weit besser lösen und stärker anreichern als im Plasmawasser, und das Diffusionsgleichgewicht wird erst dann erreicht sein, wenn das Verhältnis der Konzentrationen Lipidkompartiment/Wasserkompartiment einen Wert $\gg 1$ erreicht hat.

- Der Verteilungskoeffizient gibt für einen Stoff das Verhältnis seiner Konzentrationen in zwei verschiedenen Kompartimenten an. Im Labor wird dieser Koeffizient für lipidlösliche Pharmaka als Öl/Wasser-Koeffizient gemessen.
- *Beispiel:* Lipidlösliche Pharmaka, auch toxische Fremdstoffe (Dioxine, Kap. 104) werden z. B. in den Lipiden der Muttermilch stark angereichert.

	Mann	Frau	Kind (3 Jahre)
Gesamtkörperwasser	0,60	0,50	0,65
- davon intrazellulär	0,40	0,30	0,35
extrazellulär	0,20	0,20	0,30
- davon interstitiell	0,16	0,16	0,25
intravasal (Plasma)	0,04	0,04	0,05

Tabelle 4.1. Körperwasserkompartimente in l/kg Körpergewicht.

Das Verteilungsvolumen V_{dss}

Wir betrachten hier zunächst nur das Verteilungsvolumen im Gleichgewicht, d. h. zu einer Zeit, zu der ein Stoff nach Verteilung in allen Kompartimenten seine Endkonzentration (entsprechend den jeweiligen Verteilungskoeffizienten) erreicht hat. Diesen Zustand könnten wir durch eine lange dauernde intravenöse Infusion eines Stoffes nahezu ideal herstellen, weil nach genügend langer Infusionszeit die Eliminationsgeschwindigkeit vieler Stoffe nahezu gleich ihrer Infusionsgeschwindigkeit ist.

V_{dss} , das Verteilungsvolumen im Gleichgewicht = Menge eines Stoffes im Organismus/Plasmakonzentration des Stoffes.

Der einfachste Fall – nur ein Kompartiment, das zentrale Kompartiment

Nehmen wir an, ein intravenös injizierter Stoff verlässt den Intravasalraum nicht und wird weder durch Zellen des Blutes noch durch Gefäßwände gebunden. Dann wäre sein Kompartiment das Kompartiment des Blutplasmas, also 0,04 l/kg (Tabelle 4.1.). Erweiterung: Wir wollen jetzt annehmen, dass der i.v. injizierte Stoff den Intravasalraum zwar verlassen kann, aber so hydrophil ist, dass er intrazelluläre Räume nicht erreicht. Sein Verteilungsvolumen wäre dann gleich dem Extrazellulärraum, also 0,2 l/kg. Verteilungsvolumina in dieser Größenordnung haben die meisten β -Lactam-Antibiotika, Aminoglykosid-Antibiotika, auch Schleifendiuretika.

Der “erstaunliche” Fall – zwei Kompartimente, ein zentrales und ein peripheres

Wir können uns vorstellen, dass es Volumina V_{dss} von 0,6 l/kg gibt, denn der Wassergehalt des Körpers beträgt 60 %. Vorstellbar ist auch noch, dass V_{dss} nahe an 1 l/kg herankommt, wenn wir uns eine gleichmäßige Verteilung eines Stoffes über den ganzen Körper vorstellen (eine realitätsferne Vorstellung).

Ungläubiges Erstaunen löst jedoch die Mitteilung aus, ein Stoff habe ein Verteilungsvolumen von 50 l/kg. Wir machen uns die Bedeutung dieser Angabe am Modell der Abbildung 4.1. klar. Sie zeigt ein Fass mit einem tief liegenden Spundloch. Das Fass ist mit 10 Litern Wasser und mit 10

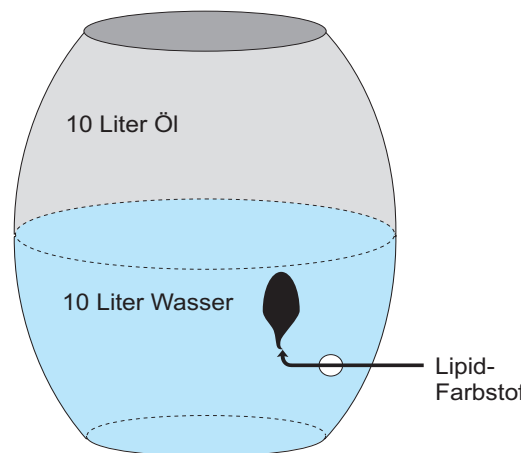


Abb. 4.1. Modellversuch zum Verteilungsvolumen

Litern Öl gefüllt. Ein Experimentator, der nicht wie wir durch die Fasswandung hindurchsehen kann und dem deshalb weder das Flüssigkeitsvolumen im Fass noch die Existenz der Ölschicht bekannt ist, möchte gern wissen, wie viel Flüssigkeit im Fass ist. Zu diesem Zweck injiziert er durch das Spundloch 10 mg eines Farbstoffes in das Wasser und mischt kräftig. – Der Verteilungskoeffizient Öl/Wasser [Vol./Vol.] des Farbstoffes sei 99:1. Dann lösen sich 9,9 mg des Farbstoffes in den 10 l Öl und nur 0,1 mg in den 10 l Wasser. Der Experimentator misst den Farbstoffgehalt in einer Wasserprobe, die er aus dem Spundloch entnimmt, und findet richtig 0,01 mg/l Wasser. Da er von der Existenz der Ölschicht nichts weiß, rechnet er wie folgt: $M = 10$ mg Farbe eingespritzt, gemessen nach Mischung $C = 0,01$ mg/l, also wurde der Farbstoff mit $V = 1000$ l Wasser verdünnt ($V = M/C$). Das so berechnete Volumen heißt Verteilungsvolumen.

- V_{dss} , das Verteilungsvolumen eines Stoffes im Verteilungsgleichgewicht, ist kein anschauliches Volumen. V_{dss} wird oft nur in Litern angegeben, besser aber in l/kg Körpergewicht G , also

$$V_{dss} = M/C \times G \quad (\text{Gl. 4.1.})$$

Die Menge M eines Stoffes im Organismus vom Gewicht G ist also

$$M = V_{dss} \times C \times G \quad (\text{Gl. 4.2.})$$

Bei besserer Korrelation mit der Körperoberfläche F gibt man das Verteilungsvolumen auch in l/m^2 an, also

$$V_{dss} = M/C \times F \quad (\text{Gl. 4.3.})$$

Wir verstehen jetzt: Verteilungsvolumina über 1 l/kg kommen durch Anreicherung eines Stoffes in einem zweiten Kompartiment, einem peripheren Kompartiment, zustande. Hohe Werte weisen uns darauf hin, dass z.B. ein Stoff eine hohe Lipidlöslichkeit haben könnte oder in intrazellulären Räumen konzentriert wird.

Wir werden bald die Bedeutung hoher Verteilungsvolumina für die Hämodialyse bei Vergiftungen erörtern (Kap. 7)¹.

Modulation des Verteilungsvolumens: Aktiver Transport aus den Zellen mit ABC-Transportern, Multi-Drug-Resistance

Lipidlösliche Stoffe, die in Zellen eingedrungen sind, können folgende Schicksale haben:

- Sie reagieren nicht mit Zellbestandteilen ("stören" die Zelle nicht) und diffundieren zurück in den Extrazellulärraum, wenn dort ihre Konzentration gesunken ist, oder in eine Nachbarzelle.
- Sie werden in den Zellen metabolisiert.
- Sie werden durch aktiven Transport aus den Zellen entfernt.
- Sie gehen mit Zellbestandteilen kovalente Bindungen ein.

Die intrazelluläre Anwesenheit von Fremdstoffen bedroht häufig die Funktion, ja das Leben einer Zelle. Nur wenige Zellarten haben einen genügend leistungsfähigen Abwehr-*Metabolismus*, der bei Bedarf auch noch verstärkt werden kann (durch Enzyminduktion). Der Abwehr-*Auswärtstransport* von Fremdstoffen ist jedoch ein wirksamer alternativer Schutzmechanismus, wenn die Zelle wenigstens eins der hierfür notwendigen Membranproteine exprimiert.

Der Auswärtstransport setzt unmittelbar nach Einwärts-Passage eines Fremdstoffmoleküls durch die Cytoplasmamembran ein und wird durch aktiv transportierende Membranproteine vermittelt. Viele dieser Membranproteine heißen nach ihrer Struktur **ABC-Transporter**². Sie sind

in die Membran eingebettet und haben auf der intrazellulären Seite ATP-Bindungsstellen für die Energiegewinnung.

Das Protein **ABCB1** = MDR1 = P-gp befindet sich z.B. in den Enterocyten der Dünndarmwand und schafft einen großen Teil eines lipophilen Fremdstoffes zurück in das Darmlumen – noch bevor der Stoff in der gleichen Zelle von metabolischen Enzymen angegriffen wird oder gar in das Pfortaderblut übertritt. Sogar ein Teil der in Enterocyten entstehenden Metabolite wird durch P-gp auswärtstransportiert. P-gp transportiert auch an der Blut-Hirn-Schranke, an der Plazentaschranke sowie im Epithel der Gallenblase und der Nierentubuli.

Stoffe, mit denen sich die Funktion von multi-drug-resistance-Proteinen dämpfen oder ausschalten lässt, gibt es für Experimente, aber noch nicht für die klinische Anwendung. Die pharmakologische/toxikologische Bedeutung der ABC-Transporter besteht deshalb vorläufig darin, dass Pharmaka und andere Fremdstoffe sie induzieren oder um sie konkurrieren können.

- ABC-Transporter – besonders auch P-gp – können bei zunehmender Inanspruchnahme erheblich induziert werden. Die Stärke des Transportes aus Zellen nimmt dadurch zu, und die intrazelluläre Wirkung der Pharmaka kann nahezu vollständig aufgehoben sein. Dies beobachtet man bei der Therapie mit vielen anti-neoplastischen Stoffen.

Passagen

Passage in den Liquor, "Blut-Hirn-Schranke"

Die Kapillaren im ZNS sind von einer dichten Gliazellschicht umgeben, die sich wie eine Lipidbarriere verhält. Diese Abdichtfunktion nimmt am Plexus chorioideus das dort vorhandene kubische Epithel wahr. Die Schranke ist so dicht, dass folgende wichtige Regel aufgestellt werden kann:

- Quaternäre Verbindungen können die Blut-Hirn-Schranke nicht nennenswert passieren. Durch Quaternierung eines Pharmakons behält man seine erwünschten peripheren Wirkungen, unterdrückt aber seine uner-

wünschten Wirkungen auf das ZNS. Beispiel: Scopolamin (Kap. 65) hat eine starke zentrale Wirkung, Scopolamin-butylbromid (Augenheilkunde) wirkt nur noch peripher.

- ABC-Transporter in den ZNS-Kapillaren (ABCB1, ABCC1, ABCC4, ABCG2) wirken der Passage in den Liquor von lipophilen Verbindungen, auch von organischen Ionen, entgegen, besonders auch der Passage von antineoplastischen Stoffen.

Passage durch die Plazentaschranke

Die Plazentaschranke lässt hydrophile Stoffe < 1500 Da durch Poren passieren. Die Plasmakonzentration basischer Stoffe kann beim Fetus höher sein als bei der Mutter, weil der pH im foetalen Plasma (7,2) geringer ist als im mütterlichen Plasma (z.B. Diazepam, Kap. 81). – Aber auch Stoffe mit höherem Molekulargewicht, wie z.B. Immunglobuline (150 kDa) überwinden die Plazentaschranke. Die ABC-Transporter ABCB1 und ABCC2 wirken der Passage lipophiler Substanzen von der Mutter zum Fetus zwar entgegen, heben sie aber nicht auf.

- Für die Praxis müssen wir damit rechnen, dass nahezu jeder Stoff die Plazentaschranke überwinden kann.

Passage in die Muttermilch

Lipophile Stoffe (z.B. Dioxine) passieren sehr gut, aber auch Porendiffusion und Sekretion tragen zur Passage bei. Alkohol, Nikotin, Heroin, Cocain, "Ice", andere "street drugs" und so gut wie alle Stoffe in postpartalen "Schlankheitsmitteln" erreichen das Neugeborene mit der dann nicht mehr so gesunden Muttermilch.

Speicherungen

Plasmaproteinbindung

Nach ihrer Resorption befinden sich die Stoffe zunächst im Plasmawasser und verteilen sich dann auf die verschiedenen Kompartimente im Organismus, unter anderem auf das Kompartiment "Plasmaeiweißkörper". Saure Stoffe werden bevorzugt von Albumin (3 Bindungsstellen/

Proteinmolekül), basische Stoffe von α_1 -Glykoprotein gebunden. Die Bindungen sind schwach, die Bindungsstellen sind sehr wenig stoffspezifisch, und sie können durch einzelne Pharmaka bereits im therapeutischen Dosisbereich gesättigt werden.

An Plasmaproteine gebundene Stoffe

- wirken nicht (auch nicht im Intravasalraum),
- wechseln nicht in ein anderes Kompartiment,
- werden nicht metabolisiert,
- werden nicht renal ausgeschieden,
- können sich gegenseitig kompetitiv aus der Plasmaproteinbindung verdrängen.

Die klinische Bedeutung der Verdrängung ist nicht erwiesen. Erstens wird eine höhere Konzentration an freiem Stoff im Plasmawasser auch zu einer stärkeren Elimination führen, zweitens steht für den freigesetzten Stoff nicht nur der intravasale Raum, sondern wenigstens der ganze extrazelluläre Raum zur Verfügung.

- Bedeutsamer ist die geringere Bindungsfähigkeit der Plasmaproteine bei *Urämie* oder ein Plasmaproteinmangel (*Neugeborene!*), weil dann nach Resorption die Konzentration an freiem Wirkstoff höhere, evtl. toxische Werte erreicht. Bei *Urämie* oder Plasmaproteinmangel kann der freie, wirksame Konzentrationsanteil schon im oberen therapeutischen Bereich liegen, wenn die Gesamtkonzentration noch niedrig ist.

Die Messung der Plasmakonzentration erfasst bei der üblichen Extraktion sowohl die freie als auch die proteingebundene Fraktion, und auf diese Gesamtkonzentration beziehen sich – wenn nicht anders vermerkt – auch die Werte in Tabellen therapeutischer und toxischer Plasmakonzentrationen³.

Gewebsproteinbindung

Die Gewebsproteinbindung ist der Plasmaproteinbindung vergleichbar, nur verläuft sie wegen ihrer Abhängigkeit von der Durchblutung langsamer. Beispiel für ihre Bedeutung ist der bestimmende Einfluss der Bindung von Thiopental an

Muskelproteine auf die Rückverteilung von Thiopental aus dem ZNS (Kap. 7).

Speicherung im Fettgewebe

Die Speicherung von Stoffen im Fettgewebe kann so stark sein, dass ihre Konzentration selbst Jahre nach der Zufuhr erst um die Hälfte abgenommen hat. Beispielstoff: Dioxin (TCDD, Kap. 104), Halbwertszeit im Fettgewebe ungefähr 7 Jahre.

Speicherung in den Knochen

Im Knochengewebe abgelagerte Stoffe sind häufig an die Knochensubstanz gebunden (z.B. Chelat-Bindung von Tetracyclinen an Calcium) oder in sie eingebaut (Fluoride, Blei, Plutonium, Strontium, Radium) und können den Knochen deshalb nicht mehr nur durch Diffusion verlassen.

Kapitel 5

Elimination 1:

Transport und Biotransformation

Elimination nennen wir die Gesamtheit aller Prozesse, die zur Abnahme der Menge eines Stoffes im Organismus führt, d.h. die Biotransformation (Metabolismus) plus alle Arten der Ausscheidung (Exkretion).

Unter **Biotransformation** (Metabolismus) eines Stoffes verstehen wir seine biochemische Umwandlung im Organismus.

Entgiftung und Gifting

Durch Biotransformation werden überwiegend Metabolite erzeugt, die weniger wirksam sind als die Ausgangsstoffe (Entgiftung). Indes sind die Ausnahmen zahlreich und meist wichtig:

- Die Metabolite können die eigentlichen Wirkstoffe sein. Das gilt z. B. für die Metabolite aller Prodrugs.
- *Beispiel:* Die Analgesie nach Einnahme von Codein (Kap. 86) ist wesentlich bedingt durch die analgetische Wirkung des Metaboliten Morphin (Kap. 86).
- Es können Metabolite entstehen, die erheblich wirksamer sind als die Ausgangsverbindungen (Gifting). Beispiele für Giftingsprozesse:
 - Benzol wird zum cancerogenen Benzol-Epoxid oxidiert (Kap. 108),
 - Ethylenglykol → Aldehyd → Aldehydsäure → Oxalsäure (Kap. 107),
 - Parathion → Paraoxon (Kap. 63),
 - Methanol → Formaldehyd → Ameisensäure (Kap. 107).

Löslichkeit

In der überwiegenden Zahl der Fälle sind die Endprodukte der Biotransformation besser wasserlöslich als die Ausgangsprodukte und werden deshalb besser ausgeschieden. Aber es gibt Ausnahmen¹.

Phase 0, 1, 2 und 3: Einwärtstransport, Transformationsreaktion, Konjugationsreaktion, Auswärtstransport

Phase 0: Einwärtstransport

Wenn der Metabolismus nicht extrazellulär (z. B. durch Plasmaesterasen), sondern intrazellulär erfolgt, kann ein Einwärtstransport der ersten metabolischen Reaktion vorgeschaltet sein².

- *Beispiel:* Ein nicht blockierter und nicht gesättigter Einwärtstransporter OATP1B1 ist unerlässlich für den Transport der Statine (Lipidsenker, Kap. 32) in die Hepatocyten. Diese Transporter können wie die Enzyme durch Stoffe gesättigt, blockiert oder induziert werden.

Phase 1 und Phase 2:

Transformation und Konjugation

- Die Transformationsreaktionen (Phase 1-Reaktionen) bereiten die Ausgangsverbindung für die Konjugationsreaktionen (Phase 2-Reaktionen) vor. Sie können schon ein so gut ausscheidbares Produkt erzeugen, dass sich die Konjugation erübrigt. *Transformationsreaktionen sind Oxidation, Reduktion und Hydrolyse* (und im weiteren Sinne auch Methylierung).
- Die Konjugationsreaktionen erhöhen in der Regel die Wasserlöslichkeit. Sie können sich an die Transformationsreaktion anschließen oder direkt mit einer hierfür geeigneten Ausgangsverbindung erfolgen (Tab. 5.1.). *Konjugationsreaktionen sind Glucuronidierung, Acetylierung, Glutathionkopplung und Sulfatierung.*

Phase 3: Auswärtstransport

Ohne Auswärtstransporter könnten die in den Hepatocyten gebildeten hydrophilen Metaboli-

te der Stoffe schwerlich durch die Cytoplasmamembran in den extrazellulären Raum gelangen.

Enzyminhibitionen

Irreversible Enzyminhibition

Einige Pharmaka, viele bakterielle Toxine und wenige Naturprodukte setzen Enzyme irreversibel außer Funktion. Auch wenn solche Wirkstoffe schon eliminiert sind, bleibt die Enzymaktivität subnormal, bis genügend neues Enzym durch Proteinsynthese gebildet wurde.

- *Beispiel 1:* Im Grapefruit-Saft befinden sich Psoralen- und Flavonoidderivate, die stark und irreversibel das Cytochrom CYP450 3A4 hemmen. Die Hemmung dieses Abbau-Enzyms kann die Konzentrationen sehr vieler Pharmaka in den toxischen Bereich steigen lassen (wichtig für Interaktionen, Kap. 24).
- *Beispiel 2:* Acetylsalicylsäure (Kap. 42) acetyliert die Cyclooxygenase irreversibel. Deshalb wird sie zur Hemmung der Thrombocytenaggregation verordnet.

Reversible Enzyminhibition, Abbaukinetik, metabolische Kompetition³

Eine reversible Enzyminhibition kann schon durch Nahrungsbestandteile ausgelöst werden.

- *Beispiel 1: Coprinopsis atramentarius*, der Faltentintling (Kap. 112), gilt als Speisepilz. Aus seinem Inhaltsstoff Coprin wird durch Hydrolyse ein Aminoalkohol⁴ freigesetzt. Dieser Alkohol blockiert die Aldehyd-Dehydrogenase, weshalb der Abbau von Ethanol auf der Stufe des Acetaldehyds stehen bleibt. Nach einer Pilzmahlzeit mit Alkoholgenuß entsteht ein Antabus-Syndrom (Kap. 112).

Ausgangsverbindung 1 → Zwischenverbindung → Endverbindung
Transformation **Konjugation**

Ausgangsverbindung 2 → Endverbindung
Transformation

Ausgangsverbindung 3 → Endverbindung
Konjugation

Tab. 5.1. Ausgangsverbindungen werden zu Endverbindungen metabolisiert durch Transformation, durch Konjugation oder durch kombinierte Transformation und Konjugation.

- **Beispiel 2:** Ciclosporin (Kap. 39) bindet an CYP450 3A4 und reduziert dadurch stark den Metabolismus der Statine (Kap. 32). Wird die Dosierung der Statine nicht zurückgenommen, kann ihre erhöhte Plasmakonzentration eine Rhabdomyolyse erzeugen⁵.

Abbaureaktionen erster und nullter Ordnung

Der enzymatische Abbau der Stoffe folgt dem Massenwirkungsgesetz

$$\frac{d[\text{Stoff}]}{dt} = k \times [\text{Stoff}] \times [\text{Enzym}] \quad (\text{Gl. 5.1.})$$

Grenzfall 1: Solange in einem Kompartiment die Konzentration des freien Enzyms groß ist gegen die Konzentration des freien Stoffes, wird sie durch Bindung von noch freiem Stoff kaum geändert, bleibt also praktisch konstant, weshalb wir eine neue Konstante schreiben dürfen:

$$K = k \times [\text{Enzym}]$$

Mit ihr vereinfacht sich die Gleichung zu

$$\frac{d[\text{Stoff}]}{dt} = K \times [\text{Stoff}] \quad (\text{Gl. 5.2.})$$

Diese Differentialgleichung beschreibt eine *Reaktion erster Ordnung*. In der Zeiteinheit wird ein *konstanter Bruchteil (Prozentsatz)* des noch vorhandenen Stoffes abgebaut. Die Integration ergibt

$$[\text{Stoff}] = [\text{Stoff}]_{t=0} \times e^{-K \times t} \quad (\text{Gl. 5.3.})$$

Die Stoffkonzentration fällt *exponentiell* mit der Zeit ab.

Grenzfall 2: Wenn aber umgekehrt die Stoffkonzentration groß ist gegen die Enzymkonzentration, dann sind alle Enzymmoleküle “beschäftigt”, “gesättigt”. Solange dies gilt, dürfen wir mit einer neuen Konstante *K* schreiben

$$\frac{d[\text{Stoff}]}{dt} = K \quad (\text{Gl. 5.4.})$$

Diese Differentialgleichung beschreibt eine *Reaktion nullter Ordnung*. In der Zeiteinheit wird eine konstante Menge des noch vorhandenen

Stoffes abgebaut. Die Integration ergibt

$$[\text{Stoff}] = [\text{Stoff}]_{t=0} \times (1 - K \times t) \quad (\text{Gl. 5.5.})$$

Die Stoffkonzentration fällt *linear* mit der Zeit ab.

- Die bekannteste und wichtigste metabolische Elimination im Sättigungsbereich ist die Elimination von Ethanol.

Enzymsättigung

Hochdosierung

Es gibt Pharmaka, die Enzymsättigung erst nach Hochdosierung erzeugen.

- **Beispielstoff:** Phenytoin (Antiepileptikum).

Bei stufenweiser Dosiserhöhung solcher Pharmaka kann an einer bestimmten Stufe eine starke Erhöhung der Plasmakonzentration auftreten, weil die Eliminationsgeschwindigkeit nicht mehr mit der Plasmakonzentration mitsteigt, sondern wegen Enzymsättigung zurückbleibt.

- Mit Sättigung der Elimination und deshalb mit erheblich verlängerten Verweilzeiten von Pharmaka im Organismus muss man immer dann rechnen, wenn ein Pharmakon überdosiert wird (z.B. bei einem Suizidversuch), das vorwiegend durch Metabolismus eliminiert wird. In den Zulassungstexten der Arzneimittel gelten alle Angaben zur Pharmakokinetik nur für den jeweiligen therapeutischen Bereich der Dosierung.

Metabolische Konkurrenz

Pharmaka, die wie Phenytoin in einem Konzentrationsbereich nahe der Sättigung wirken, bergen auch ohne Dosiserhöhung eine Gefahr: Wenn ein zweites Pharmakon zugelegt wird, das für seinen Metabolismus dieselben Enzyme benutzt, kommt es zur metabolischen Konkurrenz: Das erste Pharmakon wird vom Enzymsystem kompetitiv verdrängt, die ihm noch zur Verfügung stehende Enzymmenge lässt nur noch einen Metabolismus im Sättigungsbereich zu, und seine Plasmakonzentration nimmt sprunghaft zu.

Enzyminduktion und Transporterinduktion

Bei länger dauernder Zufuhr erheblicher Mengen eines Stoffes kann die Aktivität des metabolisierenden Enzymsystems und von Transportern steigen. Ursache ist die Wirkung vieler Stoffe über Signalketten auf nukleäre Rezeptoren, wodurch Enzyme und Transporter vermehrt exprimiert werden. Dieser Vorgang heißt Enzyminduktion (ausführlich in Kap. 24). Induziert werden vornehmlich die membranständigen Enzyme des endoplasmatischen Retikulums, also Cytochrom-P450-Enzyme, die Glucuronyltransferasen und der Transporter P-gp.

Toleranz durch Enzyminduktion

Die Enzyminduktion beschleunigt in der Regel den Abbau des induzierenden Stoffes⁶ und ist dadurch eine wesentliche Teilursache für die Entwicklung einer **Toleranz**. Die Enzyminduktion beschleunigt aber auch den Abbau aller anderen Stoffe, die durch das gleiche Enzym angegriffen werden und ist insoweit Ursache von **Kreuztoleranzen**.

- *Beispiel:* Der Abbau des anti-HIV-Pharmakons Saquinavir (Kap. 97) und ähnlicher Protease-Inhibitoren nimmt stark zu, wenn sich einige Zeit nach Therapiebeginn eine Tuberkulose entwickelt und diese mit Rifampicin behandelt wird (Kap. 24).

Cytochrom P450-Enzyme: Oxidation (Phase 1)

Isoenzyme

Das Cytochrom P450-Enzym kommt in verschiedenen Formen vor. Die wichtigsten Isoenzyme werden in der Tabelle 5.2. aufgeführt:

	A	B	C	D	E
Familie 1	1A1, 1A2 , 1B1,				
Familie 2	2A6	2B6	2C8/2C9 2C18, 2C19	2D6	2E1
Familie 3	3A4 , 3A5				

Tab. 5.2. Cytochrom-P450-Isoenzyme mit Bedeutung für den Arznei- und Fremdstoffmetabolismus des Menschen. Die erste Ziffer gibt die Familie, der folgende Großbuchstabe die Subfamilie, die letzte Ziffer die Mitgliedsnummer in der Subfamilie an.

Genetischer Polymorphismus der Isoenzyme S. Kap. 22.

Rangfolge der Isoenzyme beim Fremdstoffmetabolismus

- **CYP 3A4** (*plus* CYP 3A5): 55%. Ein großer Teil des CYP 3A4 befindet sich in der Darmwand, weshalb die Bioverfügbarkeit vieler Arzneimittel auch bei deutlich eingeschränkter Leberfunktion noch lange niedrig bleiben kann.
- Das in den Enterocyten befindliche CYP 3A4 kann durch Grapefruit-Saft irreversibel gehemmt und durch Johanniskraut stark induziert werden⁷. Genetischer Polymorphismus existiert, hat aber klinisch kaum Bedeutung.
- CYP 2D6: 25%. Sein genetischer Polymorphismus ist klinisch bedeutsam.
- CYP 2C-Gruppe: 15%.
- Alle anderen CYP-Isoenzyme teilen sich die verbleibenden 5%. Die rangniedrigen Enzyme sind nicht unwichtig.
- *Beispiel:* CYP 2E1 aktiviert die cancerogenen Nitrosamine, oxidiert halogenierte Kohlenwasserstoffe zu hochreaktiven Metaboliten und ca. 5% von Ethanol zu Acetaldehyd. Es kann durch Ethanol und INH induziert werden.

Spezifitäten der Isoenzyme

Die Spezifität ist in zweifacher Hinsicht nicht groß:

- *Ein Enzym für mehrere Stoffe.* Ein Isoenzym greift häufig mehrere Stoffe an, kann also von jedem dieser Stoffe induziert werden (s. o.), und im Bereich der Enzymsättigung werden Stoffe deshalb um ein Isoenzym konkurrieren und sich kompetitiv verdrängen.
- *Ein Stoff für mehrere Enzyme.* Ein Stoff wird häufig von mehreren Isoenzymen angegriffen.

Obwohl die Spezifität mithin mäßig ist, gibt es "Vorlieben": CYP 2E1 oxidiert vorzugsweise Ethanol und kleine Alkylhalogenide (halogenierte Inhalationsanästhetika, halogenierte Lösemittel).

Lokalisation der Isoenzyme

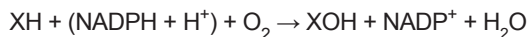
Die Cytochrome P450 werden im rauen endoplasmatischen Retikulum gebildet und im glatten endoplasmatischen Retikulum angesiedelt. Weil das Retikulum eine membranöse Struktur hat,

sein Lipidgehalt folglich hoch ist, und weil auch die Bindungsstelle für den Stoff am Enzym lipophilen Charakter hat, können wir ableiten:

- Die Oxidation mit Cytochromen P450 richtet sich bevorzugt gegen lipophile Stoffe.

Gemeinsamer Oxidationsmechanismus der Isoenzyme

Die Cytochrome P450 benötigen sowohl NADPH als auch molekularen Sauerstoff (O_2) zur Oxidation von Stoffen. Von den beiden Sauerstoffatomen des O_2 wird das eine zur Oxidation des Stoffes (Fremdstoff oder körpereigener Stoff) eingesetzt, das andere wird im System unter Bildung von H_2O reduziert. Wegen dieses Mechanismus wurden für die Cytochrome P450 die Bezeichnungen *mischfunktionelle Oxygenasen* und *Monoxygenasen* geprägt. Mit den Bezeichnungen XH für eine nichtoxidierte Verbindung und XOH für eine oxidierte Verbindung lässt sich die Oxidation durch Cytochrom 450-Enzyme schreiben als



Die Oxidation kann überschießend erfolgen; dabei entsteht die schädliche reaktive Sauerstoffspezies O_2^- , die durch Superoxiddismutase inaktiviert werden muss. Die überschießende Bildung reaktiver Sauerstoffspezies kann die Bildung von Tumoren begünstigen (Kap. 103).

Die wichtigsten Oxidationen der Cytochrome P450 zeigt das Formelbild 5.1. Sie werden nachfolgend kommentiert.

Hydroxylierung alipathischer (Seiten-)Ketten zu Alkoholen

- *Beispielstoff*: Pentobarbital. Die Hydroxylierung erfolgt meist am terminalen CH_3 der Kette.

Epoxidierung von ungesättigten Aliphaten und von Aromaten

- *Beispielstoffe für Aliphate*: Vinylchlorid, für Aromate: Benzo[a]pyren (beide Kap. 104).

Epoxide sind sehr reaktionsfähig⁸, bilden kovalente Bindungen z.B. mit DNA-Basen und wirken dadurch cancerogen (Kap. 103).

N-Oxidation

- *Beispielstoff*: Benzidin (cancerogenes Reagenz). Besonders die N-Oxide aromatischer Amine werden in cancerogene Hydroxylamine umgewandelt.

S-Oxidation

- *Beispielstoff*: Phenothiazine (Antipsychotika, Kap. 79).

Desulfurierung

- *Beispielstoff*: Thiopental (Kap. 88).

O-Dealkylierung und N-Dealkylierung

Codein wird zu Morphin O-dealkyliert, Methamphetamin wird zu Amphetamin N-dealkyliert. Bemerkenswert ist, dass bei O- und N-Dealkylierung reaktionsfreudiger Acetaldehyd entsteht.

- Dealkylierung von sekundären und tertiären Aminen führt oft *nicht* zu einer wesentlichen Abnahme der Wirkung.
- *Beispiel*: Die N-Dealkylmetaboliten mehrerer Antiarrhythmika (Kap. 56) sind praktisch so wirksam wie die Ausgangsstoffe.

Oxidative Dehalogenierung

Acetaldehyd entsteht auch bei der oxidativen Dehalogenierung nach Inhalation halogenhaltiger Lösungsmittel. Dabei können Halogenacetylverbindungen entstehen.

- *Beispiel*: $H_2 = C = Cl_2 + O \rightarrow H-CO-Cl + HCl$. Halogencarbonyle reagieren begierig mit Thiolgruppen der umgebenden Proteine (z.B. mit SH-Enzymen).

Andere oxidierende Enzyme

Flavin-Monooxygenasen (Phase 1)⁹

Flavin-Monooxygenasen sind hepatische mikrosomale Enzyme. Sie oxidieren vorzugsweise Alkylamine zu N-Oxiden, aber greifen auch Thiole und Disulfide an. Ein Enzymmolekül reduziert mit NADPH ein Sauerstoffatom in O_2 zu Wasser und oxidiert mit dem anderen Sauerstoffatom den Stoff.

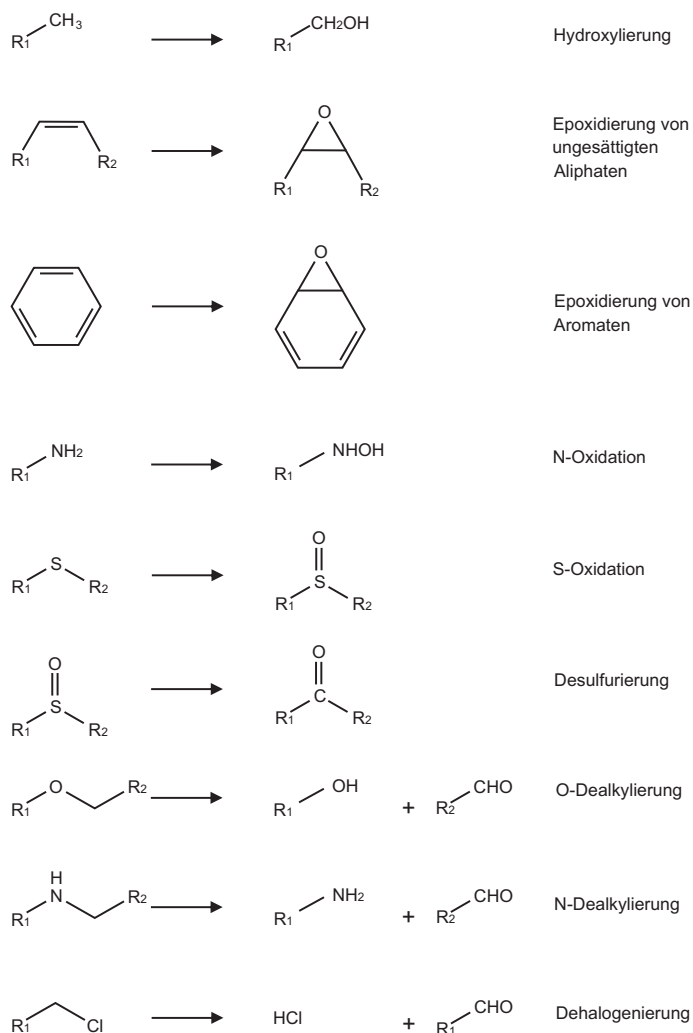


Abb. 5.1. Oxidation durch mischfunktionelle Oxidasen.

Spezielle Monoaminoxidasen (Phase 1)

Sie oxidieren Monoamine in der Leber und in den präsynaptischen Neuroterminalen, auch Nahrungs-Monoamine wie Tyramin, das andernfalls den Blutdruck erhöhen würde. Bei Hemmung mit Monoaminoxidasehemmern (Kap. 78) wird eine Blutdruckerhöhung beobachtet.

Alkoholdehydrogenasen (Phase 1)

Sie sind hepatische, renale und pulmonale cytosolische Enzyme mit vielen Isoformen. Sie oxidieren Ethanol zu Acetaldehyd (Kap. 107). Die Isoform ADH2 zeigt einen klinisch bedeutsamen genetischen Polymorphismus.

Aldehyddehydrogenasen (Phase 1)

(cytosolische, mikrosomale, mitochondriale) sind in vielen Zellen exprimiert. Beim Abbau von Ethanol sind sie führend (Kap. 107), können aber durch Fremdstoffen gehemmt werden. Sie existieren in vielen Isoformen. Die Isoform ALDH2 (Leberenzym) zeigt einen klinisch bedeutsamen genetischen Polymorphismus.

Xanthinoxidase (Phase 1)

Xanthinoxidase ist ein Leberenzym und oxidiert körpereigene Xanthine zu Harnsäure. Auch Pharmaka mit Purinstruktur sind ihr Substrat. Das Enzym wird durch Pharmaka in den Sättigungsbereich getrieben.

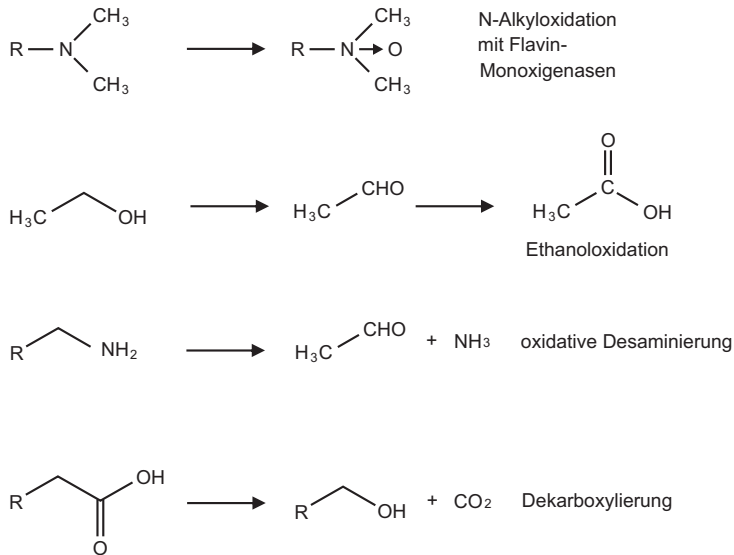


Abb. 5.2. Oxidationen durch Nicht-Cytochrom-Enzyme.

- **Wichtiges Beispiel:** Bei einer antineoplastischen Kombinationstherapie mit 6-Mercaptopurin als Komponente (Kap. 102) wird die Xanthinoxidase sowohl mit Xanthinderivaten aus den Tumorzellen als auch mit 6-Mercaptopurin belastet und gerät in den Sättigungsbereich. Dies gilt auch für die nachgeschaltete renal-tubuläre Exkretion der entstehenden Harnsäure (Transporterüberladung!), und der schnelle Harnsäureanstieg kann einen Gichtanfall zur Folge haben. Wird der Gichtanfall mit Allopurinol – einem weiteren Xanthinderivat – behandelt (Kap. 33), so entsteht eine metabolische Konkurrenz zwischen körpereigenen Xanthinderivaten, 6-Mercaptopurin und Allopurinol, in deren Folge die Toxizität des 6-Mercaptopurin bedrohlich zunimmt.

Reduktionen (Phase 1)

Reduktionsvorgänge haben geringere Bedeutung¹⁰.

- **Beispiel:** Mikrosomale Reduktion der Nitrogruppe des Antibiotikums Chloramphenicol.

Hydrolasen (Phase 1)

Esterasen

Sie können vorkommen

- gebunden an das endoplasmatische Retikulum von Hepatocyten; dann sind sie oft auch Amidasen (z.B. bei der Hydrolyse von Lidocain, Kap. 58),
- frei im Blutplasma: Butyrylcholinesterase. Sie hydrolysiert z.B. das Muskelrelaxans Mivacurium (Kap. 66) und hat einen wichtigen genetischen Polymorphismus.
- gebunden an die postsynaptischen und präsynaptischen Membranen cholinergischer Synapsen (Acetylcholinesterase). Sie wird inhibiert von den "Cholinesteraseinhibitoren", z.B. von Parathion (Kap. 63).

Epoxidhydrolasen

sind mikrosomale Enzyme, die dicht neben den Monooxygenasen lokalisiert sind. Sie hydrolysieren die bei der Oxidation durch Monooxygenasen häufig entstehenden hochreaktiven und deshalb potentiell mutagenen und cancerogenen Epoxide zu den ungefährlichen Diolen.

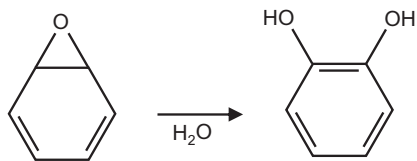


Abb. 5.3. Hydrolyse eines aromatischen hochreaktiven Epoxids zu einem niedrig reaktiven Diol.

Methyltransferasen

Die cytosolischen und membranständigen Methyltransferasen kommen an vielen Stellen vor, wobei für die Pharmakologie die catecholaminergen Synapsen und die Leber bedeutsam sind. Die Catechol-O-Methyltransferase wird beim catecholaminergen System besprochen (Kap. 67).

Thiopurin-S-Methyltransferase

ist ein Leberenzym, das die Reaktion zwischen S- Adenosylmethionin und Thio-Nucleotiden (Azathioprin, 6-Mercaptopurin und andere) vermittelt. Wichtiger genetischer Polymorphismus!

Konjugierende Enzyme (Phase 2)

Glucuronyltransferasen

Glucuronyltransferasen sind im endoplasmatischen Retikulum lokalisiert. Sie kommen in Geweben vor, in denen oxidierende membranständige Enzyme der Phase 1 aktiv sind, also reichlich in der Leber und im Darm, daneben in den Nieren, der Haut und den Lungen. Der Mensch exprimiert viele Isoformen. Einen wichtigen genetischen Polymorphismus zeigt die Isoform UGT 1A1.

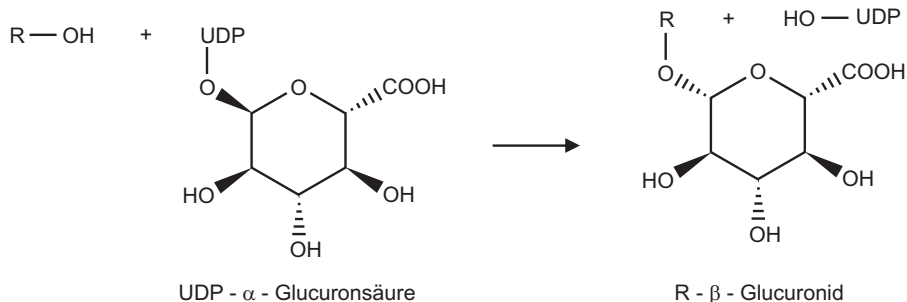


Abb. 5.4. Konjugation einer OH-Gruppe (alkoholisch oder azidisch) mit UDP- α -D-Glucuronsäure zum β -D-Glucuronid.

Glucuronsäure wird mit Uridinphosphat aktiviert und danach mit Glucuronyltransferasen an Hydroxylgruppen, NH_2 -Gruppen, COOH -Gruppen und SH -Gruppen von Liganden kovalent gebunden (Formelbild Abb. 5.4.).

○ *Beispiele* für direkt glucuronidierte Pharmaka:¹¹

Die Wasserlöslichkeit der Konjugationsprodukte ist hoch. Glucuronide werden u.a. durch das Säuresekretionssystem der Niere ausgeschieden. Wegen ihrer Hydrophilie werden sie nicht tubulär rückresorbiert.

Von den mit der Galle in den Darm ausgeschiedenen Glucuroniden sind die Esterglucuronide am leichtesten durch bakterielle Glucuronidasen hydrolysierbar. Die dabei freigesetzten Liganden können rückresorbiert werden. Dies kann die Plasmahalbwertszeit der Liganden erheblich verlängern, z.B. von Digitoxin (Kap. 57).

Glutathiontransferasen

Es sind acht Isoenzyme bekannt. Die pharmakologisch und besonders toxikologisch bedeutsamen Enzyme sind GSTT1 und GSTM1. Sie zeigen beide einen bedeutsamen genetischen Polymorphismus. Die hauptsächlich cytosolischen Glutathiontransferasen kommen bevorzugt in Hepatocyten, aber auch in anderen Zellen vor, in denen elektrophile Verbindungen wie z.B. Epoxide entstehen. Sie katalysieren die Koppelung von Glutathion an solche Verbindungen und dienen insoweit nicht so sehr der Erhöhung der Wasserlöslichkeit als vielmehr der "Schadensbegrenzung": Sie verhindern die Reaktion elektrophiler Metabolite mit Zellstrukturen. Solche Reaktionen können einsetzen und lebensgefährlich werden, wenn der Glutathion-Schutzmechanismus überfahren wird.

- *Beispiel:* Paracetamol-Vergiftung (Kap. 42)¹².

N-Acetyltransferasen

Die cytosolischen N-Acetyltransferasen kommen hauptsächlich in Hepatocyten vor.

Sie katalysieren die Acetylierung von aromatischen Aminogruppen, von Aminogruppen in Sulfonamiden, von INH (Kap. 93) durch Acetyl-Coenzym A. Es gibt die beiden Isoenzyme NAT I und NAT II, die beide stoff-spezifisch sind. Sowohl NAT I als auch NAT II zeigen einen klinisch bedeutsamen genetischen Polymorphismus.

Sulfotransferasen

Die cytosolischen Sulfotransferasen kommen bevorzugt in Leber, Darm und Nieren vor. Sie katalysieren die Reaktion zwischen PAPS (3'-Phosphoadenosin-5'-phosphosulfat) und NH_2 - oder OH-Gruppen. Es entstehen gut wasserlösliche, nierengängige Sulfate $\text{R-SO}_3\text{H}$.

- *Beispiel:* Sulfatierung von OH-Gruppen an Steroidhormonen und an Pharmaka mit Steroid-Struktur.

Kapitel 6

Elimination 2:

Exkretion (Ausscheidung)

Renale Ausscheidung

Für die renale Ausscheidung haben drei Mechanismen Bedeutung: Glomeruläre Filtration, tubuläre Sekretion, tubuläre Rückresorption.

Glomeruläre Filtration

Glomerulär filtriert werden Stoffe unabhängig von ihrer Ladung. Der glomerulären Filtration von Wirkstoffen sind förderlich

- eine geringe Plasmaeiweißbindung der Stoffe, denn die Poren der Glomerula sind zu klein für die Passage von proteingebundenen Stoffen.
- eine hinreichend kleine Molekülgröße der Stoffe (beim Menschen macht sich die Molekülgröße erst bei Molekulargewichten oberhalb von 20 000 Da bemerkbar).
- eine gute Nierendurchblutung, damit der Nachschub an Stoffen nicht versiegt und der Filtrationsdruck hoch genug bleibt.
- ein großer Filtrationsdruck. Der Filtrationsdruck ist die Druckdifferenz zwischen Blutdruck einerseits, onkotischem Druck und Druck in der Bowman-Kapsel andererseits.
- eine große Filtrationsfläche. Sie ist klein
 - (1) bei Neugeborenen, denn bei ihnen sind viele Glomerula noch nicht angeschlossen,
 - (2) wenn im Schock oder generell bei Niederdruck viele Glomerula "abgeschaltet" werden,
 - (3) bei Senioren, denn bei ihnen hat die Zahl der Glomerula abgenommen.
- ◆ *Anwendung:* Bei Neugeborenen und Senioren werden Pharmaka geringer dosiert, wenn sie überwiegend durch glomeruläre Filtration ausgeschieden werden.

Tubuläre Sekretion

Die tubuläre Sekretion erfolgt im proximalen Tubulus mit zwei Systemen.

- Das erste System sezerniert organische Säuren wie z.B. Glucuronide, Harnsäure, Probenecid, Salicylate, Sulfonamide, Penicilline und Cephalosporine. Das System ist zweiglied-

rig: Die Transporter auf der basolateralen, den Kapillaren zugewandten Seite der Tubuluszelle befördern die Stoffe aus dem peritubulären Raum in die Tubuluszelle, und die Transporter auf der tubulären Seite (in der Bürstensaummembran, apikale Seite) transportieren die Stoffe aus der Tubuluszelle weiter in das Tubuluslumen.

- Das zweite System sezerniert Basen und ist gleichfalls zweigliedrig.
- ◆ **Anwendung:** Zwei zur tubulären Sekretion anstehende Säuren oder zwei zur tubulären Sekretion anstehende Basen können um einen Transporter des jeweiligen Systems konkurrieren, da die Transporterkapazitäten begrenzt sind. Dies ist besonders bei Niereninsuffizienz zu befürchten.

Tubuläre Rückresorption

Tubulär rückresorbiert werden nichtpolare Substanzen. Ionisierte Substanzen werden schlecht rückresorbiert (Ausnahme anorganische Ionen!). Will man also bei einer Salicylatvergiftung die Rückresorption von Salicylsäure einschränken, so muss man den Urin alkalisch stellen (z.B. durch Gabe von Natriumhydrogencarbonat), damit ein möglichst großer Teil des Salicylates ionisiert ist¹.

Die Rückresorption von Harnsäure besorgt ein spezieller Transporter (URAT1, Gen SLC22A12) in der Bürstensaum-Membran. Er kann durch Probenecid und andere Uricosurika (Kap. 33) gehemmt werden.

Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz

Website mit Datensammlung:²

Analgetika	Morphin, Pethidin
Antiarrhythmika	Sotalol
Antibiotika	Ciprofloxazin, Levofloxazin
Antidiabetika	Glibenclamid, Glimepirid, Metformin, Nateglinid, Sitagliptin
Antiepileptika	Gabapentin, Pregabalin, Lamotrigin, Levetiracetam
Antilipid-Pharmaka	Fenofibrat, Bezafibrat
Antineoplastika	Actinomycin D, Bleomycin, Capecitabin, Carboplatin, Cisplatin, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Epirubicin, Etoposid, Gemcitabin, Ifosfamid, Irinotecan, Melphalan, Oxaliplatin, Topotecan

Betablocker	Atenolol (Bisoprolol)
Herzglykoside	Digoxin
Immunpharmaka	Methotrexat
Psychopharmaka	Lithium, Mirtazapin
Antivirus-Pharmaka	Aciclovir

Tab. 6.1. Pharmaka, deren Elimination kritisch von der Nierenfunktion abhängt (nach Hartmann B, Czock D, Keller F (2010): Dtsch Ärztebl Int 107 (37), 647-656, erweitert.

Für ein Pharmakon, das zu mehr als 30 % renal ausgeschieden wird, muss eine Reduktion der Erhaltungsdosis erwogen werden. Für die Reduktion gibt es häufig direkte Tabellen bzw. Diagramme, aus denen die Dosis D_1 für niereninsuffiziente Patienten als Funktion ihrer Creatininclearance $Crea_1$ direkt abgelesen werden kann. Alternativ lässt sie sich berechnen³.

- Hat das Pharmakon eine Ladungsdosis, so ändert eine Niereninsuffizienz an ihr nichts, weil eine Niereninsuffizienz das Verteilungsvolumen in der Regel nicht verändert.

Biliäre Ausscheidung

Viele lipophile Substanzen erreichen das Cytoplasma der Hepatocyten zwar durch Diffusion, aber die Leberzellen benötigen Einwärts-Transportsysteme, um organische Ionen zum Metabolismus ihres organischen Anteils in das Cytoplasma und an die metabolisierenden Enzyme zu führen. Pharmakologisch werden die Einwärts-Transporter genutzt, um Pharmaka in Hepatocyten einzuführen, die dort intrazellulär wirken sollen.

- **Beispiel:** Der Lipidsenker Fluvastatin (Kap. 32) ist eine organische Säure und wird durch den Anionentransporter in der basolateralen Membran der Hepatocyten in deren Cytoplasma transloziert.

Wie bei den Tubuluszellen der Niere, so gibt es auch bei den Hepatocyten ein zweigliedriges Transportsystem, nämlich eine Einwärts-Transportergruppe auf der basolateralen Seite und eine Auswärts-Transportergruppe auf der canaliculären (Gallen-)Seite.

- Die Erhaltungsdosis von Pharmaka, die überwiegend hepatisch metabolisiert werden,

- muss bei schwerer Leberinsuffizienz reduziert werden.
- Pharmaka, die in die Hepatocyten transportiert werden (z.B. Statine, Kap. 32), können durch andere Pharmaka vom Transporter verdrängt werden.

Intestinale Ausscheidung

- *Beispiel aus der Klinischen Toxikologie:* Durch Gabe von Aktivkohle lässt sich die Rückresorption von Substanzen vermindern, die durch den Darm oder durch die Galle in den Darm ausgeschieden werden. Beispiele sind Phenobarbital, Thallium.
- *Bioverfügbarkeit:* Mehrere Transporter – vor allem P-gp – transportieren Substanzen, die von der intestinalen Seite im Zuge der Resorption in die Enterocyten eindringen, entweder schon vor der Metabolisierung wieder aus den Enterocyten auswärts, oder sie tun dies mit den in den Enterocyten gebildeten Metaboliten. Deshalb hat die Induktion solcher Transporter, speziell des P-gp, erhebliche Auswirkungen, z.B. auf die Dosierung von Digitalisglykosiden.

Kapitel 7
Zusammenwirken von Resorption, Verteilung und Elimination

Das Zusammenwirken von Resorption, Verteilung und Elimination eines Stoffes¹ wird mathematisch beschrieben. Hierfür existieren verschiedene Modelle². Die zu den Modellen gehörenden mathematischen Ableitungen und Ergebnisse sind ausführlich publiziert³. Viele klinisch wesentliche Gesetze lassen sich bereits im Einkompartiment-System ableiten.

Tabelle 7.1. definiert die auf den folgenden Seiten verwendeten Rechen- und Messgrößen.

Die Dimensionen können wir anders wählen (Liter für Milliliter, Stunden für Minuten, Mole für Milligramm), aber wir müssen sie dann durchgängig in allen Formeln so verwenden und alle Eingangswerte müssen entsprechend umgerechnet werden.

Dies gilt auch für die Bezugsmedien. Wir rechnen entweder mit Blutkonzentrationen, Plasmakonzentrationen oder Serumkonzentrationen, dürfen aber während eines Rechenganges nur Zahlenwerte verwenden, die für das gleiche Bezugsmedium gelten.⁴

Bezeichnungen mit [Dimension], Bezugs-Medien	
AUC	Fläche unter einer Konzentrationskurve [mg × min/ml]
α	Geschwindigkeitskonstante des Anstiegs der Plasmakonzentration ("Anstiegskonstante") [1/min]
β	Geschwindigkeitskonstante des Abfalls der Plasmakonzentration ("Abfallkonstante") [1/min]
C _{max}	die höchste Konzentration (Spitzenkonzentration) nach Zufuhr eines Stoffes [mg/ml]
C, C(0), C(t), C _{Eingang} , C _{Ausgang}	Konzentration allgemein, zur Zeit t = 0, zur Zeit t, am Eingang eines Gerätes, am Ausgang eines Gerätes [mg/ml]
CL	Clearance [ml/min]
D	Dosis [mg]

DL	Dialysance [ml/min]
ϵ	Extraktionskoeffizient [0]
FP	Fluss des Blutplasmas [ml/min]
FB	Fluss des Blutes [ml/min]
G	Körpergewicht [kg]
HK	Hämatokrit [0]
HWZ	Halbwertszeit [min]
I	Infusionsgeschwindigkeit [mg/min]
k₁₀	Eliminationskonstante [1/min]
k₀₁	Rückresorptionskonstante [1/min]
k₁₂, k₁₃	Hin-Verteilungskonstanten [1/min]
k₂₁, k₃₁	Rückverteilungskonstanten [1/min]
M	Menge eines Stoffes im Körper [mg]
t	Zeit [min]
t_{max}	die Zeit zwischen Applikation und Erreichen der Spitzenkonzentration C _{max} [min]
V	Verteilungsvolumen im Einkompartiment-system [ml]
V_d	Verteilungsvolumen in der β -Phase des Zweikompartimentsystems [ml]
V_{dss}	Verteilungsvolumen im Gleichgewicht [ml]

Tabelle 7.1. Definition der Rechen- und Messgrößen

Vorgänge im Einkompartiment-System

Verlauf der Plasmakonzentration nach intravenöser Injektion

Gegeben sei ein Stoff, der sich nach intravenöser Injektion sehr schnell in einem einzigen Kompartiment verteilt und danach eliminiert wird. Während der Elimination möge die Eliminationsgeschwindigkeit stets proportional zur noch vorhandenen Stoffkonzentration sein, es darf also kein Eliminationselement und kein Rückresorptionselement in seinem Sättigungsbereich arbeiten. Dann gilt für die zeitliche Veränderung der Plasmakonzentration C

$$C(t) = C(0) \times e^{-\beta \times t} \quad (\text{Gl. 7.1})$$

- Die Elimination folgt einer *Kinetik erster Ordnung*⁵.

Wenn wir die Abnahme der Stoffkonzentration C(t) im Blutplasma messend verfolgen, werden wir eine Messwertfolge erhalten, die durch diese Exponentialfunktion beschrieben wird (Abb. 7.1. oben, s. nächste Seite).

Wenn wir die Funktionsgleichung (Gl. 7.1.) mit dem natürlichen Logarithmus logarithmieren, erhalten wir

$$\ln C(t) = \ln C(0) - \beta \times t \quad (\text{Gl. 7.3.})$$

Das ist die Funktionsgleichung für eine abfallende gerade Linie. Auch diese Funktion können wir zeichnen und erhalten eine gerade Linie mit der Konstanten β (Abb. 7.1. unten, s. nächste Seite). Den Nutzen der logarithmischen Auftragung werden wir erst bei den Mehrkompartimentsystemen erkennen.

Plasmahalbwertszeit HWZ

Die Funktionsgleichung (Gl. 7.1.) des Einkompartiment-Systems hat eine wichtige Eigenart: Wenn wir einen beliebigen Konzentrationswert der Kurve herausgreifen und berechnen, welche Zeit bis zum Erreichen der Hälfte dieses Konzentrationswertes vergeht, dann ergibt die Rechnung für jeden herausgegriffenen Konzentrationswert die gleiche Zeit.

Unter der Plasmahalbwertszeit (HWZ) eines Stoffes verstehen wir die Zeit, innerhalb derer die Plasmakonzentration des Stoffes auf die Hälfte absinkt.

Wir erinnern uns an unsere wichtige Voraussetzung: Die an der Elimination beteiligten Eliminations- und Rückresorptionselemente arbeiten noch nicht im Sättigungsbereich. Die Elimination folgt deshalb korrekt einer Kinetik erster Ordnung. Nur deshalb kann die HWZ konstant sein.

- Wenn Eliminations- oder Rückresorptionselemente im Sättigungsbereich arbeiten, gibt es keine Halbwertszeit!

Intravenöse Dauerinfusion

Die Indikation für eine Ladungsdosis

Ein Arzt will vorsichtig sein und ein zur intravenösen Injektion vorgesehenes Pharmakon (z.B. Enoximon) nicht in einer Ladungsdosis zügig injizieren, weil er wegen des dann schnellen Anstiegs der Plasmakonzentration unerwünschte Wirkungen befürchtet. Er entschließt sich deshalb zu einer Dauerinfusion mit der im Zulassungstext empfohlenen Erhaltungsdosierung. Übersieht er vielleicht etwas?

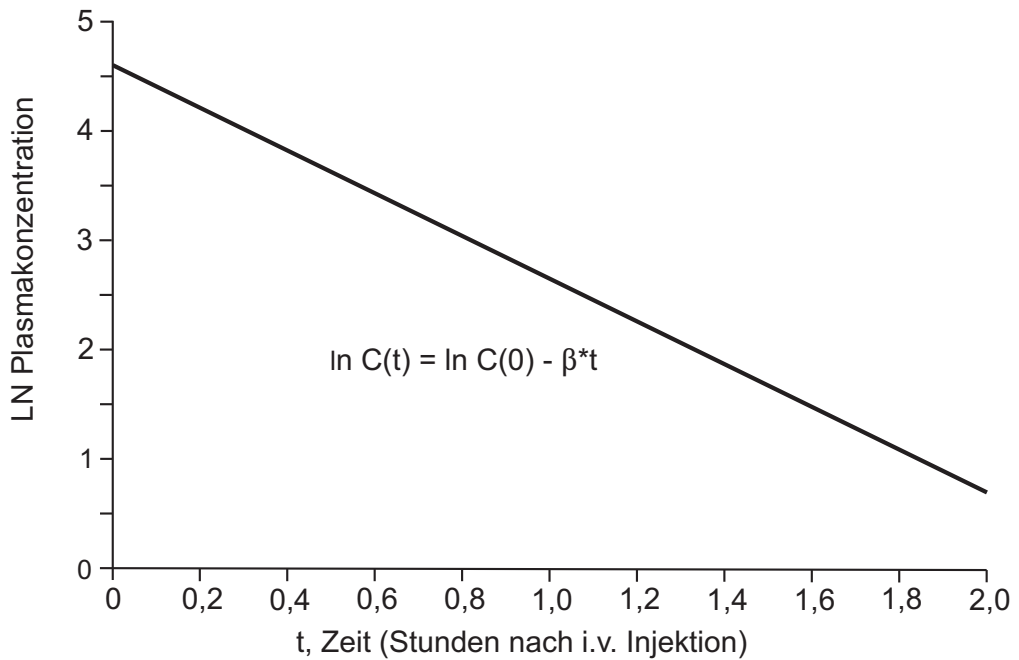
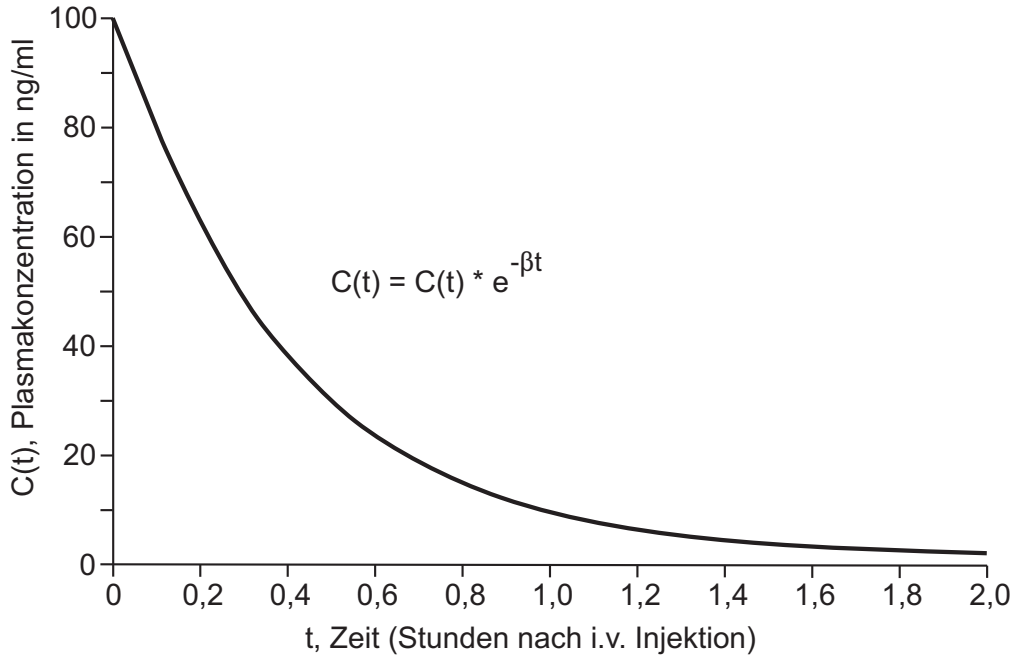


Abb. 7.1. Abfall der Plasmakonzentration eines Stoffes nach intravenöser Injektion. Y- Achsen: Im oberen Bild Plasmakonzentrationen, im unteren Bild natürliche Logarithmen der Plasmakonzentrationen. Der Stoff verteilt sich in nur einem Kompartiment.

Den tatsächlichen Verlauf der Plasmakonzentration $C(t)$ unter Dauerinfusion beschreibt die Funktionsgleichung (hier nicht abgeleitet)

$$C(t) = \frac{I}{V_d \times \beta} \times (1 - e^{-\beta t}) \quad (\text{Gl. 7.4.})$$

Abb. 7.2. zeigt graphisch den berechneten Verlauf der Plasmakonzentration.

Damit die Plasmakonzentration nicht mehr steigt, müssten wir unendlich lange infundieren. Wir werden bescheidener und fragen, wie lange wir denn infundieren müssten, um 90 % oder 99 % der Endkonzentration zu erreichen. Die Rechnung ergibt:

Bei einer Dauerinfusion werden 90 % der Endkonzentration nach 3,3 Halbwertszeiten erreicht, 99 % nach 5 HWZ.

Diese Aussagen gelten mit guter Näherung auch für Mehrkompartiment-Systeme.

- *Beispiel 1:* Enoximon wird zur Notfalltherapie bei akuter Herzinsuffizienz eingesetzt. Es hat vier Stunden Halbwertszeit. Deshalb erhält der Patient eine Ladungsdosis und danach eine Erhaltungsinfusion.
- *Beispiel 2:* Dopamin hat zwei Minuten Halbwertszeit. Dopamin darf ohne Ladungsdosis infundiert werden, weil 90 % der Endkonzentration schon nach sechs Minuten erreicht werden.

Bioverfügbarkeit (Bvf) und Fläche unter der Kurve (AUC)

Für die folgenden Betrachtungen machen wir erneut unsere beiden Voraussetzungen:

- (1) Die Stoffkonzentration im Blut ist stets proportional der Stoffkonzentration im Plasma⁶.
- (2) Kein Prozess befindet sich in der Sättigung.

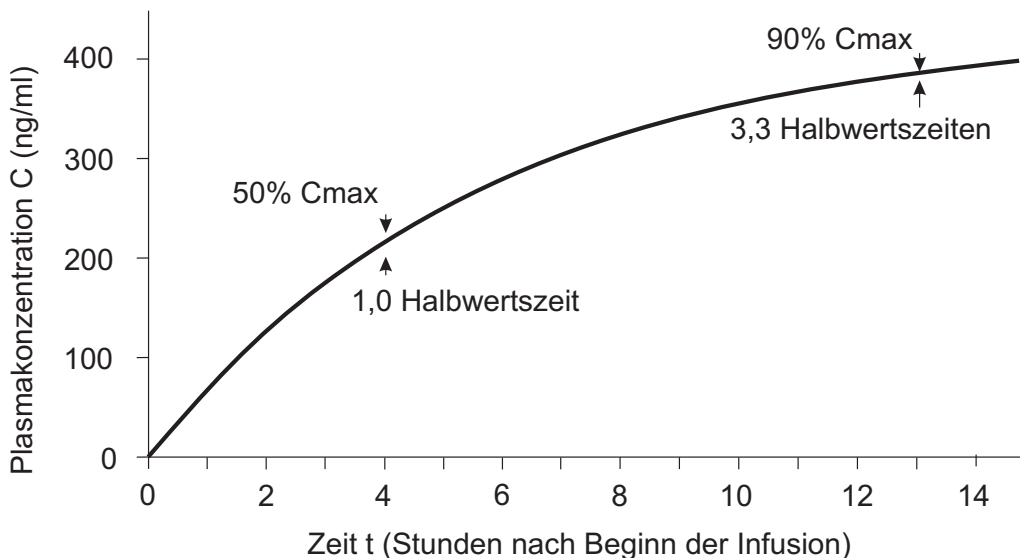


Abb. 7.2. Zeitlicher Verlauf der Plasmakonzentration $C(t)$ eines Stoffes bei intravenöser Dauerinfusion mit der Erhaltungsdosierung. Die Kurven wurden für das Pharmakon Enoximon gezeichnet.

Folgende Literaturdaten für Enoximon wurden verwendet: Erhaltungsdosierung 500 ng pro kg Körpergewicht und Minute, Verteilungsvolumen 4 Liter/kg, Eliminationshalbwertszeit 4 Stunden. Wir erkennen: 90 % der Endkonzentration (Zielkonzentration) werden erst nach 13,2 Stunden erreicht, woraus folgt: Wenn die Wirkung von Enoximon schnell einsetzen soll (das soll sie in der Regel), muss der Dauerinfusion eine Ladungsdosierung vorangehen.

Die Bioverfügbarkeit Bvf gibt an, welcher Anteil (in Prozent) einer Stoffmenge im allgemeinen Kreislauf erscheint, wenn der Stoff dem Organismus auf einem bestimmten Weg, in einer bestimmten Dosis, über eine bestimmte Zeit zugeführt wird.

Damit ist per definitionem bei intravenöser Injektion die Bioverfügbarkeit $1 = 100\%$. Wenn wir die zugehörige Konzentration $C_{iv}(t)$ zu verschiedenen Zeiten messen und gegen die Zeit auftragen, erhalten wir eine Kurve. Die Fläche unter dieser Kurve gewinnen wir durch Integration.

AUC (area under the curve) wird die Fläche unter der Konzentrationskurve $C(t)$ nach Zufuhr eines Stoffes bezeichnet. Nach intravenöser Injektion heißt sie AUC_{iv} .

Zur Berechnung der Bioverfügbarkeit des gleichen Stoffes bei extravasaler Zufuhr (per os, per inhalationem, intramuskuläre oder subkutane Injektion usw.) nehmen wir die Konzentrations-Zeitkurve erneut auf, integrieren sie ebenfalls und erhalten eine $AUC \leq AUC_{iv}$.

Die im großen Kreislauf nach extravasaler oder intravenöser Zufuhr erschienenen Stoffmengen M bzw. M_{iv} verhalten sich zueinander wie ihre AUC, also $M/M_{iv} = AUC/AUC_{iv}$ (Ableitung hier nicht ausgeführt). Damit haben wir eine für Messungen verwendbare Formel für die Bioverfügbarkeit:

$$Bvf = AUC/AUC_{iv} \quad (\text{Gl. 7.5.})$$

Diskussion

Von der Form der Kurven sind die AUC unabhängig. Deshalb lassen sich mit dieser Formel Bioverfügbarkeiten auch dann praktisch messen, wenn die Konzentrationskurve eine ungewöhnliche Form hat. Dies ist ein beachtlicher Vorteil. Aber eben weil die Formel nichts über die Form der Konzentrationskurve aussagt, beschreibt sie die klinische Brauchbarkeit einer Arzneizubereitung auch nur mangelhaft.

◆ **Anwendung:** Die Wirkungsdauer einer bestimmten Dosis eines Pharmakons ist wegen seiner schnellen Elimination oft so kurz, dass

man diese Dosis in einer sogenannten Retardform appliziert. Aus ihr wird der Stoff nur langsam abgegeben. Auf die AUC hat das so gut wie keinen Einfluss. Wenn die Retardierung aber zu stark ist, wird das Pharmakon zwar lange, aber in einer für die Wirkung zu geringen Konzentration im Plasma nachweisbar sein.

Extravasale Applikation (per os, intramuskulär, subkutan usw.)

Bei der extravasalen Applikation überlagern sich die Resorptions- und die Eliminationskinetik. Es entsteht eine Konzentrationskurve der in Abb. 7.3. gezeigten Form.

Theoretisch gehorcht die Kurve der sogenannten Bateman-Funktion⁷. Die Formel hat Wert für die klinische Forschung – für die Praxis ist sie zu unanschaulich, und der tatsächliche Verlauf der Resorption erfüllt selten die Voraussetzung der Bateman-Funktion. In der Praxis wird die Kurve deshalb charakterisiert durch

- C_{max} , die höchste Konzentration (Spitzenkonzentration),
- t_{max} , die Zeit zwischen Applikation und Erreichen der Spitzenkonzentration,
- HWZ_{β} , die Plasmahalbwertszeit in der β -Phase, und
- CL_{β} , die Clearance in der β -Phase.

C_{max} und t_{max} können erheblichen Schwankungen unterliegen.

- **Beispiel 1:** Im kardiogenen Schock wird ein intramuskuläres Depot (Morphin) wegen spärlicher Muskeldurchblutung kaum resorbiert, gelangt aber bei Rückgang des Schocks nahezu stoßartig in den Kreislauf.
- **Beispiel 2:** Bei vielen Pharmaka ist die Resorption aus dem Darm so sehr von gleichzeitig anwesenden Nahrungsbestandteilen abhängig, dass die Hersteller ausdrücklich darauf hinweisen.

Deshalb sollte man Angaben über die Zeit t_{max} bis zum Erreichen der Spitzenkonzentration und über deren Höhe C_{max} nicht überbewerten. Unabhängig von der Kurvenform gilt immer die Gleichung (7.5.) für die AUC.

Kumulation bei multipler Dosierung (z.B. “Zwei Mal täglich”)

- *Beispiel für das Problem:* Bei chronischer Herzinsuffizienz ist (nach Einstellung auf einen ACE-Hemmer) die Verordnung eines geeigneten Betablockers ab NYHA II indiziert. Hierbei darf der Betablocker nur langsam aufdosiert werden. Bei einem herzinsuffizienten Patienten wird deshalb eine Therapie z.B. mit dem Betablocker Bisoprolol 1 x 2,5 mg täglich eingeleitet. Wenn der Patient diese Medikation zwei Wochen lang gut verträgt, wird die Dosis gesteigert. Wir fragen: Hat vielleicht schon nach einer Woche die Spitzen-Plasmakonzentration von Bisoprolol wenigstens 90 % ihres Endwertes erreicht?

Aus Abb. 7.1. ist ersichtlich, dass die Elimination der ersten Dosis theoretisch unendlich lange dauert. Geben wir also eine zweite Dosis nach der ersten, so wird sich die zweite Dosis auf einen noch vorhandenen Rest der ersten “aufhäufen” (kumulieren). Geben wir mehrere Dosen gleicher Größe in gleichen Zeitabständen, so werden wir Kurven der Konzentrationsverläufe wie in Abb. 7.4. erhalten. Wir erkennen, dass sowohl die Maxima der Konzentrationen als auch die Minima auf jeweils einer Hüllkurve liegen. Die Hüllkurven verlaufen mit zunehmender Zeit immer flacher, der Vorgang der “Aufhäufung” (Kumulation) wird mit zunehmender Zahl applizierter Dosen immer weniger zum Anstieg der maximalen und der minimalen Plasmakonzentration beitragen.

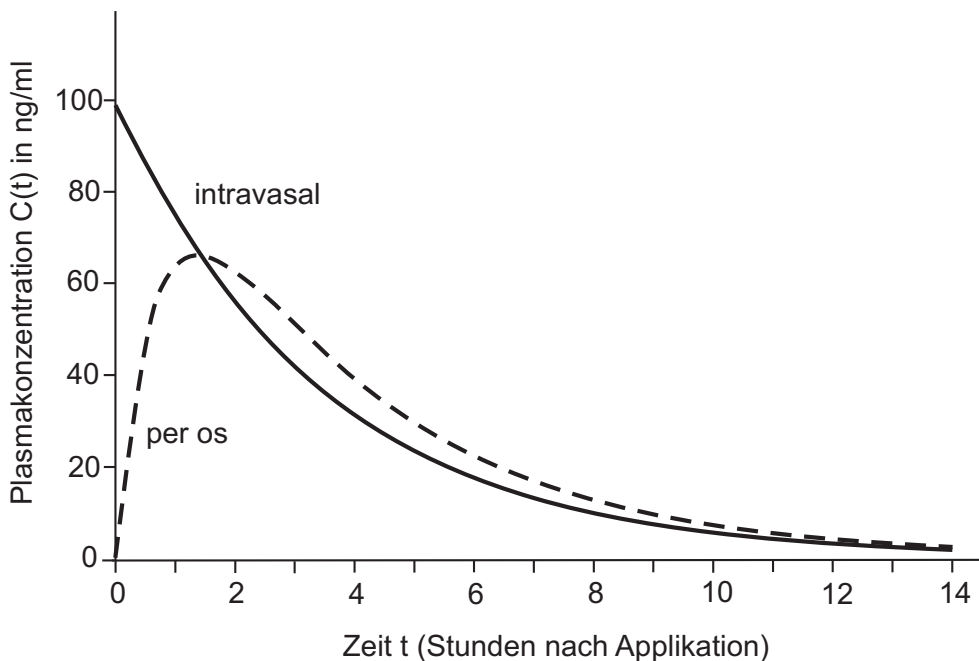


Abb. 7.3. Zeitliche Verläufe der Plasmakonzentrationen eines Stoffes nach intravenöser Injektion und nach oraler Gabe (Bioverfügbarkeit von 100 % angenommen) in identischer Dosis. Beachte:

- (1) Die Flächen unter den Kurven (die AUC) sind gleich groß.
- (2) Die Spitzenkonzentration nach oraler Gabe ist erheblich kleiner als nach iv. Injektion.

Die Kurven wurden mit folgenden Parametern berechnet: Patientengewicht 66 kg.

Plasmavolumen = Verteilungsvolumen = 2 500 ml, Dosis 0,25 mg, Resorptionshalbwertszeit 0,5 Std., Eliminationshalbwertszeit 2,39 Std., Bioverfügbarkeit 1,0.

Ein Stoff *kumuliert* im Organismus, solange seine Zufuhrgeschwindigkeit größer ist als seine Eliminationsgeschwindigkeit.

Den einfachsten Fall einer Kumulation kennen wir bereits, nämlich die Kumulation bei intravenöser Dauerinfusion (s.o.).

Die Hüllkurven lassen sich berechnen, aber die Praxisrelevanz der errechneten Funktionsgleichungen ist sehr begrenzt. Für die in den letzten 20 Jahren auf dem Markt erschienenen kumulierenden Pharmaka (und einige ältere) wurden in den zugehörigen klinischen Studien die im Durchschnitt optimalen Dosierungen und Dosierungsintervalle ermittelt. Sie werden in

den Zulassungstexten empfohlen. Bei Einschränkung der renalen oder hepatischen Elimination sind Korrekturen erforderlich. Für das drug monitoring wird Blut in der Regel unmittelbar vor Gabe der nächsten Dosis abgenommen, also die sogenannte Talkonzentration bestimmt. Wenn die Empfehlungen kurze Intervalle zwischen den Dosen vorsehen, so sollten sie nicht ohne zwingenden Grund (z.B. Eliminationsinsuffizienz) verlängert werden, weil sonst die Schwankungen zwischen den Berg- und Talkonzentrationen zu groß werden und die Talkonzentrationen sogar in den "unwirksamen" Konzentrationsbereich fallen können.

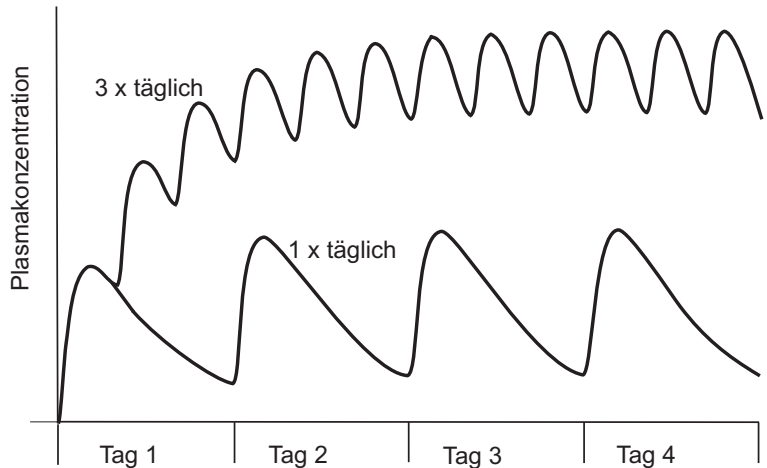


Abb. 7.4. Darstellung des Konzentrationsverlaufes von Spartein während wiederholter Gaben von 0,1 Dosiseinheiten/Verteilungsvolumen. Das Dosierungsintervall beträgt 2 h (obere Kurve) und 6 h (untere Kurve). Nach 8 h ändert sich das Verhältnis max/min nur noch geringfügig. Ordinate: Konzentration in Dosiseinheiten/Verteilungsvolumen, Abszisse: Zeit in Stunden. Aus Gladtko E, von Hattingberg HM (1973). Pharmakokinetik. Springer, Heidelberg, New York

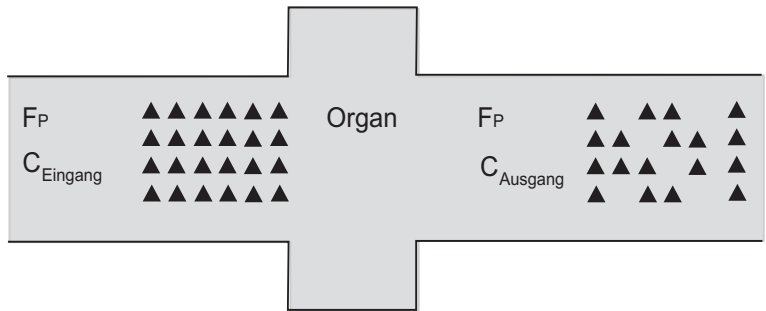


Abb. 7.5. Teilreinigung eines Plasmastromes F_P von $\blacktriangle$ Molekülen, schematisch

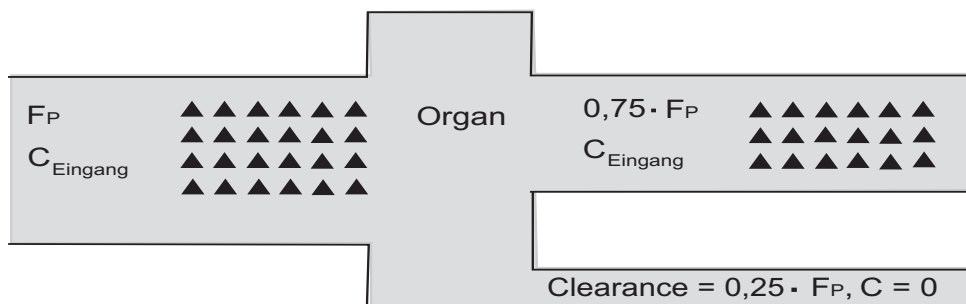


Abb. 7.6. Auftrennung des teilgereinigten Plasma-Ausstroms aus Abb. 7.5. in einen oberen Teil-Ausstrom mit der gleichen ▲ Molekülkonzentration wie im Einstrom und einen unteren Teilausstrom, der frei von ▲ Molekülen ist.

Clearance und Dialysance, Hämodialyse und Hämo-perfusion

In der folgenden Betrachtung sind alle Größen (Flüsse, Konzentrationen, Extraktionskoeffizienten) auf Blutplasma bezogen⁸.

Wir stellen uns ein Eliminationsorgan vor (Abb. 7.5.). Das Organ setzt die Konzentration C_{Eingang} (24 Moleküle in lückenloser Rechteck-Anordnung) im Einstrom auf $0,75 \times C_{\text{Eingang}}$ (= 18 Moleküle in lückenhafter Rechteck-Anordnung) im Ausstrom herab. Jetzt machen wir ein Gedankenexperiment. Wir drängeln die rechts verbleibenden 18 Moleküle in einem lückenlosen Teilausstrom zusammen (oberer Teilstrom rechts in Abb. 7.6.). Den Querschnitt für den Teilausstrom wählen wir also gerade so, dass die darin zusammengedrängelten Moleküle den gleichen Abstand voneinander (die gleiche Konzentration) haben wie früher im Einstrom.

Wir erkennen:

Die Clearance (Plasmaclearance) durch ein Organ ist der Plasma-Teilstrom, aus dem ein Stoff vollständig durch das Organ entfernt wird.

Dieser Plasmateilstrom hat die Dimension Volumen/Zeiteinheit (z.B. Liter/Minute). Die Clearance-Werte parallel liegender Organe können frei addiert werden. Ein solches parallel liegendes "Organ" wäre auch ein Hämodialyse-Gerät.

Die Clearance durch ein Dialysegerät heißt Dialysance.

Der Extraktionskoeffizient ϵ

Der Extraktionskoeffizient ϵ ist per definitionem

$$\epsilon = \frac{C_{\text{Eingang}} - C_{\text{Ausgang}}}{C_{\text{Eingang}}} \quad (\text{Gl. 7.7.})$$

Auch er ist ein Maß für die Eliminationsfähigkeit eines Reinigungselementes. Er muss daher mit der Clearance in Verbindung stehen. In der Tat gilt nach unserer Erklärung der Clearance ersichtlich

$$CL = F_P \times \epsilon \quad (\text{Gl. 7.8.})$$

Rechnerisch kann der Extraktionskoeffizient zwischen 0 (keine Extraktion) und 1 (vollständige Extraktion) liegen. Biologisch könnten wir aber den Wert 1 nur dann finden, wenn das Plasma vollständig von dem Stoff gereinigt wird und die korpuskulären Elemente keinen Stoff enthalten oder nur sehr langsam abgeben.

Die Clearance im Einkompartimentsystem

Im Einkompartimentsystem besteht zwischen der Clearance CL, dem Verteilungsvolumen V und der Halbwertszeit HWZ die Beziehung (Ableitung hier nicht ausgeführt)

$$CL = V \times \beta = V \times \frac{0,693}{\text{HWZ}} \quad (\text{Gl. 7.9.})$$

Im Zweikompartimentsystem (s. u.) ist V zu ersetzen durch V_d , das Verteilungsvolumen während der β -Phase.

- Die Clearance kann erhöht sein durch Induktion von Enzymen oder Transportern.

Wann sind Hämodialyse und Hämo-perfusion erfolgversprechend?

Bei der Hämodialyse und Hämo-perfusion liegt der Blutstrom durch das jeweilige Gerät parallel zu den Blutströmen durch die Reinigungsorgane des Organismus. Die Dialysance des Gerätes addiert sich also zu der Körperclearance. Der Blutstrom F_B durch Dialysegeräte liegt für Erwachsene im Bereich von 200-250 ml/min für high-flux-Geräte (Ausschlussgrenze $\geq 35\,000\text{ Da}$)⁹. Bei einem Hämatokrit von 0,45 entsprechen diesen Flüssen Plasmaströme F_B von 110-138 ml/min.

Würde das Blutplasma bei einem Durchgang durch das Reinigungselement vollständig gereinigt (Extraktionskoeffizient $\varepsilon = 1$, eine unrealistisch optimistische Annahme), wäre die Dialysance

$$DL = F_B \times \varepsilon = 138\text{ ml/min} \times 1 = 138\text{ ml/min} \quad (\text{Gl. 7.10.})$$

(Die Dialysance kann während der Dialyse auch direkt bestimmt werden). Die modernen Langzeit-Dialysen dauern bis zu 12 Stunden¹⁰. Für die ärztliche Entscheidung zur Dialyse bei einer Vergiftung formulieren wir eine Frage:

Lässt sich mit einer Dialyse von 12 Stunden Dauer die Stoffmenge im Organismus auf die Hälfte des Wertes senken, der allein durch Körperclearance in dieser Zeit erreicht würde? Eine Rechnung (hier nicht ausgeführt) zeigt: Bei einer Dialysezeit T von 12 Stunden, einer angenommenen Dialysance von 110 ml/min und einem Körpergewicht von 60 kg ist unsere Frage nur dann

zu bejahen, wenn das Verteilungsvolumen des Stoffes 1,4 Liter/kg KG nicht übersteigt. Die hier angenommene hohe Extraktion wird in der Praxis kaum erreicht.

- Bewährt hat sich die Hämodialyse bei folgenden Vergiftungen¹¹:

Ethanol, Methanol, Ethylenglykol, Lithium, Salicylate, Metformin, Phenobarbital. Bei Paracetamolvergiftung ist sie wirksam, wird aber wegen eines konkurrierenden therapeutischen Ansatzes in der Regel nicht eingesetzt.

Nach klinischer Erfahrung kann der Einsatz von Hämodialyse oder Hämo-perfusion ausnahmsweise auch bei höheren Verteilungsvolumina erfolgreich sein, wenn die Senkung der Plasmakonzentration zwar geringen Einfluss auf den Abstrom eines Stoffes aus einem Lipidkompartiment (ZNS) hat, wohl aber den Abstrom aus der Herzmuskulatur (und damit auch aus dem Erregungsleitungssystem) beschleunigt. Die Reduktion der Cardiodepression fördert dann die Gewebsdurchblutung, die Hypoxie und Acidose bilden sich deshalb schneller zurück, die körper-eigene Elimination kann zunehmen. Nach Unterbrechung der maschinellen Reinigung steigt jedoch die Plasmakonzentration durch Einstrom aus den Lipidräumen wieder an und der klinische Status kann sich deshalb wieder verschlechtern. Die Hämodialyse entfernt nur Stoffe, die im Serum gelöst sind. Stoffe, die an Plasmaproteine gebunden oder in Erythrocyten angereichert sind, werden nicht unmittelbar entfernt. Will man bei hoher Plasmaproteinbindung Serum und Plasmaproteine reinigen, kann die Hämo-perfusion hierfür geeignet sein.

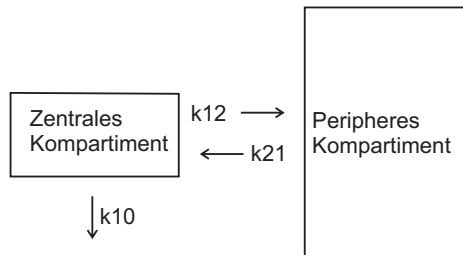


Abb. 7.7. Schema des offenen Zweikompartiment-Modells. Ein Stoff wird in das zentrale Kompartiment eingebracht (injiziert, resorbiert) und aus dem zentralen Kompartiment eliminiert (Eliminationskonstante k_{10}). Zwischen dem zentralen und peripheren Kompartiment wird der Stoff hinverteilt (Verteilungskonstante k_{12}) und rückverteilt (Verteilungskonstante k_{21}).

Hämoperfusion

Die Hämoperfusion wird heute nur noch in Ausnahmefällen eingesetzt. Bei Vergiftungen

- mit Carbamazepin, Phenytoin, Theophyllin und Valproinsäure wird sie empfohlen.

Listen von Stoffen, bei denen der Einsatz extracorporaler Eliminationsverfahren empfehlenswert ist, wurden veröffentlicht¹².

Vorgänge im offenen Zweikompartimentsystem

Dieses Modell wird durch das Schema der Abb. 7.7. auf der vorigen Seite wiedergegeben.

In ein zentrales Kompartiment (Intravasalraum) wird ein Pharmakon schnell injiziert. Es verteilt sich danach in ein peripheres Kompartiment und wird gleichzeitig aus dem zentralen Kompartiment eliminiert¹³. Abb. 7.8. zeigt die zugehörige Kurve. Sie repräsentiert die Summe aus einer schnell abfallenden Exponentialfunktion $K_1 \times e^{-\alpha t}$, die also zur Kurvenform am Anfang beiträgt, und einer langsam abfallenden Exponentialfunktion $K_2 \times e^{-\beta t}$, die zur Kurvenform immer beiträgt.

Dazu gehört folgendes biologisches Geschehen: Am Anfang gibt es einen schnellen Abfall der Plasmakonzentration. In dieser Anfangszeit addiert sich zur Elimination des Stoffs aus dem zentralen Kompartiment die Verteilung aus dem zentralen in das periphere Kompartiment. Nach Erreichen des Verteilungs-Gleichgewichtes wird Stoff aus dem zentralen Kompartiment eliminiert, und aus dem peripheren Kompartiment strömt Stoff in das zentrale Kompartiment zurück (Rückverteilung). Dem optischen Eindruck nach hat die Kurve zwei Halbwertszeiten. Als

- **dominierende Halbwertszeit** bezeichnen wir die Halbwertszeit, unter deren Kurvenanteil die größte AUC liegt. Das ist in der Regel die **Halbwertszeit in der β -Phase**. Sie wird in Tabellenwerken und in neueren Fachinformationen angegeben.

Das Dreikompartimentmodell: Rückverteilung

Nach Injektion des Kurzzeitanästhetikums Thiopental (aber auch von Propofol oder Ketamin)

kommt es zu einem nur wenige Minuten anhaltenden Bewusstseinsverlust. Wird Thiopental (oder Propofol) aber längere Zeit infundiert und dann abgesetzt, so kehrt das Bewusstsein nur langsam wieder¹⁴.

Das tatsächliche Geschehen ist in Abb. 7.9. auf der übernächsten Seite skizziert und in Abb. 7.10. als Modell mit drei kommunizierenden Kompartimenten anschaulich gemacht. In beiden Abbildungen ist zur Vermeidung von Verwirrung die Elimination weggelassen (das Dreikompartimentmodell ist also geschlossen, nicht offen gezeichnet).

Die Hinverteilung vom zentralen Kompartiment "Blutplasma" in das (hier kleine) Kompartiment "ZNS" erfolgt schnell; deshalb bezeichnen wir hier das Kompartiment "ZNS" als

flaches Kompartiment

Die gleichzeitige Hinverteilung vom Kompartiment "Blutplasma" in das Kompartiment "Muskulatur" erfolgt viel langsamer; deshalb bezeichnen wir das Kompartiment "Muskulatur" als

tiefes Kompartiment

Bei Injektion von Thiopental in den Raum "Blutplasma" wird der Stoff zuerst sekundenschnell in den Raum "ZNS" (das flache Kompartiment) übergehen, den kleinen Raum schnell füllen (Abb. 7.10., B) und dort wirken. Durch den gleichzeitigen, aber langsameren (nur minutenschnellen) Abstrom des Thiopental in den (hier großen) Raum "Muskulatur" (das tiefe Kompartiment) wird nach einigen Minuten die Konzentration im Blut so weit fallen, dass der Diffusionsgradient für Thiopental nicht mehr vom Blut in das ZNS zeigt, sondern vom ZNS in das Blut. Thiopental wird deshalb aus dem ZNS in das Blut zurückdiffundieren, der Bewusstseinsverlust wird sich zurückbilden. Die Wirkungsdauer des Thiopental wird also nur von der Verteilung bestimmt, die Elimination hat zu diesen Vorgängen noch nichts beigetragen.

- **Anwendung:** Nach einer Anästhesie durch Einmalinjektion von z. B. Propofol (etwa vor einer Gastroskopie) ist der Patient schnell wieder munter, aber entgegen seiner Überzeugung absolut verkehrsuntüchtig, denn der größte Teil des Propofols ist noch nicht eliminiert.

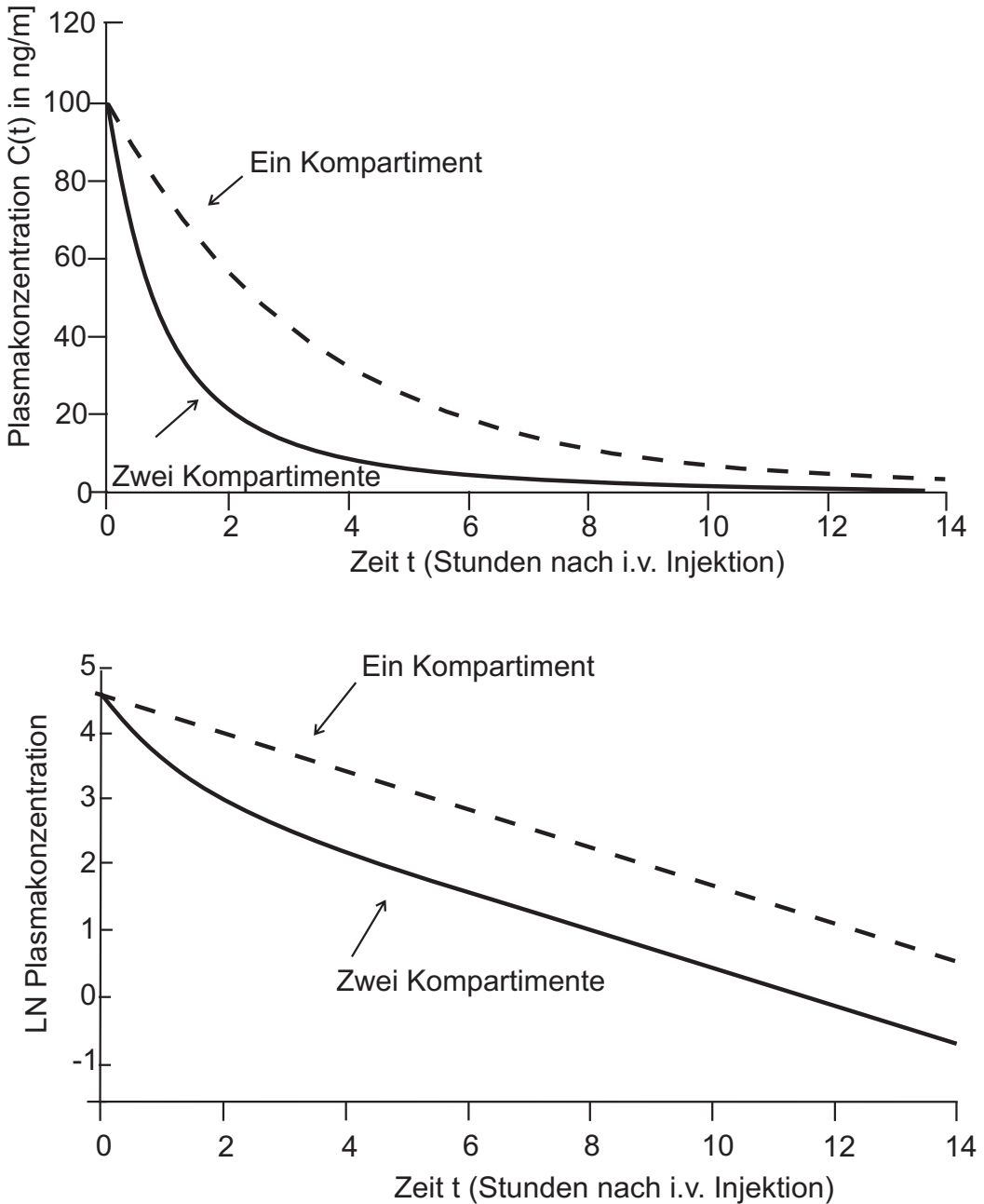


Abb. 7.8. Zeitliche Verläufe der Plasmakonzentrationen eines Stoffes nach i.v. Injektion in ein Einkompartimentsystem (punktuelle Linie) oder ein Zweikompartimentsystem (durchgezogene Linie). Die injizierten Dosen und die Eliminationshalbwertszeiten sind für beide Systeme identisch. Oberes Bild: Plasmakonzentrationen als Funktion der Zeit. Beachte hier den schnelleren initialen Konzentrationsabfall im Zweikompartimentsystem. Unteres Bild: Natürlicher Logarithmus der Plasmakonzentrationen als Funktion der Zeit. Beachte hier den parallelen Verlauf der Kurven einige Zeit nach der Injektion (sog. **Beta-Phase**).

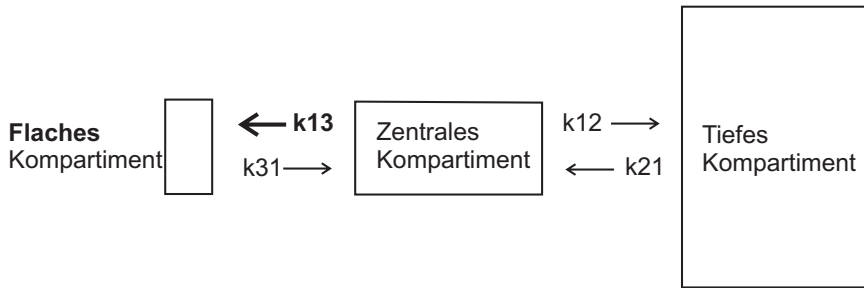
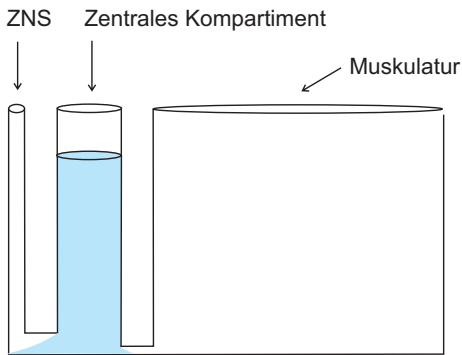
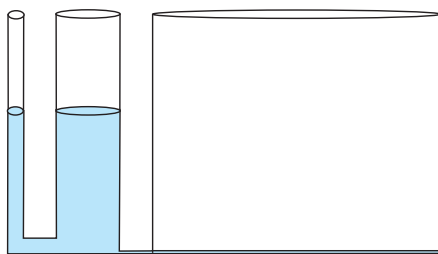


Abb. 7.9. Schema des offenen Dreikompartimentmodells am Beispiel der i.v. Injektion von Thiopental. Thiopental wird in das zentrale Kompartiment injiziert und sehr **schnell** in das **flache** und kleine Kompartiment (ZNS) hinverteilt (Konstante **k13**), der Patient schläft ein. Gleichzeitig, aber langsamer, erfolgt die Hinverteilung in das tiefe und große Kompartiment (Muskulatur) mit der Konstante k12. Wenn durch diese Hinverteilung in die Muskulatur die Thiopentalkonzentration im zentralen Kompartiment Blutplasma genügend abgefallen ist, strömt Thiopental aus dem ZNS zurück in das Blutplasma (Konstante k31), der Patient wacht auf. Zu diesem Zeitpunkt wurde nahezu noch kein Thiopental eliminiert.



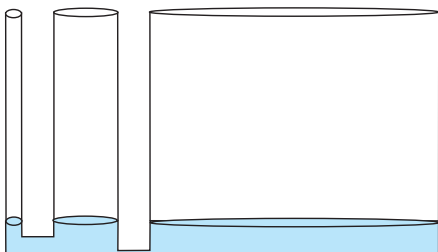
A

Ganz anders ist die Situation nach Ende einer Dauerinfusion. Das tiefe Kompartiment ist gefüllt, eine Übernahme aus dem Blut mithin nicht möglich, die Wiederkehr des Bewusstseins wird jetzt nur von der Elimination z. B. des Thiopentals bestimmt, und die erfolgt mit einer Halbwertszeit von 11 Stunden (aktiver Metabolit 22 Stunden).



B

Abb. 7.10. Das offene Dreikompartimentmodell. Anschauliche Demonstration mit drei Gefäßen, die miteinander kommunizieren. A: Der Stoff wurde schnell in das zentrale Kompartiment injiziert, und in das kleine flache Kompartiment ZNS und in das große tiefe Kompartiment Muskulatur ist noch kein Stoff übergetreten. B: Durch die weite Verbindung links ist Stoff vom zentralen Kompartiment in das Kompartiment ZNS geflossen; die Menge des Stoffs im ZNS ist dadurch stark gestiegen. Hingegen ist durch die enge Verbindung rechts zwischen zentralem Kompartiment und Muskulatur erst sehr wenig Stoff geflossen; das Kompartiment Muskulatur ist noch nahezu leer. C: langsam ist Stoff durch die enge Verbindung in das große Kompartiment Muskulatur abgefließen. Dadurch hat die Stoffmenge im kleinen Kompartiment ZNS (und im zentralen Kompartiment) wieder abgenommen.



C