

Vetsuisse-Fakultät der Universitäten Bern und Zürich

Fachbereich Pharmakologie und Toxikologie

Grundlagen der Pharmakologie
und Toxikologie

Kinetik

Dynamik und UAWs

Ein Begleittext zur Vorlesung
für die Studierenden der
Veterinärmedizin

Felix R. Althaus - Daniel Demuth - Meike Mevissen –

Cedric R. Müntener

HS 2018 / FS 2019

Vorwort

Der vorliegende Text ist kein Lehrbuch und ersetzt ein solches auch nicht. Er fasst in knapper Form einige grundsätzliche Aspekte zusammen und vermittelt ein Glossarium zur Pharmakokinetik und Pharmakodynamik. Die Pharmakokinetik bedient sich mathematischer Formeln, d.h. der kürzest möglichen Beschreibung von Beziehungen zwischen therapie-relevanten Parametern. Es liegt uns daran, dass Sie die Beziehungen verstehen und nicht die Formeln auswendig lernen. Für die Vorlesung stehen Ihnen weitere Informationsquellen zur Verfügung:

- **Tierarzneimittelkompendium der Schweiz**

Enthält die Arzneimittelinformationen zu sämtlichen in der Schweiz zugelassenen Tierarzneimitteln und Immunbiologika; ist auf dem Internet gratis via <http://www.tierarzneimittel.ch> abrufbar (diverse Suchfunktionen, Freigabedatumsrechner für Absetzfristen, laufende Aktualisierung der Einträge).

- **CliniPharm Wirkstoffdatenbank**

Enthält Fachinformationen (diverse Suchfunktionen, inklusive Literaturreferenzen, laufende Erweiterung) zu veterinärpharmakologisch relevanten therapeutischen Stoffen; auf dem Internet gratis via <http://www.clinipharm.ch> abrufbar.

- **Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren**

W. Löscher, A. Richter, H. Potschka, Enke Verlag in MVS Medizinverlage Stuttgart, 9. Auflage, 741 Seiten, 2014, ISBN: 978-3-8304-1250-2. Nachschlagewerk für Arzneimittelinformationen; als Lehrbuch weniger geeignet, da pharmakologische Ausbildung vorausgesetzt wird.

- **Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie**

K. Aktories, U. Förstermann, F. Hofmann & K. Starke, Urban & Fischer Verlag / Elsevier GmbH, München, 11. Auflage, 1216 Seiten, 2013, ISBN: 978-3-437-42523-3. Als Lehrbuch sehr gut geeignet, obwohl humanmedizinisch ausgerichtet.

- **Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin**

W. Löscher & A. Richter, Enke Verlag in MVS Medizinverlage Stuttgart, 4. Auflage, 640 Seiten, 2016, ISBN: 9783132195813. Rein veterinärmedizinisch ausgerichtetes Lehrbuch. **Ersetzt Skript ‚spezielle Pharmakologie‘**

Bern und Zürich 2018

Felix R. Althaus
Daniel Demuth
Meike Mevissen
Cedric R. Müntener

Inhaltsverzeichnis

1	Die Bedeutung der Pharmakokinetik	7
1.1	Die Beziehung zwischen Konzentration und Wirkung	8
1.2	Die Optimierung der Therapie für eine bestimmte Spezies oder ein krankes Individuum	9
1.3	Das Verhältnis zwischen Blut- und Gewebekonzentration	9
1.4	Information über das Rückstandsverhalten.....	10
1.5	Verständnis biologischer Mechanismen.....	10
2	Grundlagen des Stofftransportes.....	11
2.1	Die bewegenden Kräfte	11
2.1.1	Druckbewegungen	11
2.1.2	Wärmebewegungen	12
2.1.3	Aktive Transporte	13
2.2	Die "bewegten" Moleküle	13
2.2.1	Die Molekülgrösse.....	13
2.2.2	Der Verteilungskoeffizient	15
2.2.3	Die Ionisationskonstante (pK_a)	16
2.3	Die Hindernisse (Membranen, Kapillaren, Schranken)	20
2.3.1	Die biologische Membran.....	20
2.3.2	Die Kapillaren.....	22
2.3.3	Schranken.....	24
2.4	Die Speicher	25
3	Biologische Grundlagen der Pharmakokinetik.....	28
3.1	Absorption und Bioverfügbarkeit.....	28
3.1.1	Die Absorption	28
3.1.2	Die Bioverfügbarkeit.....	33
3.2	Die Verteilung.....	34
3.2.1	Der Verteilungsprozess	34
3.2.2	Das Verteilungsmuster	34
3.2.3	Verteilungsgleichgewicht und steady state.....	34
3.2.4	Verteilungsräume und Kompartimente	35
3.2.5	Die Funktion des Serumalbumins.....	36
3.3	Die Elimination	37
3.3.1	Elimination durch Biotransformation.....	38
3.3.2	Elimination durch Ausscheidung	43

4	Mathematisch-physikalische Aspekte der Pharmakokinetik	47
4.1	Das 1-Kompartiment-System.....	47
4.1.1	Der pharmakokinetische Grundversuch	47
4.1.2	Die Bateman-Funktion	52
4.1.3	Fliessgleichgewichte	56
4.1.4	Repetitive Dosierungen.....	59
4.1.5	Die Kumulation.....	61
4.1.6	Die Bioverfügbarkeit.....	63
4.2	Mehr-Kompartiment-Systeme.....	64
5	Wie treffe ich ins therapeutische Fenster?	66
6	Begriffe und ihre Definitionen	68
7	Medikamenten-Index	76
8	Einige häufig gebrauchte Symbole und Abkürzungen	77
9	Pharmakodynamik	79
9.1	Das Rezeptorkonzept.....	79
9.1.1	Bindung.....	79
9.1.2	Signalübertragung („Intrinsic Activity“).....	80
9.1.3	Wirkung.....	81
9.2	Dosis-Wirkungsbeziehungen.....	83
9.2.1	Konzentration-Wirkung, Struktur-Wirkung	83
9.2.2	Historisch: Erklärung von Dosis-Wirkungsbeziehungen.....	84
9.2.3	Veranschaulichung der Rezeptorwirkung: ein Beispiel aus der Praxis:.....	84
9.2.4	Allgemein: Dosis-Wirkungsbeziehungen in der analogen Betrachtungsweise ...	85
9.2.5	Wirkung von kompetitiven Antagonisten.....	86
9.2.6	Für <i>nicht-kompetitive Antagonisten</i> würden sich die Dosis-Wirkungskurven wie folgt verschieben:	86
9.2.7	Dosis-Wirkungskurven in der digitalen Betrachtung: Arzneimittelsicherheit.....	87
10	Arzneimittelsicherheit	90
11	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)	Fehler! Textmarke nicht definiert.
11.1	Qualitative Abweichungen von der Wirknorm	91
11.2	Meldung unerwünschter Tierarzneimittelwirkungen	92
11.3	Quantitative Abweichungen von der Wirknorm	95
11.3.1	Überdosierung: absolut und relativ	95
11.3.2	Beispiel aus der Praxis.....	96

12	Mechanismen und Ursachen von Nebenwirkungen.....	97
12.1	Idiosynkrasie	97
12.2	Allergische Reaktionen.....	97
12.3	Toleranz	98
12.4	Dependenz - Sucht.....	100
12.4.1	Opioide (Morphin, halb- bzw. vollsynthetische Opioide)	100
12.4.2	Barbiturate	102
12.4.3	Amphetamine („Psychoanaleptika“).....	102
12.4.4	Cannaboide („recreational drugs“).....	106
12.4.5	LSD („Halluzinogene“).....	106
12.4.6	„Ecstasy“	104
12.4.7	Cocain.....	108
12.4.8	GHB (Gamma-Hydroxy-Butyrat, „Vergewaltigungsdroge“)	109
12.4.9	Dissoziative Drogen	110
13	Mutagenese.....	113
14	Karzinogenese.....	113
14.1	Das Zweistufenkonzept der Karzinogenese.....	113
14.2	Initiation.....	114
14.3	Promotion.....	115
15	Teratogenese	117
15.1	Teratogene	117
15.2	Mechanismen der Teratogenese	117
15.2.1	Beispiel: Thalidomid (Contergan®).....	118
15.2.2	Beispiel: Alkololembryopathie.....	119
16	Placebo	120
16.1	Mechanismen der Placebowirkung	121
16.1.1	Konditionieren	121
16.1.2	Erwartung (expectancy)	124
16.1.3	Endogene Opioide.....	124
16.1.4	Kontakt mit Besitzer/Betreuer.....	125
16.2	Anwendung des Placeboeffektes in klinischer Veterinärmedizin.....	126

Pharmakokinetik

1 Die Bedeutung der Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik beschreibt quantitativ den zeitlichen Konzentrationsverlauf (Absorption, Verteilung und Elimination) von Xenobiotika und deren Metaboliten in Flüssigkeiten und Geweben des Körpers. Gleichzeitig wird auch versucht zu ergründen, welche biologischen Mechanismen dafür verantwortlich sind. Welche Bedeutung dies für die Tierärztin / den Tierarzt haben kann, wollen wir an einem einfachen Beispiel erläutern.

Wir geben einem Tier per os die therapeutische Dosis eines Medikamentes und messen in geeigneten Abständen die Blutkonzentration und den Effekt. Auf Abb. 1 ist ein typischer Konzentrationsverlauf dargestellt (zur Mathematik siehe Kap. 4). Zur Diskussion der wichtigsten Bedeutungen sei die Kurve in die Abschnitte A (Latenzzeit), B (Wirkzeit) und C (Abklingzeit) eingeteilt.

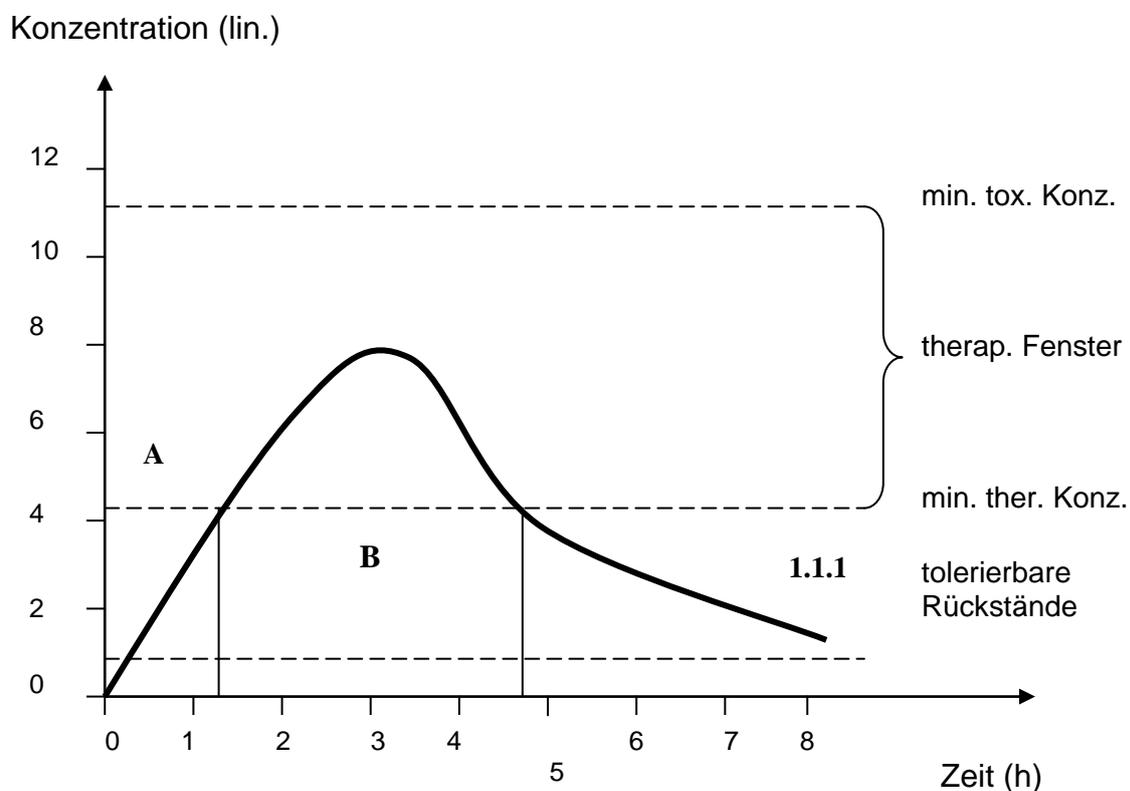


Abb. 1: Konzentration-Zeit-Kurve, die in den meisten Fällen nach einmaliger, nicht intravenöser Verabreichung eines Xenobiotikums erhalten wird. (Die Kurve entspricht mathematisch einer Bateman-Funktion; siehe Kapitel 4.1.2)

1.1 Die Beziehung zwischen Konzentration und Wirkung

Unser Beispiel (Abb. 1) zeigt, dass nach Erreichen eines bestimmten Blutspiegels (minimale Wirkkonzentration, untere Begrenzung des therapeutischen Fensters) eine Wirkung eintritt, die nach Unterschreiten dieses Blutspiegels wieder verschwindet. Dieser Sachverhalt ist an einem anderen Beispiel (Ausfall von Reflexen) auf Abb. 2 nochmals dargestellt. Solche direkten Korrelationen treten nur auf, wenn die Wirkung schnell reversibel ist. Eine Regel ist dies jedoch nicht, und ein ganz anderes Verhalten ist z.B. auf Abb. 3 dargestellt. Die Beziehung zwischen Konzentration und Wirkung lässt sich auch quantifizieren (siehe Kapitel 3).

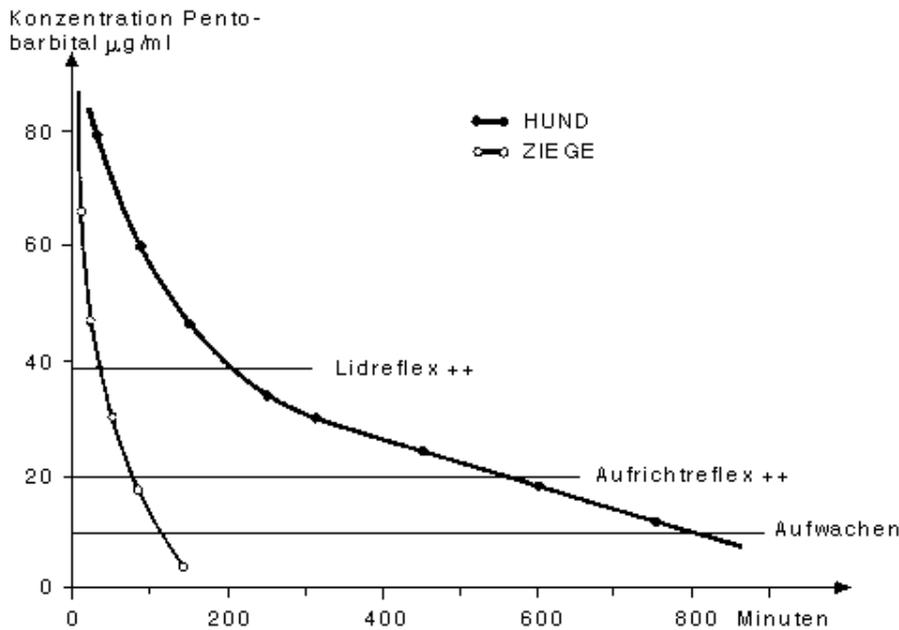


Abb. 2: Konzentration-Zeit-Kurve nach i.v. Verabreichung von 25 mg/kg Pentobarbital an Ziege und Hund. Enge Korrelation zwischen Blutspiegel und Wirkung.

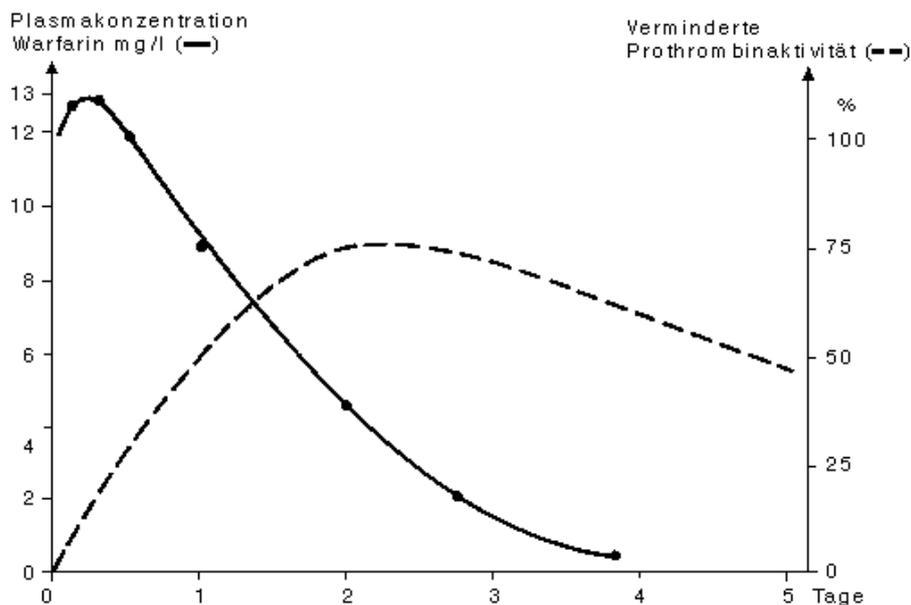


Abb. 3: Konzentration-Zeit-Kurve und Prothrombin-Aktivität nach p.o. Verabreichung von 1.5 mg/kg Warfarin (ein Hydroxycoumarin-Derivat) an 5 Menschen. Keine Korrelation zwischen Blutspiegel und Prothrombin-Aktivität.

1.2 Die Optimierung der Therapie für eine bestimmte Spezies oder ein krankes Individuum

In unserem Beispiel (Abb. 1) überschritt die Konzentration den minimalen Wirkspiegel, erreichte jedoch die minimale toxische Konzentration nicht. Den Abstand zwischen minimalem therapeutischem Spiegel und der minimalen toxischen Konzentration bezeichnet man im Jargon als "therapeutisches Fenster". Ziel jeder Therapie ist es, über eine definierte Zeit dieses Fenster zu treffen. Die Pharmakokinetik liefert hierzu die Grundlagen, besonders auch in Fällen gestörter Leber- oder Nierenfunktion. Deutlich zeigt auch Abb. 2, wie verschieden die Blutspiegel nach der Injektion vergleichbarer Dosen bei zwei Tierarten sein können. Die Pharmakokinetik trägt diesen Unterschieden Rechnung und versucht, speziesgerechte therapeutische Empfehlungen zu geben.

1.3 Das Verhältnis zwischen Blut- und Gewebekonzentration

Obschon uns Blut- und Harnkonzentrationen wertvolle Hinweise geben, wäre es verfehlt zu glauben, dass z.B. Blut- und Gewebekonzentrationen identisch seien; die Abbildungen 4 und 5 illustrieren dies recht deutlich. Die Gewebespiegel können grösser oder kleiner als der Blutspiegel sein. Da sich jedoch einige Zeit nach der Medikamenteneinnahme (innerhalb weniger Minuten bis einigen Stunden) zwischen den Flüssigkeits- und Gewebespiegeln ein Gleichgewicht einstellt, ist der Blutspiegel meist ein gutes Indiz für den Konzentrationsverlauf.

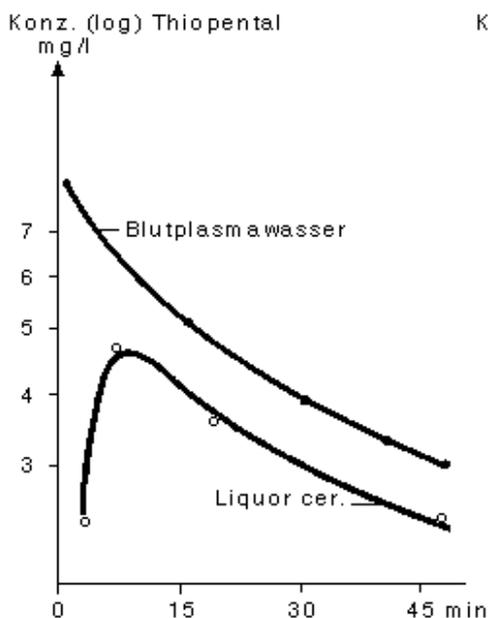


Abb. 4: Konzentrationsverlauf von Thiopental im Plasmawasser und im Liquor cerebrospinalis bei einem Hund nach der i.v. Verabreichung von 25 mg/kg.

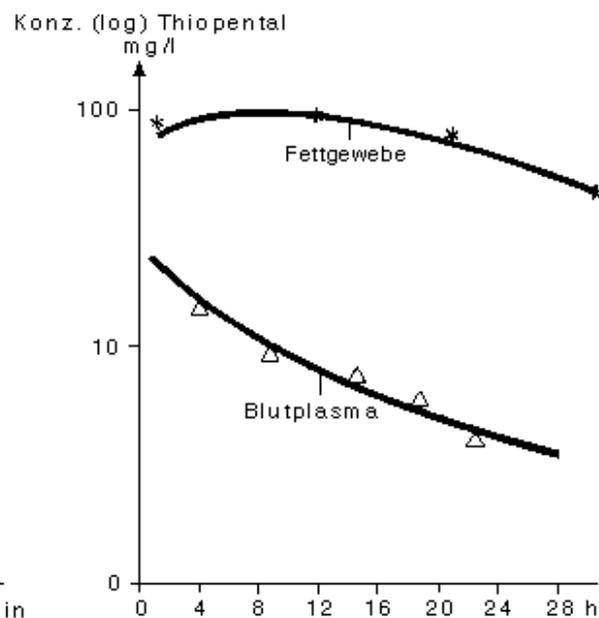


Abb. 5: Konzentrationsverlauf von Thiopental im Blutplasma und im Fettgewebe bei einem Hund nach i.v. Verabreichung von 25 mg/kg.

1.4 Information über das Rückstandsverhalten

Während der Abklingphase (Abb. 1, Abschnitt C), wird die minimale therapeutische Wirkkonzentration nicht mehr erreicht. Der Verlauf dieser Phase ist dennoch von beträchtlichem Interesse:

- a. Die unterschwellige Konzentration kann in Kombination mit einem weiteren Arzneimittel durch Interferenz zu unerwarteten Reaktionen führen (siehe dazu Kapitel 4).
- b. Es kann immer noch eine für Lebensmittel unzulässige Konzentration vorhanden sein (z.B. Antibiotika).
- c. Die noch gemessene Konzentration kann forensische Bedeutung haben (Doping, Alkohol, Verbrechen).

1.5 Verständnis biologischer Mechanismen

Die auf Abb. 1 dargestellte Kurve ist das Resultat verschiedener praktisch gleichzeitig ablaufender biologischer Prozesse. Einerseits wird dem Blut ein Pharmakon zugeführt (Invasion), andererseits aber auch wieder entzogen (Evasion). Das qualitative und quantitative Studium dieser Prozesse gibt uns Auskunft, warum die Flüssigkeits- und Gewebekonzentrationen definierte Verläufe zeigen. In vielen Fällen gelingt es auch, Speziesunterschiede oder individuelle Varianten zu erklären.

2 Grundlagen des Stofftransportes

2.1 Die bewegenden Kräfte

2.1.1 Druckbewegungen

Der Blutkreislauf ist das wesentlichste Instrument zur Versorgung und Entsorgung bei Geweben. Dies gilt auch für die Xenobiotika. Wird ein Stoff mit der Flüssigkeit, in der er gelöst oder suspendiert ist, befördert, nennt man dies bulk-Transport (bulk = Masse, Schiffsladung). Da die Durchblutung der einzelnen Körpergebiete sehr grosse Unterschiede aufweist (Tab. 1), ist die Zeit, die verstreicht, bis ein Gleichgewicht erreicht wird, recht verschieden.

REGIONALER BLUTFLUSS BEI MENSCH UND HUND

Gewebe	% Körpergewicht	Blutfluss (ml/100 mg/min)	% Minutenvolumen	
			Mensch	Hund
Nebennieren	0.02	550	1	
Nieren	0.40	450	24	23.1
Schilddrüse	0.04	400	2	
Leber: hepatisch portal	2.00	20	5	17.7
		75	20	17.7
Eingeweide (Pfortaderkreislauf)	2.00	75	20	14.3
Herz	0.40	70	4	4.9
Hirn	2.00	55	15	
Haut	7.00	5	5	3.8
Muskel	40.0	3	15	33.0
Bindegewebe	7.00	1	1	
Fett	15.0	1	2	

Tabelle 1

So erreicht das Narkosemittel Thiopenthal nach i.v. Injektion zuerst im ZNS hohe Konzentrationen und erst später im Muskel und im Fettgewebe (Abb. 6). Die Herzkraft ist auch direkt verantwortlich für die glomeruläre Filtration und damit für einen wesentlichen Ausscheidungsmechanismus. Druckunterschiede bewirken zudem einen Teil des Flüssigkeitstransportes durch die Kapillaren und durch die Wasserporen von Membranen.

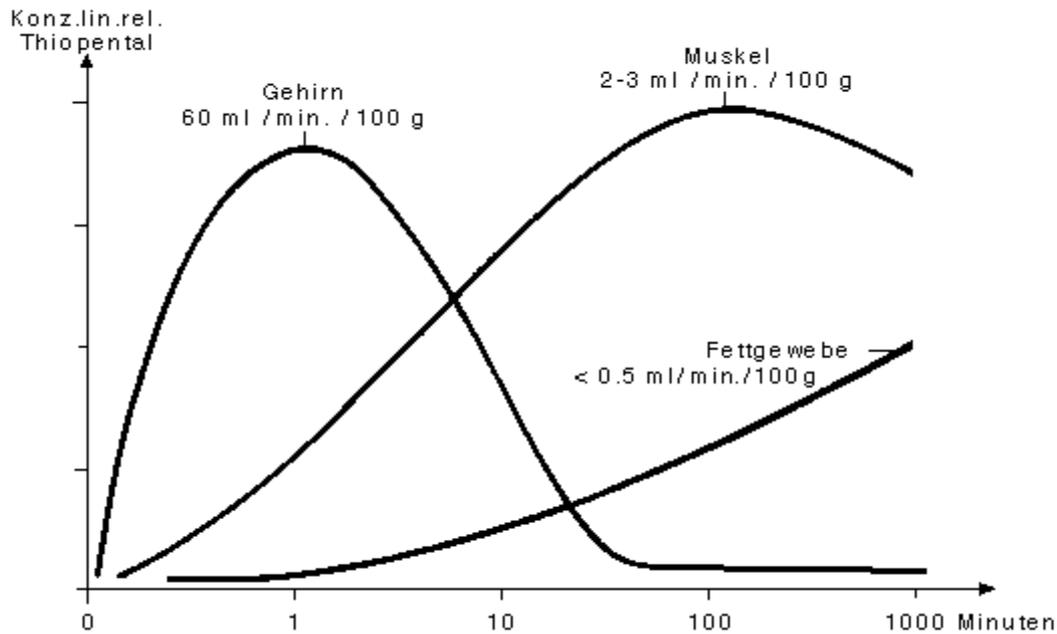


Abb. 6: Verteilung von Thiopental in Gehirn, Muskel und Fettgewebe in Abhängigkeit von der Durchblutung.

2.1.2 Wärmebewegungen

Die Wärmebewegung von Molekülen ist für die Diffusion in Richtung eines Konzentrationsgradienten (downhill) verantwortlich. Falls ein Nettotransport von Wasser stattfindet, nennen wir den Prozess Osmose. Die pro Zeiteinheit diffundierende Menge eines Stoffes (die sog. Diffusionsgeschwindigkeit, besser Diffusionsrate) lässt sich nach dem Fick'schen Diffusionsgesetz berechnen:

$$\dot{m} = D \cdot \frac{F}{l} \cdot \Delta c$$

\dot{m} = pro Zeiteinheit diffundierende Menge

D = Diffusionskoeffizient

F = Fläche

l = Schichtdicke

Δc = Konzentrationsdifferenz

2.1.3 Aktive Transporte

Falls chemische Energie, meist ATP, direkt verbraucht wird, sprechen wir von aktivem Transport. Er ist O_2 abhängig, zeigt Sättigungskinetik und kann gegen einen Konzentrationsgradienten (uphill) erfolgen. Man nimmt an, dass zum Durchqueren von Membranen Carrier (Träger) gebraucht werden. Flüssigkeiten und Partikel können auch eingepackt in Membranbläschen aus der Zelle heraus (Exocytose) oder in die Zelle hinein (Endocytose) transportiert werden. Werden so Flüssigkeiten in die Zelle aufgenommen, spricht man von Pinocytose (p i u w = trinken, einsaugen); im Falle von Partikeln, von Phagozytose (f a g e i u = fressen). Wichtige exocytotische Prozesse sind die Ausscheidung von Drüsensekreten und Neurotransmitoren, wichtige endocytotische Prozesse die Phagozytose von Bakterien durch Leukocyten.

2.2 Die "bewegten" Moleküle

Da aktive (ATP-verbrauchende) Prozesse selten der Aufnahme (Absorption) von Xenobiotika dienen, sind letztere auf die passive Diffusion angewiesen, wofür ausschliesslich einfache physikalisch-chemische Eigenschaften massgebend sind.

2.2.1 Die Molekülgrösse

Sie spielt vor allem für den Transport durch Wasserporen eine entscheidende Rolle. Das auf Abb. 7 dargestellte Experiment zeigt deutlich, wie schnell z.B. die Permeabilität des Dünndarmes mit zunehmendem Molekulargewicht der Moleküle abnimmt.

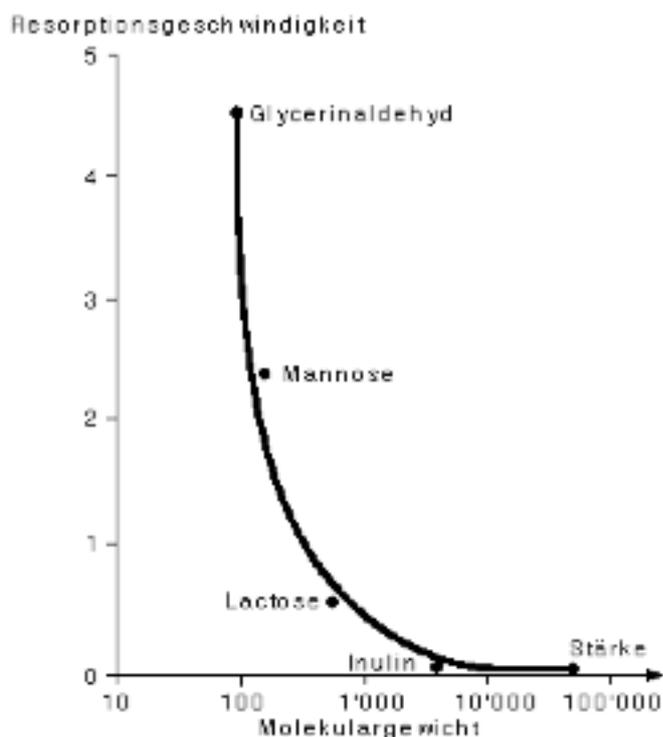


Abb. 7: Die Abhängigkeit der Resorptionsrate (aus dem Darm) hydrophiler Verbindungen vom Molekulargewicht.

In der Praxis dürfte dieser Mechanismus nur bei Molekulargewichten von < 200 praktische Bedeutung haben. Für die Verteilung von Xenobiotika, d.h. nach Erreichen der Blutbahn, spielen die Löcher in den Kapillaren primär die entscheidende Rolle (zur Struktur siehe Kapitel 2.3.2). Die funktionellen Lochdurchmesser (Porendurchmesser) sind auf der folgenden Tabelle zusammengestellt:

KAPILLARTYPEN UND WASSERPORENDURCHMESSER

Kapillartyp	Poren Ø	Vorkommen
Diskontinuierlich	100 nm	Leber, Milz, rotes Knochenmark
Fenestriert	3-18 nm	Magen-Darm-Muskosa, Drüsen, Niere, Plexus chorioideus
Kontinuierlich	4-5 nm	alle Muskeltypen
Kontinuierlich mit aufgelagerten Zellen	0.4-0.8 nm	Blut → Liquor, Blut → Gehirn

Tabelle 2

Vergleichen wir die Porendurchmesser mit den funktionellen Ionen- und Molekülradien (Tab.3), so ergeben sich folgende Schlüsse:

- Die Kapillaren in Leber, Milz und rotem Knochenmark sind für alle Xenobiotika, aber auch für viele Serumeiweisse und teilweise auch für Erythrocyten durchgängig. Die Eiweisskonzentration im Extrazellulärraum der Leber beträgt ca. 50 g/Liter!
- Die Kapillaren vom fenestrierten und vom kontinuierlichen Typ wirken vor allem als selektive Eiweissfilter. In der Niere passieren Moleküle mit einem Molekulargewicht bis 15'000 ungehindert, Albumin wird nicht mehr filtriert.
- Die Kapillaren vom kontinuierlichen Typ mit aufgelegten Zellen lassen nur sehr kleine wasserlösliche Moleküle durch. Die Bluthirnschranke ist für wasserlösliche Xenobiotika also meist nicht durchlässig. Der Porendurchmesser beträgt um 0.4 ± 0.2 nm, d.h. er entspricht jenem der Wasserporen in den Plasmamembranen der Parenchymzellen. Je grösser die Poren, desto stärker ist der Anteil, der per filtrationem (bulk-Transport) durchtritt (Leber, Niere); bei kleinen Poren überwiegt die reine Diffusion.

FUNKTIONELLE MOLEKÜL- UND IONENRADIEN

Ion/Molekül	Funktionelle Radien (nm)	Molekulargewicht
Wasser	0.1	18
Harnstoff	0.16	60
Na ⁺ Cl ⁻	0.2	23/35
Glucose	0.36	180

FUNKTIONELLE MOLEKÜL- UND IONENRADIEN

Ion/Molekül	Funktionelle Radien (nm)	Molekulargewicht
Saccharose	0.44	342
Inulin	1.48	5'500
Myoglobin	1.95	16'000
Eieralbumin	2.85	43'500
Hämoglobin	3.25	64'500
Serumalbumin	3.55	69'000

Tabelle 3

2.2.2 Der Verteilungskoeffizient

Die sogenannten Fettporen haben Radien, die Moleküle bis zu einem Molekulargewicht (MG) von 1000 ungehindert passieren lassen. In diesen Bereich fällt ein Grossteil der Xenobiotika. Für diesen Weg ist der Verteilungskoeffizient die bestimmende Grösse. Er charakterisiert das Verhältnis der Löslichkeit zwischen Wasser und einem apolaren Lösungsmittel (z.B. Heptan, Chloroform). Die Abb. 8 und 9 demonstrieren diese Abhängigkeit in schöner Weise.

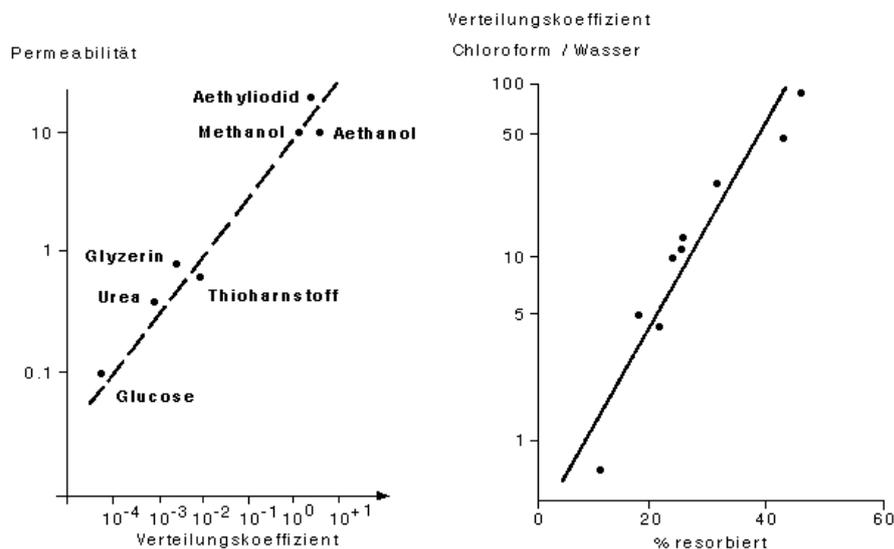


Abb. 8: Die Permeabilität der Haut für Nicht-elektrolyte als Funktion des Verteilungskoeffizienten (Äther/Wasser).

Abb. 9: Die Resorption von Xenobiotika aus dem Dickdarm der Ratte als Funktion des Verteilungskoeffizienten (Chloroform/Wasser).

2.2.3 Die Ionisationskonstante (pK_a)

Viele Xenobiotika sind schwache Säuren oder Basen. Die Dissoziation in den Körperflüssigkeiten ist deshalb abhängig vom pH. Da der nichtionisierte Anteil viel lipophiler ist als der ionisierte, bestimmt der Dissoziationsgrad in hohem Masse die Permeation durch Membranen und Schranken. Wie stark die Absorption aus dem Intestinaltrakt von pH und Ionisationskonstante pK_a beeinflusst wird, illustriert Tabelle 4.

INTESTINALE ABSORPTION BEI DER RATTE (%)

Abhängigkeit vom pH des Milieus und vom pK_a der Substanz

Substanz	pK_a	pH-Bereiche			
		3.6-4.3	4.7-5.0	7.1-7.2	7.8-8.0
Basen					
Anilin	4.6	40	48	58	61
Aminopyrin	5.0	21	35	48	52
p-Toluidin	5.3	30	42	65	64
Chinin	8.4	9	11	41	54
Säuren					
5-Nitrosalicylsäure	2.3	40	27	< 2	< 2
Salicylsäure	3.0	64	35	30	10
Benzoessäure	4.2	62	36	35	5
p-Hydroxypropriophenon	7.8	61	52	67	60

Tabelle 4

Für ein saures Pharmakon gilt:

$$\frac{[\text{Nicht-Ionen}]}{[\text{Ionen}]} = 10^{pK_a - pH}$$

Für ein basisches Pharmakon gilt:

$$\frac{[\text{Nicht-Ionen}]}{[\text{Ionen}]} = 10^{pH - pK_a}$$

Je grösser numerisch der pK_a -Wert, umso schwächer ist die Säure. Bei den Basen ist es gerade umgekehrt. Der Ionisationsgrad als Funktion der Differenz von pK_a -pH, lässt sich der Abbildung 10 entnehmen.

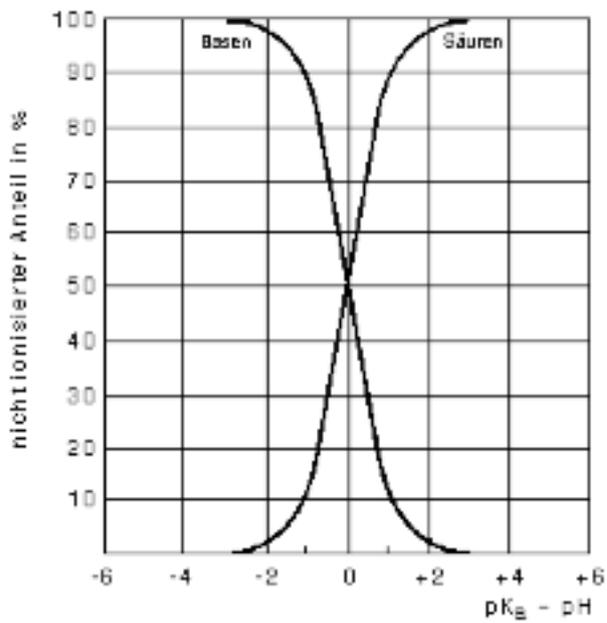


Abb. 10: Die Ionisation von schwachen Säuren und Basen als Funktion von pK_a und pH.

Die Ionisationskonstanten einiger Säuren und Basen sind in Tab. 5 zusammengefasst.

IONISATIONSKONSTANTEN EINIGER SÄUREN UND BASEN

Substanz	pK_a Säure	pK_a Base
Penicillin G	2.7	
Salicylsäure	3.0	
Phenylbutazon	4.4	
Sulfadimethoxine	6.0	
Barbital	7.6	
Phenol	9.9	
Ephedrin		9.6
Chinin		8.4
Trimethoprim		7.6
Tylosin		7.1
Aminopyrin		5.0
Anilin		4.6

Tabelle 5

Die praktischen Konsequenzen seien an drei Beispielen illustriert:

- Die Ionisation einer starken (Salicylsäure) und einer schwachen Säure (Barbital) in verschiedenen Körperflüssigkeiten (Tab. 6) des gleichen Tieres.
- Die Ionisation der gleichen Substanz im Speichel verschiedenen Tierspezies (Tab. 7).
- Die Verteilung einer Substanz von pK_a (Säure) zwischen Magensaft und Plasma (Abb. 11).

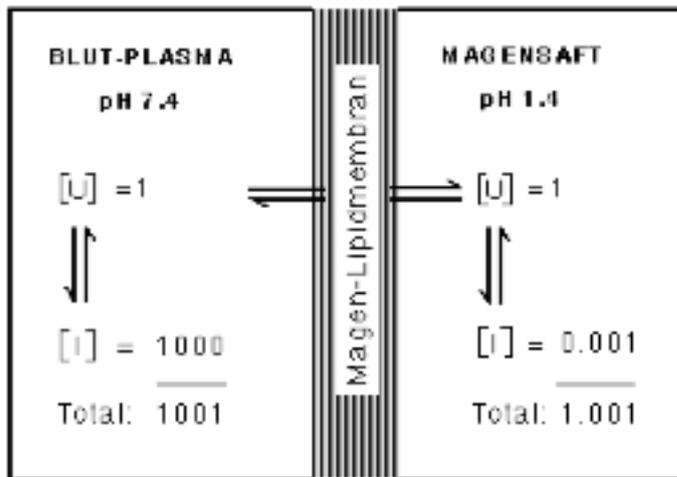


Abb. 11: Die Verteilung einer schwachen Säure (pK_a 4.4.) zwischen Magensaft und Blutplasma als Funktion der pH-Werte. [U] = undissoziiert; [I] = ionisiert. Nur der undissoziierte Teil ist permeabel.

Dieses Beispiel illustriert sehr schön das Phänomen der Ionenfalle. Während der undissoziierte Teil [U] im Gleichgewicht auf beiden Seiten gleich gross ist, verhalten sich die Konzentrationen des dissoziierten Teils (ionisiert = I) wie $1:10^6$. Die Ionen sitzen also in der "Falle" des Blutplasmas. Führen wir den Versuch mit einer Base vom pK_b 9.6 ($\Rightarrow pK_a$ 4.4) durch, sitzen die Ionen im Verhältnis $10^6:1$ in der Falle des Magensaftes. Die Erklärung dafür ist einfach: Nach dem Massenwirkungsgesetz gilt für eine schwache Säure (A) / Base (B)

$$K_a = \frac{[A^-] \cdot [H^+]}{[AH]} = K_a \cdot \frac{[AH]}{[A^-]}$$

$$\log[H^+] = \log K_a + \log \frac{[AH]}{[A^-]}$$

$$-\log[H^+] = -\log K_a - \log \frac{[AH]}{[A^-]}$$

$$pH = pK_a + \log \frac{[A^-]}{[AH]}$$

$$K_b = \frac{[B^+] \cdot [OH^-]}{[BOH]} = K_b \cdot \frac{[BOH]}{[B^+]}$$

\Downarrow ditto

$$pOH = pK_b + \log \frac{[B^+]}{[BOH]}$$

$$pK_b + pK_a = 14 \Rightarrow pK_a = 14 - 9.6 = 4.4$$

$$pH = pK_a + \log \frac{[BOH]}{[B^+]}$$

Setzen wir nun die gegebenen Werte (pH 7.4, pK_a 4.4) ein, dann erhalten wir:

$$7.4 - 4.4 = \log \frac{[A^-]}{[AH]} \text{ oder } \log \frac{[A^-]}{[AH]} = 3$$

$$7.4 - 4.4 = \log \frac{[BOH]}{[B^+]} \text{ oder } \log \frac{[BOH]}{[B^+]} = 3$$

K_a = Dissoziationskonstante

A^- = Anion der Säure

AH = Undissoziierte Säure

K_b = Dissoziationskonstante

B^+ = Kation der Base

BOH = Undissoziierte Base

Damit der Wert links 3 wird, müssen sich die Konzentration der Anionen (ionisierter Teil der Säure) zur Konzentration der undissoziierten Säure wie 1000:1 verhalten. Quod erat demonstrandum.

Als Merkgel gilt: Eine schwache Säure reichert sich auf der alkalischeren Seite und eine schwache Base auf der saureren Seite an, falls nur der nicht ionisierte Anteil durch die Membran permeieren kann. Damit dürfte auch klar sein, warum der Harn zur besseren Ausscheidung von Barbituraten (schwache Säuren) alkalisiert werden sollte, z.B. mit NaHCO_3 oder Tris-Puffer (siehe auch Abb. 23).

Einfluss der H-Ionenkonzentration auf die Ionisation einer schwachen Säure (Barbital) und einer stärkeren Säure (Salicylsäure) bei hohem pH-Gradienten (Blut/Magenlumen) und bei geringerem pH-Gradienten (Blut/Duodenum): ionisierter Anteil in %:

	Magen	Blut	Duodenum	Blut
pH	1.0	7.4	5.3	7.4
Barbital (pK_a 7.6)	0%	38.7%	0.5%	38.7%
Salicylsäure (pK_a 3.0)	1%	99.9%	99.5%	99.9%

Tabelle 6

Einfluss des pH-Wertes auf den Ionisationsgrad (angegeben ist der nichtionisierte Anteil in %) verschiedener Sulfonamide im Speichel:

		Mensch	Pferd	Rind
Sulfonamide (Säuren)	pK_a	pH 6.40	pH 7.40	pH 8.4
Sulfanilamid	10.4	100.00	99.90	99.0
Sulfapyridin	8.4	99.00	90.90	50.0
Sulfamethazin	7.4	90.90	50.00	9.1
Sulfadiazin	6.5	55.75	11.50	1.0
Sulfadimethoxin	6.0	28.60	3.85	0.4
Sulfacetamid	5.4	9.10	1.00	0.1

Tabelle 7

2.3 Die Hindernisse (Membranen, Kapillaren, Schranken)

Bis ein Xenobiotikum seinen Wirkort erreicht, z.B. das ZNS, einen Gelenkspalt oder die Milch, muss es einen eigentlichen Hindernislauf unternehmen. Die Hindernisse trennen häufig auch Räume voneinander, die sich in ihrer chemischen Zusammensetzung unterscheiden (pH, Lipophilität, Ionenkonzentration, Eiweisskonzentration), was zusätzlich das Verteilungsmuster entsprechend beeinflusst.

2.3.1 Die biologische Membran

Biologische Membranen sind zwar nach einem einheitlichen Grundmuster (Lipid-Protein-Mosaik-Modell) aufgebaut. Sie weisen jedoch in ihrer Feinstruktur und in ihren Funktionen von Organ zu Organ grosse Unterschiede auf, die uns vor allem in der Pharmakodynamik beschäftigen werden. Für die Pharmakokinetik dürfen wir jedoch von vereinfachenden Vorstellungen ausgehen (Abb. 12).

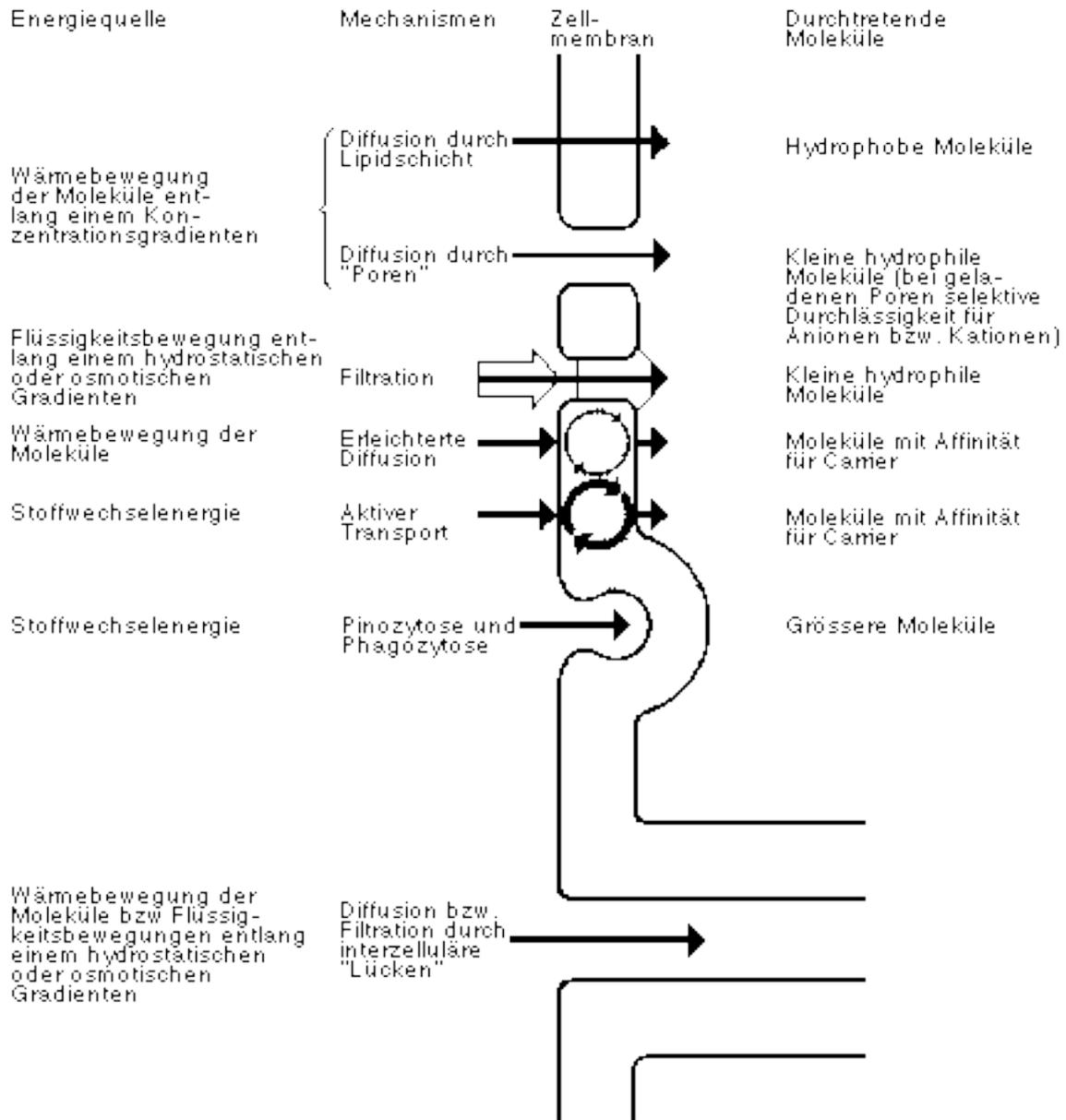


Abb. 12: Mechanismen und Energiequellen, die prinzipiell den Durchtritt von Xenobiotika durch biologische Membranen ermöglichen. Die Diffusion durch die Lipidschicht ist der häufigste von Xenobiotika benutzte Weg.

Prinzipiell können Xenobiotika alle dargestellten Transportwege benutzen. Am häufigsten ist die Diffusion durch die "Lipidporen". Kleine wasserlösliche Moleküle, z.B. Harnstoff, benutzen die Wasserporen. Aktive Transportvorgänge spielen praktisch nur in der Niere (Sekretion in den proximalen Tubulus) und bei der Sekretion in die Galle eine Rolle. Damit ist auch gesagt, dass die Xenobiotika in der Regel eine gewisse Lipophilität aufweisen müssen, um wirksam zu werden. Die Endozytose ist für die Aufnahme grosser Moleküle (z.B. Tetanustoxin, Botulinustoxin) von praktischer Bedeutung, ausserdem bei ganz jungen Kälbern für die Aufnahme von Immunglobulinen aus der Kolostralmilch.

2.3.2 Die Kapillaren

Sobald ein Xenobiotikum die Blutbahn erreicht hat, spielt für die Verteilung die Kapillarstruktur eine Rolle, vor allem für wasserlösliche Moleküle. Die vier wichtigsten Kapillartypen sind auf Abb. 13 dargestellt. Es wird sofort klar, dass auch grosse wasserlösliche Moleküle den Extrazellulärraum in Leber, Milz und Knochenmark erreichen können, während die Kapillaren im ZNS praktisch nur für lipophile Moleküle durchlässig sind. Da jedoch die meisten Pharmaka lipophil sind, spielt für die Verteilung in praxi vor allem die Kapillardichte und die Durchblutung eine Rolle.

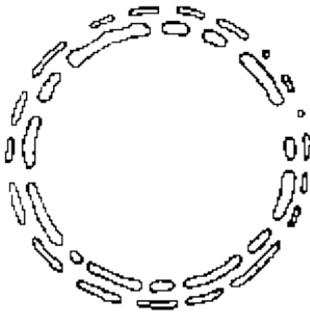
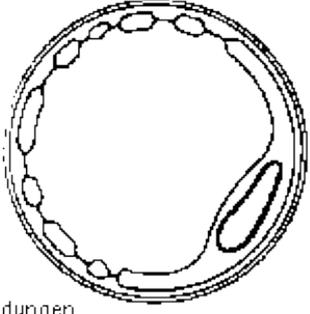
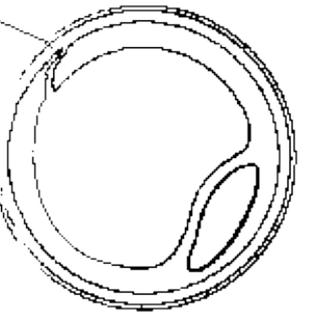
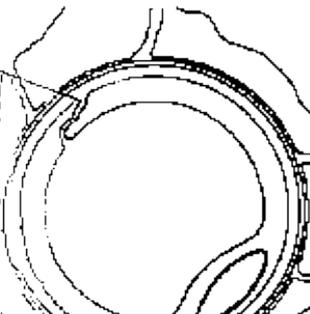
Aufbau	Vorkommen	Durchlässigkeit für hydrophile Moleküle
<p>"diskontinuierlich" Endothel und Basalmembran lückenhaft</p> 	Leber, Milz, rotes Knochenmark	sehr durchlässig
<p>"fenestriert" Das Endothel besitzt durch Membranen verschlossene Öffnungen ("Fenestrations")</p> 	Plexus choroideus, Mukosa des Magen-Darm-Kanals, Niere, Drüsen	gut durchlässig
<p>interzelluläre Verbindungen (Junction)</p> <p>"kontinuierlich" Endothel und Basalmembran lückenlos</p> 	Herz- und Skelettmuskel, glatter Muskel	wenig durchlässig
<p>interzelluläre Verbindung (Junction)</p> <p>"kontinuierlich" mit zusätzlich aufgelagerten Gliazellen</p> 	Gehirn und Rückenmark	nahezu undurchlässig

Abb. 13: Die vier wichtigsten Kapillartypen von Säugetieren und ihre Permeabilität für hydrophile Moleküle

2.3.3 Schranken

Unter Schranken verstehen wir zum Teil recht komplexe Gebilde (z.B. Plazentarschranke). Die Xenobiotika müssen zu ihrer Überwindung meist mehrere Strukturen durchqueren wie Zellverbände, Kapillaren und Interstitium. Solche Schranken werden oft auch als "Membranen" bezeichnet.

Für die Absorption wichtige Schranken:

Unter Absorption fassen wir alle Prozesse zusammen, die bis zum Erreichen der Blut- oder Lymphbahnen ablaufen müssen.

Mundschleimhaut	Lipidmembran. Für nicht ionisierte lipophile Pharmaka gut durchlässig.
Magenwand	Lipidmembran. Vor allem für saure Pharmaka durchlässig. Für stark basische Pharmaka undurchlässig. Sehr schwache, lipophile Basen werden resorbiert. Siehe Ionenfalle (Abb. 11).
Dünndarm	Lipidmembran mit wenig "Poren". Spezielle Transportprozesse von geringer Bedeutung für Pharmaka. Gut durchlässig für lipophile, nicht ionisierte Pharmaka. Geringe Durchlässigkeit für hydrophile Pharmaka. Wenig durchlässig für grössere Moleküle.
Dickdarm und Rektum	Lipidmembran mit wenig "Poren". Gut durchlässig für lipophile, wenig durchlässig für hydrophile Pharmaka.
Schleimhäute (Augen, Nase, Harnblase)	Lipidmembran mit "Poren". Für lipophile Pharmaka gut, für hydrophile Pharmaka beschränkt durchlässig.
Haut	Lipidmembran. Nur für lipophile Pharmaka durchlässig. Langsame Diffusion wegen Wasserarmut und Dicke der Haut.

Für die Verteilung wichtige Schranken:

Unter Verteilung verstehen wir alle Prozesse, die ablaufen, bis im Organismus ein dynamisches Gleichgewicht zwischen den Kompartimenten erreicht ist.

Blut → Liquor, Gehirn	Lipidmembran, nur für lipophile, nicht ionisierte Pharmaka durchlässig.
Liquor → Blut und Gehirn	Lipidmembran mit grossem "Porenanteil". Für lipophile und für hydrophile Pharmaka durchlässig.

Blut → Leber, Milz, Knochenmark Lipidmembran mit sehr grossem "Porenanteil". Für lipophile und für hydrophile Pharmaka durchlässig. Auch grössere Moleküle können passieren.

Leber → Galle Lipidmembran mit grossem "Porenanteil". In die Galle werden vor allem grössere lipophile und hydrophile Moleküle (MG >300) ausgeschieden. Aktiver Transport von Pharmaka möglich.

Für die Ausscheidung wichtige Schranken

Unter Ausscheidung verstehen wir alle Prozesse, die Xenobiotika und ihre Metaboliten aus dem Körper befördern.

Blut → Niere (Glomeruli) Porenmembran. Für Teilchen bis zu einem MG von >15 000 ohne wesentliche Behinderung durchlässig.

Blut → Niere (Tubuli) Aktiver Transport von schwachen Säuren und Basen, proximal.

Tubulus (Niere) → Blut Lipidmembran; nur für lipophile, nicht ionisierte Pharmaka durchlässig.

Blut → Milch Lipidmembran mit "Poren". Gut durchlässig für lipophile, nicht ionisierte Pharmaka. Geringere Durchlässigkeit für hydrophile Pharmaka. Lipophile Pharmaka werden ausserdem im Milchfett angereichert.

Blut → Foetus (Placenta) Lipidmembran mit grossem "Porenanteil". Für lipophile und für hydrophile Pharmaka durchlässig. Für grössere Moleküle (MG >1000) wenig durchlässig.

2.4 Die Speicher

Xenobiotika können im Körper in freier, gelöster Form oder gebunden an die verschiedensten Strukturen (Fette, Eiweisse, Nukleinsäuren, Zahn- und Knochensubstanz) vorkommen. Zwischen gebundener und freier Form besteht ein Gleichgewicht, das dem Massenwirkungsgesetz gehorcht. Da die Bindungsstrukturen unterschiedliche Affinitäten für ein Xenobiotikum haben, entstehen, selbst wenn die Konzentrationen an gelöster Substanz (z.B. bei nicht ionisierten Verbindungen) gleich sind, prägnante Verteilungsmuster (Tabelle 8). Die pharmakodynamische Wirkung ist meist proportional zur freien Konzentration. Der gespeicherte Anteil dient bei unbehinderter Reversibilität als Reservoir (Abb. 14). Handelte es sich bei diesem Beispiel um ein Antibiotikum, wäre es im Gelenkspalt auf Bakterien gleich

wirksam wie im Blut, obschon sich die Gesamtkonzentrationen wie 1:10 verhalten („Proteinfalle“).

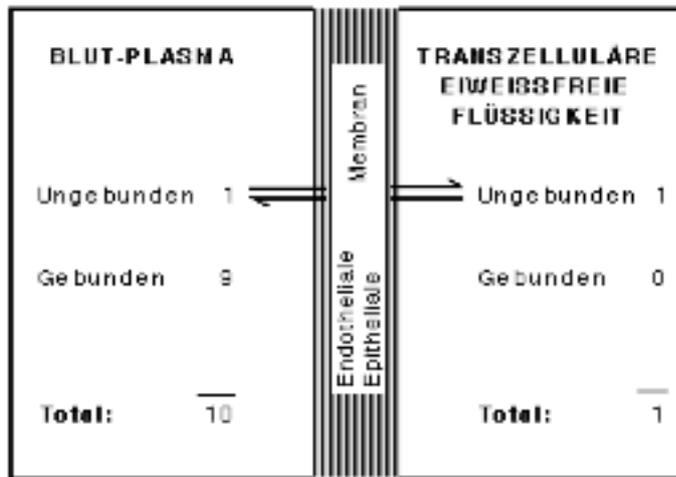


Abb. 14: Proteinfalle: die Verteilung von Xenobiotika zwischen zwei (durch eine Membran getrennte) Flüssigkeitsräumen von unterschiedlichem Eiweissgehalt. Transzellulär sind z.B. der Liquor cerebrospinalis und die Flüssigkeiten der Gelenkspalten. Wirksam ist meist nur der ungebundene Anteil, d.h. ein Medikament wäre in beiden Kompartimenten gleich aktiv.

Die Speicher haben einen wesentlichen Einfluss auf die Pharmakokinetik einer Substanz (siehe Kapitel 3.2). Einige von ihnen sind auch direkt von diagnostischer Bedeutung.

- Zähne und Knochen** Die Knochen sind Speicher für Fluor, Blei, Strontium und Tetrazykline. Die Speicherung von Tetrazyklinen in den Zähnen von Junghunden führt zur Verfärbung.
- Fettgewebe** Das Fettgewebe ist ein guter Speicher für Insektizide (DDT, Aldrin, HCH) sowie für chlorierte Biphenyle.
- Haut und Haare** Sind Speicher für Arsen sowie für einige Antimykotika (Griseofulvin). Im letzteren Fall ist der bevorzugte Speicherort auch gleich der pharmakodynamische Wirkort zur Behandlung von Trichophytien und Epidermophytien, eine grosse Seltenheit.
- Leber und Niere** Viele Xenobiotika reichern sich in Leber und Niere an, sodass diese Gewebe oft zum Nachweis (z.B. Antibiotika) verwendet werden. Dies gilt auch für viele Metalle wie Hg^{2+} , Cd^{2+} , Cu^{2+} usw.

Verteilung von d-Amphetamin und Chinidin in Geweben des Hundes (mg/kg)

Gewebe	d-Amphetamin	Chinidin
Plasma	3.8	3.50
Liquor	3.8	1.05
Leber	39.5	59.50
Lunge	54.0	51.45
Milz	35.5	79.45
Herz	14.5	0.00
Muskel	7.7	10.50
Hirn	30.5	6.65
Nieren	68.0	63.00
Galle	3.5	16.80
Fettgewebe	1.6	0.00
Nebennieren	0.0	77.00

Tabelle 8

Die Tabelle illustriert die unterschiedliche Verteilung zweier leicht basischer Substanzen auf die Gewebe des Hundes. Das Verteilungsmuster einer Substanz ist eine Funktion des Molekulargewichtes, des pK_a , des Verteilungskoeffizienten und hängt auch davon ab, ob in einem Gewebe spezifische Bindungsstellen vorhanden sind oder nicht.

3 Biologische Grundlagen der Pharmakokinetik

3.1 Absorption und Bioverfügbarkeit

3.1.1 Die Absorption

Unter Absorption verstehen wir den Transfer von Xenobiotika vom Ort der Verabreichung bis in die Blut- oder Lymphbahn, d.h. in das sogenannte zentrale Kompartiment. Mit einer intravenösen Injektion wird der Absorptionsschritt umgangen.

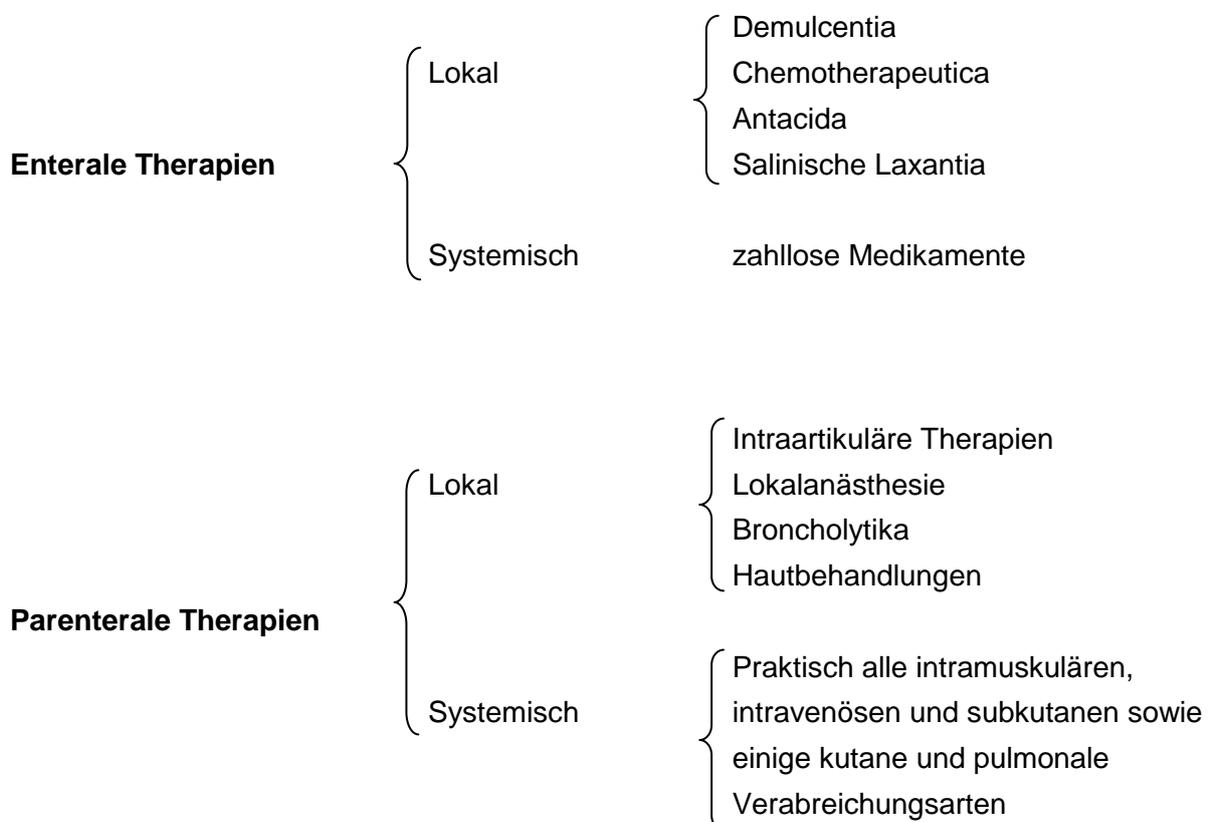
Verabreichungsarten

Wir unterscheiden prinzipiell die enterale von der parenteralen Verabreichungsart. Enteral heisst Verabreichung in den Intestinaltrakt (Mund, Magen, Darm). Parenteral heissen alle anderen Verabreichungsarten.

Lokale und systemische Therapie

Bei der lokalen Therapie erreicht das Pharmakon nur in einem beschränkten Gebiet (Hühnerauge) die minimale Wirkkonzentration, bei der systemischen in weiten Gebieten des Körpers. Parenterale und enterale Therapien können lokal oder systemisch wirken.

Beispiele



Absorption aus dem Gastrointestinaltrakt

Bei peroraler (p.o.) Anwendung kann eine Substanz prinzipiell entlang des ganzen Verdauungstrakts aufgenommen werden. Die einzelnen Abschnitte unterscheiden sich aber wesentlich in ihrer Durchlässigkeit. Der Dünndarm überwiegt quantitativ in den meisten Fällen (Abb. 15).

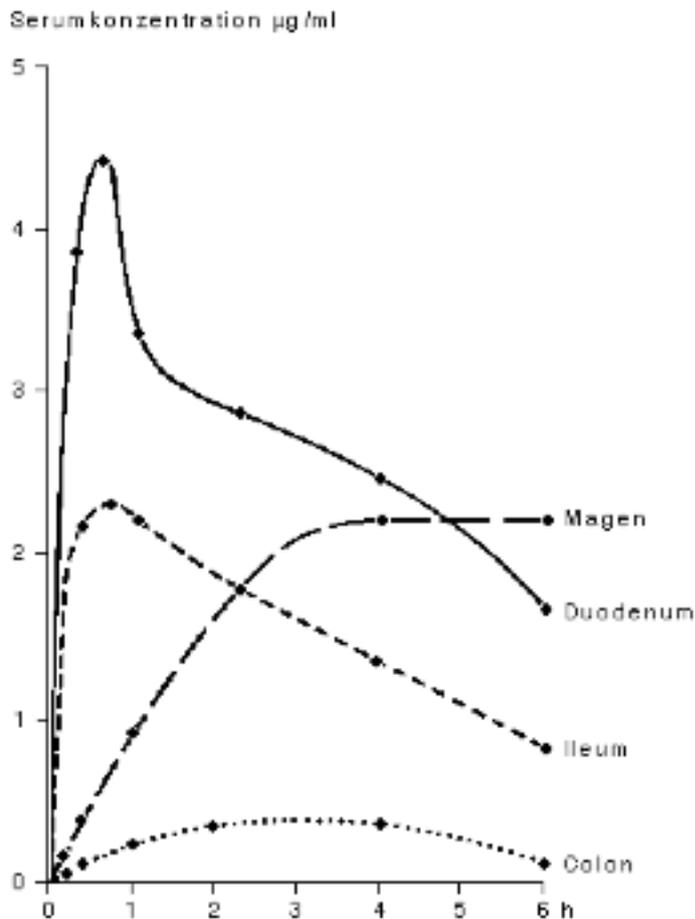


Abb. 15: Die Absorption von Tetracyclin beim Hund als Funktion des Darmabschnittes.

Die Absorptionsrate (Menge pro Zeit) kann ausserordentlich hoch sein. Vergessen wir nicht, dass die aktive Oberfläche des Magendarmkanals 600 mal grösser ist als die Oberfläche eines Zylinders mit gleichem Radius. Die Eigenschaften der einzelnen Abschnitte wurden im Kapitel über die Barrieren schon beschrieben. Fügen wir noch hinzu, dass bei buccaler, sublingualer und rektaler Aufnahme das Pfortadersystem und damit die Leber (first pass effect) umgangen werden (schneller Schwips beim Löffeln von Alkohol). Das Lutschen von Tabletten liegt aber den Tieren nicht und der rektale Weg ist nur in Ausnahmefällen therapeutisch erfolgreich.

Am weitaus häufigsten erfolgt der Transfer durch die Lipidporen; nur bei kleinen wasserlöslichen Molekülen durch die Wasserporen und nur in Ausnahmefällen durch aktive Transporte.

Die Transferraten sind stark von der Species abhängig (Abb. 16).

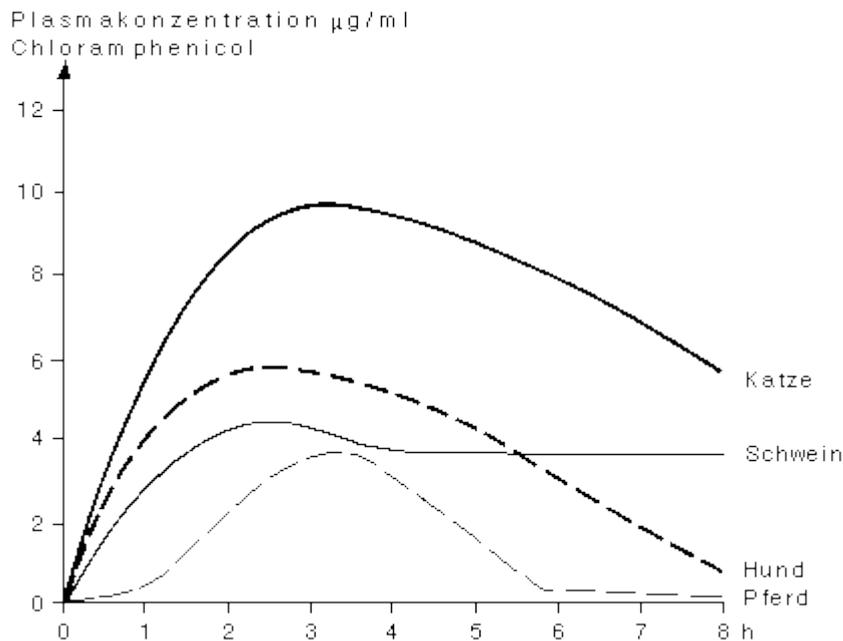


Abb. 16: Die Plasmakonzentration von Chloramphenicol nach p.o. Verabreichung von 22 mg/kg an verschiedene Haustiere. Bei der Ziege konnten keine Werte erhalten werden (Reduktion von Chloramphenicol in den Vormägen).

Die Blutspiegel sind bei diesem Beispiel noch zusätzlich durch Unterschiede in der Eliminationsrate verschieden. Dass bei Wiederkäuern kein Chloramphenicol in der Blutbahn erscheint, ist auf die Reduktion im Vormagen zurückzuführen. Selbst innerhalb der gleichen Tierart können jedoch grosse Unterschiede festgestellt werden. Die Absorption ist nicht nur eine Funktion des Magen-Darm-Abschnittes und des Pharmakons, sondern auch der galenischen Form. Falls Arzneimittel als Tabletten, Suspensionen oder Kapseln verabreicht werden, ist oft die Geschwindigkeit der Freisetzung der aktiven Substanz die für die Absorption bestimmende Grösse. Wesentlich sind auch die Entleerungszeit des Magens und die Transportgeschwindigkeiten im Dün- und Dickdarm (Durchfall). Die Durchblutung spielt jedoch höchstens im Kreislaufschock eine Rolle.

Obschon also die enterale Therapie die einfachste ist, muss man ihre Probleme kennen.

Vergleichende Aspekte

Der Einfachheit halber teilen wir die Patienten in drei Klassen ein:

- Katze, Hund, Schwein, Mensch und verwandte Spezies haben einen konstant sauren Magensaft (pH 1.5-2.0), der Magen entleert sich vollkommen und der obere Dünndarminhalt ist leicht alkalisch. Im Normalfall haben wir also übersichtliche Verhältnisse.
- Pferde und andere Equiden entleeren ihren Magen jedoch nicht vollständig, der pH schwankt zwischen 1.5 und 6.8 und die Produktion von Milchsäure und Speichel verläuft zyklisch. Die Absorption ist also mit zusätzlichen Variablen belastet.

- Die Wiederkäuer (Rind, Schaf, Ziege) besitzen riesige, ständig gefüllte Vormägen, deren pH nur leicht sauer ist. Obschon die Absorptionskapazität (niedere Carbonsäuren z.B.) gross ist, werden Medikamente doch sehr stark verdünnt und oft vor der Absorption durch die Mikroorganismen abgebaut. Für leicht basische Stoffe sind die Vormägen Ionenfallen von hoher Kapazität. Aus diesen Gründen wird die perorale Therapie bei Wiederkäuern nur in ausgewählten Fällen angewendet.

Absorption bei parenteraler Verabreichung

Bei Anwendungsarten, die zur Verletzung von Epithelien führen (intravenös, subcutan, intramuskulär) müssen an die Medikamente hohe zusätzliche Anforderungen gestellt werden (keimfrei, ohne Pyrogene, geeignetes pH, korrekte Osmolarität usw.).

Absorption nach subcutaner oder intramuskulärer Verabreichung

Die Absorption wässriger Lösungen ist vor allem abhängig von der Gewebsdurchblutung. Da zur Verteilung im Körper ein Transfer in die Kapillaren stattfinden muss, spielen wie bei der Absorption im Magen-Darmtrakt die Molekülgrösse, die Ionisationskonstante und der Verteilungskoeffizient eine entscheidende Rolle. Endothelien werden jedoch immer relativ schneller passiert als Epithelien, sodass die Absorptionsraten bei s.c. und i.m. Anwendung meistens viel höher sind als bei entraler Anwendung. Um häufige Injektionen zu vermeiden, werden auch Depotpräparate verwendet (Ölsuspensionen, Tabletten mit kristalliner Substanz usw.). Die Absorption ist dann eine Funktion der Arzneimittelform (Auflösung) und nicht mehr des Gewebes. Leider kommt es bei ungeeigneten Präparaten auch unfreiwillig zu Depotbildungen. So werden z.B. Diazepam, Digoxin und Phenytoin nach i.m. Injektion nur schlecht resorbiert, weil die Löslichkeit der Substanzen im Muskelgewebe sehr schlecht ist. Auch Eisenpräparate (Ferkelanämie) werden häufig schlecht resorbiert.

Perkutane Absorption

Die Güte dermatologischer Präparate ist eng mit der Fähigkeit, die Hautbarriere zu durchdringen, korreliert. Haupthindernis ist das stratum corneum. Die Durchlässigkeit der Haut ist speziesabhängig (Tab. 9). Von grossem Einfluss ist auch der Zustand der Haut (Entzündung) und die Art des Vehikels. Pflanzliche und tierische Fette und Öle (z.B. Lanolin) fördern den Durchtritt viel effektiver als Mineralöle. Beschleunigend wirken auch aprotische Stoffe wie Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid und Dimethylacetamid. In Extremfällen können selbst Hautsalben zu systemischen Effekten führen (vor allem wenn sie abgeleckt werden).

Penetrationsrate eines Organophosphates durch die Haut verschiedener Tierarten

Tierart	Rate ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{min}$)
Schwein	0.3
Hund	2.7
Affe	4.2
Ziege	4.4
Katze	4.4
Meerschweinchen	6.0
Kaninchen	9.3
Ratte	9.3

Tabelle 9

Pulmonale Absorption

Die Lungen eignen sich dank ihrer grossen inneren Oberflächen zur Aufnahme gasförmiger Stoffe (Narkotika) und Aerosole. Letztere werden vor allem zur lokalen Therapie (Bronchitis, Asthma) eingesetzt. Die Dosierung ist jedoch ohne grossen apparativen Aufwand recht schwierig.

Intravenöse Verabreichung

Bei der i.v. Verabreichung wird der Absorptionsschritt umgangen und es kommt direkt zur Verteilung. Die Blutspiegel sind gut berechenbar und die Wirkung tritt manchmal sehr schnell (unter der Nadel) ein. Vorsichtigerweise sollte immer eine kleine Probemenge gegeben werden und der Zeitraum der Injektion sollte etwa der Kreislaufzeit entsprechen. Äusserst gefährlich ist die Injektion von Suspensionen (Verwechslungen). Bei kurzer Halbwertszeit und schmalen therapeutischem Fenster ist die Dauertropfinfusion die beste Methode.

3.1.2 Die Bioverfügbarkeit

Unter Bioverfügbarkeit (biologische Verfügbarkeit, bioavailability) verstehen wir im allgemeinen den Anteil einer Dosis, der die Zirkulation (oder das zentrale Kompartiment) erreicht. Danach ist die biologische Verfügbarkeit bei i.v. Injektion 100%. Sie dient damit als Referenzgrösse. Andere Definitionen beziehen sich noch auf die Aufnahmegeschwindigkeit (rate of uptake) oder auf die Konzentration am Wirkort (Rezeptor). Die Bioverfügbarkeit ist in praxi eine sehr wichtige Grösse und hängt nicht nur von der Substanz an sich, sondern auch stark von der galenischen Form und bei enteraler Verabreichung von der Fütterung ab (Abb. 17). Ihre Berechnung wird im Kapitel 4.1.6. abgehandelt.

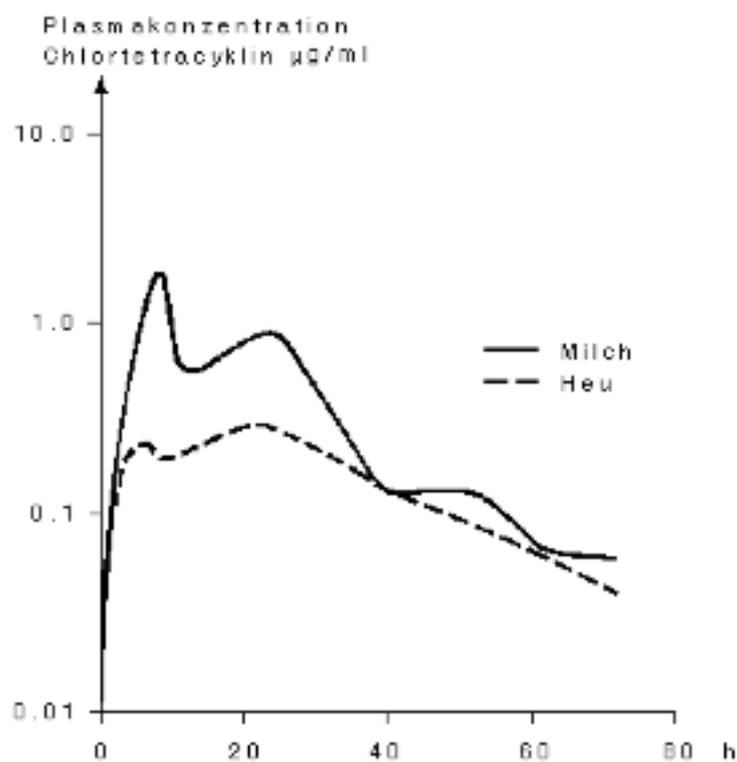


Abb. 17: Plasmakonzentration von Chlortetracyclin bei Kälbern nach p.o. Verabreichung von 22 mg/kg. Deutliche Abhängigkeit vom Futter.

3.2 Die Verteilung

3.2.1 Der Verteilungsprozess

Sobald ein Stoff die Blut- oder Lymphbahn erreicht hat, beginnt der Verteilungsprozess, den man auch als Mischprozess bezeichnen kann. Gleichzeitig setzt aber auch die Elimination (Metabolismus, Ausscheidung) ein. Die Konzentration an irgend einem Messpunkt ist also eine Funktion der zu- und wegführenden Prozesse. Ob sich ein Verteilungsgleichgewicht, d.h. ein konstantes Verhältnis zwischen den zu- und wegführenden Prozessen einstellt, hängt von sehr vielen Faktoren ab. Die Geschwindigkeit des Verteilungsprozesses ist eine Funktion der Organdurchblutung und der Permeabilität der Barrieren für eine Substanz. Das Verteilungsgleichgewicht kann nach wenigen Kreislaufzeiten erreicht werden oder aber überhaupt nie.

3.2.2 Das Verteilungsmuster

Der Verteilungsprozess führt zu einem Verteilungsmuster. Es sagt uns, was, wo und zu welcher Zeit in welcher Konzentration vorliegt (Tab. 8).

Folgende Faktoren sind dafür massgebend:

- Verteilungskoeffizient der Substanz und Fettgehalt der Organe
- Ionisationskonstante der Substanz und pH der Körperflüssigkeiten
- Affinität der Substanz für Speicher und Kapazität der Speicher
- Existenz von impermeablen Barrieren.

3.2.3 Verteilungsgleichgewicht und steady state

Bei einmaliger Gabe wird zwar oft ein Verteilungsgleichgewicht zwischen Blut, Extrazellulär- raum und Parenchymzellen erreicht, die Konzentrationen ändern aber ständig (Abb. 1). Für viele Therapien ist dies ungünstig. Führen wir ein Medikament in regelmässigen Abständen (man nehme 3 x 2 Tabletten) oder kontinuierlich (ab Depot oder Dauertropf) zu, erreichen wir eine Stabilisierung, einen steady state. Dabei sind die Konzentrationen an jedem Messpunkt über die Zeit gesehen konstant oder sie schwanken periodisch um einen Mittelwert. Das heisst aber nicht, dass die Konzentrationen an jedem Messpunkt gleich sind. So können Muttertier und Foetus im steady state ganz verschiedene Konzentrationen eines Arzneimittels aufweisen (siehe Tab. 10).

Verhältnis (cF/cM) der fötalen zur maternalen Plasmakonzentration im steady state (Schaf)

Medikament	cF/cM
Acetylsalicylsäure	0.22
Antipyrin	0.90
Dexamethason	0.67
Dilantin	0.51
Indomethacin	0.28
Lidocain	0.76
Meperidin	0.30
Methadon	0.15
Morphin	0.13
Nitroprussid	0.87
Triamteren	0.17

Tabelle 10

Diese Tabelle illustriert deutlich, dass auch im steady state (Dauertropfinfusion bei der Aue) die Plasmakonzentration beim Foeten völlig verschieden sein kann. Sie beträgt zum Beispiel beim Indomethacin 28% der maternalen. Mögliche Gründe: Echte Placentaschranke, Metabolismus in der Placenta und im Foeten.

3.2.4 Verteilungsräume und Kompartimente

Verteilungsräume, die wir uns plastisch vorstellen können, bezeichnet man etwa als geometrische Verteilungsräume. Dazu gehören die bekannten Flüssigkeitsräume des Körpers (Tab. 11). Rund 2% des Totalwassers können keinem dieser Räume zugeordnet werden (Knochen, Gelenkspalten z.B.).

Geometrische Flüssigkeitsräume des Körpers des Menschen

Raum	Liter	% KGW
Totalwasser	43.5	62.0
Intrazellulär	30.0	42.0
Interstitiell	10.0	14.0
Blutvolumen	5.6	8.0
davon Plasma	3.5	4.4
Extrazellulär =	Interstitiell	+ Plasma

Tabelle 11

Stoffe mit minimaler Gewebsbindung und guter Wasserlöslichkeit eignen sich zur Bestimmung dieser Raumgrößen: Dextranraum (Plasmaraum), Sulfatraum (Extrazellulärraum), Antipyrinraum (Gesamtkörperwasserraum). Xenobiotika werden jedoch wegen ihrer Lipophilie und ihrer Affinität zu Speichern meist in recht grossem Umfang gebunden, d.h. ihre Verteilung ist mit den oben genannten Flüssigkeitsräumen nicht adäquat zu beschreiben. Dies sei an einem Modellbeispiel erörtert. Wir injizieren i.v. einem Hund von 25 kg 1 g einer Substanz, die weder metabolisiert noch ausgeschieden wird, und messen nach 2 Stunden die Blutkonzentration. Wir finden einen Wert von 10 mg/Liter. Nach der Verdünnungsregel hat sich die Substanz rechnerisch in 100 Liter Flüssigkeit verteilt (1000 mg: 10 mg/Liter = 100 Liter). Dies ist etwa viermal mehr als das Hundevolumen! Einen solchen rechnerisch ermittelten Verteilungsraum nennen wir auch virtuellen Verteilungsraum oder Kompartiment. Das Resultat zeigt uns indirekt, dass eine grosse Menge der Substanz im Körper gebunden wurde und wir im Blut nur einen Teilbetrag messen konnten. Die Kenntnis des virtuellen Verteilungsvolumens ist wesentlich zur Berechnung der Arzneimitteldosierung.

3.2.5 Die Funktion des Serumalbumins

Im Serum befinden sich über 40 Eiweisse mit spezifischen Transportfunktionen (Coeruloplasmin, Transcortin, Serumtransferrin usw.). Als Universaltransporter funktioniert für viele Xenobiotika das Serumalbumin. Die Bindung an die Plasmaproteine (Albumin) ist speziesabhängig und wirkstoffabhängig (Tab. 12), doch spielt in der Praxis nur die Kenntnis der Größenordnung eine Rolle. Vor allem Bindungen von >85% können bedeutungsvoll sein. So wird eine ungebundene kleinmolekulare Substanz in der Niere in 5 Stunden zu 50% filtriert, ist die Bindung 99%, dauert dies 21 Tage. Bei hoher Bindung dient das Albumin als Reservoir, vor allem, wenn der gesamte Verteilungsraum klein ist. Falls der Blutverdünner Coumarin (Bindung 98%) durch das Rheumamittel Butazolidin vom Albumin verdrängt wird, verdoppelt sich die wirksame Menge an Coumarin, wenn der gebundene Anteil von 98 auf 96% reduziert wird.

Plasmaproteinbindung von Arzneimitteln bei Säugetieren
im therapeutischen Bereich

Arzneimittel	Bindungsbereich (%)
Digitoxin	83 bis 93
Phenytoin	73 bis 85
Sulfisoxazol	65 bis 86
Amphetamin	20 bis 40
Digoxin	18 bis 36
Morphin	12 bis 20
Codein	7 bis 16

Tabelle 12

3.3 Die Elimination

Wir verstehen darunter sämtliche Prozesse, die die Konzentration der Muttersubstanz und damit auch ihre Gesamtmenge im Körper herabsetzen. Die beiden wichtigsten Eliminationsprozesse sind die Biotransformation (Metabolismus) und die Ausscheidung (Exkretion).

Das Clearance-Konzept

Zur generellen Quantifizierung der Elimination bedient man sich des Clearance-Konzeptes (to clear = klären, reinigen). Betrachtet man nur die Clearance durch die Niere, dann ist

$$\text{Clearance (ml/min}^{-1}\text{)} = \frac{\text{Konz. im Urin} \cdot \text{Urin Flux}}{\text{Plasmakonzentration}} = \frac{\text{Exkretionsrate (mg/min)}}{\text{Plasmakonzentration (mg/ml)}}$$

Der Clearance-Wert gibt an, wieviele ml Plasma pro Minute total von einem Stoff befreit werden. Er ist eine rein rechnerische Grösse. Wird ein Stoff nur durch die Nieren eliminiert, also nicht auch z.B. noch metabolisiert, abgeatmet oder durch die Galle ausgeschieden, entspricht die Nierenclearance der Körperclearance (Cl). Die Körperclearance (alle Prozesse) ergibt sich dabei aus:

$$\overline{Cl}_{i.v.} = \frac{\text{Dosis}}{\text{AUC}} (\text{ml} / \text{min}^{-1})$$

$$\overline{Cl}_{p.o.} = \frac{\text{Dosis} \cdot \text{Bioverfügbarkeit}}{\text{AUC}} (\text{ml} / \text{min}^{-1})$$

AUC = Area under Curve = Konzentrationszeit Integral = die Fläche unter der Konzentrationszeit-Kurve. Clearance und Halbwertszeit ($t_{1/2}$) sind wie folgt verbunden:

$$t_{1/2} = \frac{0.693 \cdot V_d}{\text{Clearance}}$$

$V_d = \text{Verteilungsvolumen}$

In sehr vielen Fällen setzt sich die Körperclearance Cl aus einem renalen und einem hepatischen Anteil zusammen:

$$\overline{Cl} = Cl_{\text{renal}} (\text{Ausscheidung in Urin}) + Cl_{\text{hepatisch}} (\text{Metabolismus} + \text{Ausscheidung in Galle})$$

3.3.1 Elimination durch Biotransformation

Allgemeines: Pharmaka stellen zahlenmässig nur eine kleine Gruppe von organischen Verbindungen im Vergleich zu der grossen Anzahl körperfremder Substanzen (Xenobiotika) dar, denen der Organismus täglich ausgesetzt ist. Xenobiotika können aufgrund ihrer chemischen Struktur meist nicht in die normalen Stoffwechselwege eingeschleust werden und müssen daher über spezielle Mechanismen eliminiert werden. Bei Xenobiotika lassen sich prinzipiell zwei Extremfälle unterscheiden: Eine Substanz ist gut wasserlöslich und kann leicht durch die Nieren ausgeschieden werden. Im anderen Falle ist die Substanz völlig wasserunlöslich (lipophil) und kann erst nach chemischer Transformation (Biotransformation) eliminiert werden. Biotransformation ist essentiell für das Überleben sämtlicher Organismen, unabhängig von ihrer Stellung in der Evolution. Es ist deshalb nicht allzu erstaunlich, dass das Prinzip der Biotransformationsmechanismen in der Phylogenese der Arten beibehalten wurde.

Biotransformation = die enzymkatalysierte Modifikation von Xenobiotika. Die Biotransformation beeinflusst die pharmakologischen und toxikologischen Eigenschaften eines Arzneimittels.

Einfluss der Biotransformation auf die pharmakologischen Eigenschaften eines Arzneimittels:

- Bildung eines pharmakologisch inaktiven Metaboliten. Phenobarbital zum Beispiel wird durch Hydroxylierung zu p-Hydroxyphenobarbital.
- Bildung eines pharmakologisch wirksameren Metaboliten. Parathion zum Beispiel wird zu Paraoxon.
- Bildung eines pharmakologisch gleich wirksamen Metaboliten. Phenacetin zum Beispiel wird metabolisiert zu Acetaminophen.

Einfluss der Biotransformation auf die toxikologischen Eigenschaften eines Arzneimittels:

- Bildung von leicht eliminierbaren Metaboliten (Entgiftung). Zum Beispiel: Phenobarbital → p-Hydroxyphenobarbital. p-Hydroxyphenobarbital wird nach Konjugation mit Glukuronsäure leicht durch die Nieren ausgeschieden. **N.B.:** Die Entgiftung kommt bei diesem Beispiel auf zwei Artenzustände: Durch Inaktivierung und durch beschleunigte Elimination.
- Bildung von reaktiven (toxischen) Metaboliten. Zum Beispiel: Chloroform → Phosgen (hepatotoxisch); allgemein: Aktivierung von Umweltgiften (Prokarzinogenen) zu karzinogenen Metaboliten (z.B.: Benzo(a)pyren). Diesem Prozess sagt man auch "Giftung".

Das Biotransformationssystem

Die Cytochrom P450 Enzyme: Die wichtigste Komponente des Biotransformationssystems besteht aus einer Gruppe von Hämproteinenzymen, welche kollektiv als Cytochrom P450 bezeichnet werden. Der Begriff Cytochrom P450 leitet sich davon ab, dass diese Enzyme zur Erfüllung ihrer Aufgaben als Teil eines Elektronentransportsystems ("Cytochrom") funktionieren und dass sie in reduzierter Form beim spezifischen spektralen Nachweis ein Absorptionsmaximum (P steht für englisch "peak") bei 450 nm aufweisen.

Man kennt heute etwa 50 verschiedene Cytochrom P450 Enzyme. Die Substratspezifität der P450 Enzyme ist gering, d.h. das gleiche Enzyme kann chemisch verschiedene Substrate (Xenobiotika) modifizieren. Die P450 Enzyme sind keine Spezialisten, sie sind Alleskönner.

Ein weiteres Charakteristikum dieser Enzyme ist, dass ihre V_{max} sehr klein ist. Zur Aufrechterhaltung einer hohen katalytischen Leistung müssen deshalb grosse Mengen von Enzym vorliegen (die Leber eines Menschen weist etwa 1 g P450 Enzyme auf). Überdies kann die Biotransformationskapazität innert Stunden gesteigert werden durch Vermehrung der Enzymkonzentration (Enzyminduktion → Toleranz, Arzneimittelinteraktionen).

Der Prozess der Enzyminduktion wird von hormonellen, nutritiven, pharmakologischen und anderen Faktoren beeinflusst, die man zur Zeit noch schlecht versteht. Es ist aber sicher, dass diese Einflüsse die Ursache der grossen interindividuellen Unterschiede im Arzneimittelabbau (unterschiedliche Arzneimittelverträglichkeit beim Menschen) erklären.

Hilfskomponenten des Cytochrom P450-Systems

NADPH-Cytochrom-P450-Reduktase (ein Flavoproteinenzym)

Phospholipide der Membran

NADH-Cytochrom-b5-Reduktase und Cytochrom b5.

Die Konjugationsenzyme

UDP-Glukuronyltransferasen (im ER von parenchymalen Zellen)

Sulfokinassen (im Zytoplasma parenchymaler Zellen)

N-Azetylasen (in nicht parenchymalen Zellen).

Funktionsweise des Biotransformationssystem

Das Cytochrom P450 System liegt mit seinen Hilfskomponenten eingebettet in der Membran des endoplasmatischen Retikulums (Abb. 18).

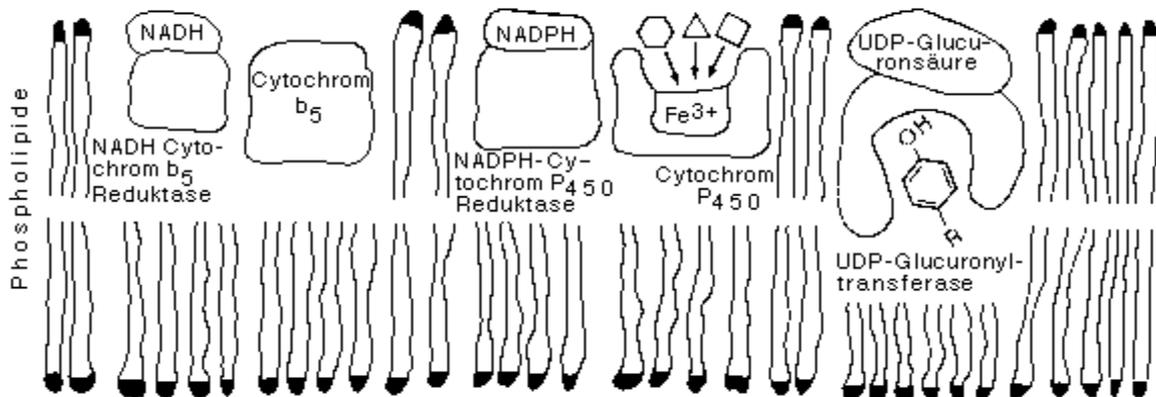


Abb. 18: Stark abstrahierte Darstellung der Membran des endoplasmatischen Retikulums mit ihren metabolischen Funktionen.

Alle kernhaltigen Zellen des Körpers enthalten dieses System in mehr oder weniger differenzierter Form. Am besten ausgebildet ist es in den Leberparenchymzellen, den Mukosazellen des Dünndarmepithels und den Clarazellen der Lunge (Clarazellen sind spezielle, die Lungenbronchioli auskleidende Zellen mit biotransformatorischer Aktivität.). Auf Organniveau weist die Leber die höchste Biotransformationskapazität auf. Die Mukosazellen des Dünndarms haben aber ebenfalls eine wichtige Schutzfunktion (Biotransformation oral zugeführter Xenobiotika).

Das Biotransformationssystem katalysiert die verschiedensten Reaktionen (Oxidationen, Reduktionen, Hydrolysen), welche auch als Typ I Reaktionen bezeichnet werden. Die dabei entstehenden Metaboliten werden dann oft weiter modifiziert in Konjugationsreaktionen (Typ II Reaktionen), wie z.B. Glukuronidierung, Azetylierung, Sulfatierung, Aminoacylierung etc.

Als Beispiel für eine Oxidationsreaktion sei der katalytische Zyklus des Cytochrom P450 angeführt (Abb. 19). Beispiele für andere Reaktionen sind auf Abb. 20 angeführt.

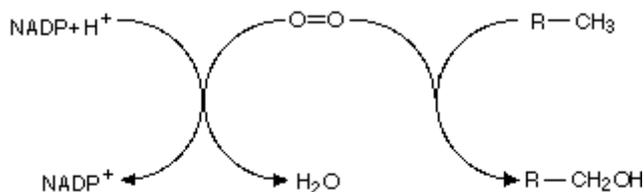
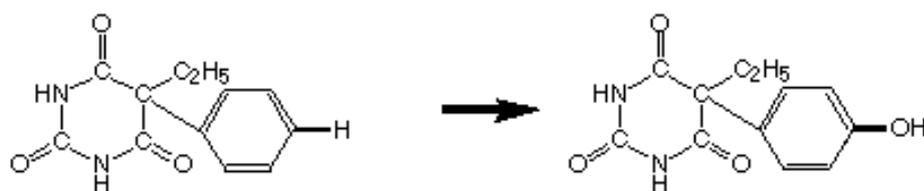
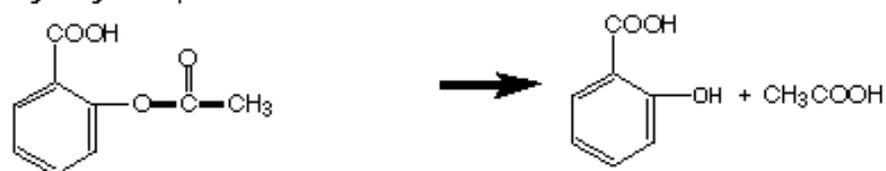
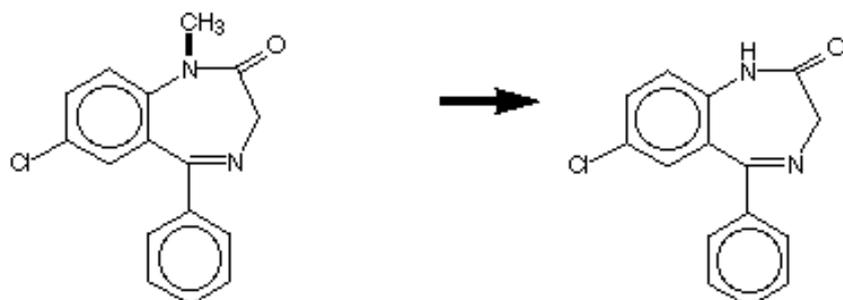


Abb. 19: Schematische Darstellung der Reaktion mischfunktioneller Oxydasen.

Oxidation: Phenobarbital**Reduktion:** Chloramphenicol**Hydrolyse:** Aspirin**Demethylierung:** Diazepam**Desulfurierung:** Parathion**Abb. 20:** Einige Beispiele von Typ I-Reaktionen der Biotransformation.

Ontogenese des Biotransformationssystems

Die Fähigkeit, Xenobiotika zu biotransformieren, ist beim Tier (im Gegensatz zum Menschen) während der Fetogenese sehr wenig ausgebildet. Erst in der neonatalen Phase werden die Biotransformationsenzyme exprimiert ("Neonatal Imprinting"). Dieser Sachverhalt ist bei der Dosierung von Pharmaka für Jungtiere zu berücksichtigen.

Einige Spezies (siehe die Kurven auf der Abb. 21) durchlaufen eine Entwicklungsphase, in der einige Biotransformationsaktivitäten sogar über dem adulten Niveau liegen. Im hohen Alter nimmt bei allen bisher untersuchten Spezies die Biotransformationsaktivität ab.

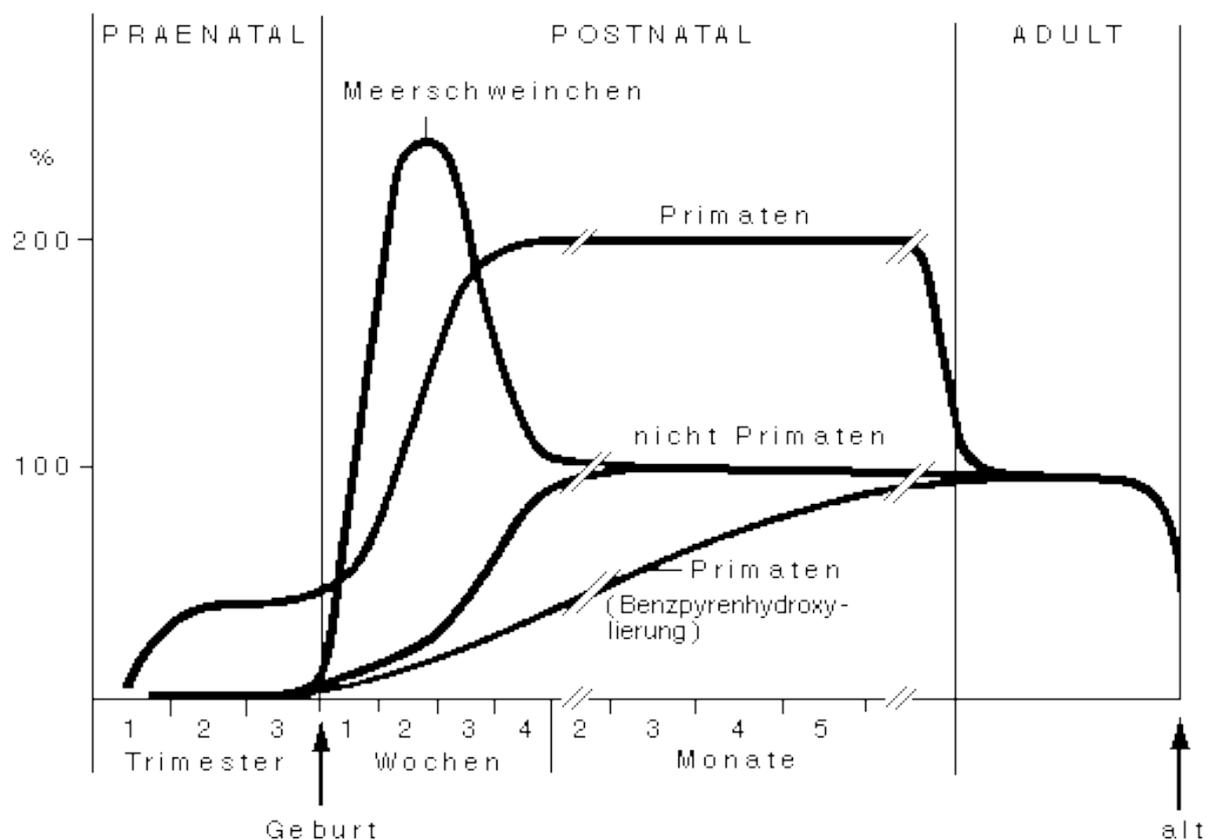


Abb. 21: Die ontogenetische Entwicklung der hepatischen Oxydationsreaktionen (Aktivität in % der adulten Werte).

Speziesunterschiede bei Phase II Reaktionen (Konjugationen) sind auf Tabelle 13 dargestellt.

Speziesspezifität defizienter Konjugationsreaktionen

Spezies	Defiziente Reaktionen
Katze, Löwe, Luchs	Glukuronidierung (z.B. Chloramphenicol) generell: Carnivoren < Omnivoren < Herbivoren
Schwein	Sulfatierung (Acetaminophen, Morphine)
Hund	N-Azetylierung von aromatischen Aminen und Hydrazinen (z.B. Sulfonamide)
Säuger (ausser Primaten)	N'-Glukuronidierung von Sulfadimethoxin
Meerschweinchen	N-Azetylierung von S-substituierten Cysteinen (entstehen bei der Glutathion-Konjugation)

Tabelle 13

3.3.2 Elimination durch Ausscheidung

Unter Ausscheidung verstehen wir alle Prozesse, die Xenobiotika und ihre Metaboliten in die Aussenwelt befördern. Ausscheidungsorgane sind Nieren, Leber (Galle), Lungen, Haut und Speichel. Die Niere ist in rund 90% das Ausscheidungsorgan für ein Xenobiotikum.

Die Ausscheidung durch die Nieren: Die im Urin erscheinende Stoffmenge ist die Resultante aus drei Hauptprozessen: Filtration, Sekretion und Rückresorption (Abb. 22).

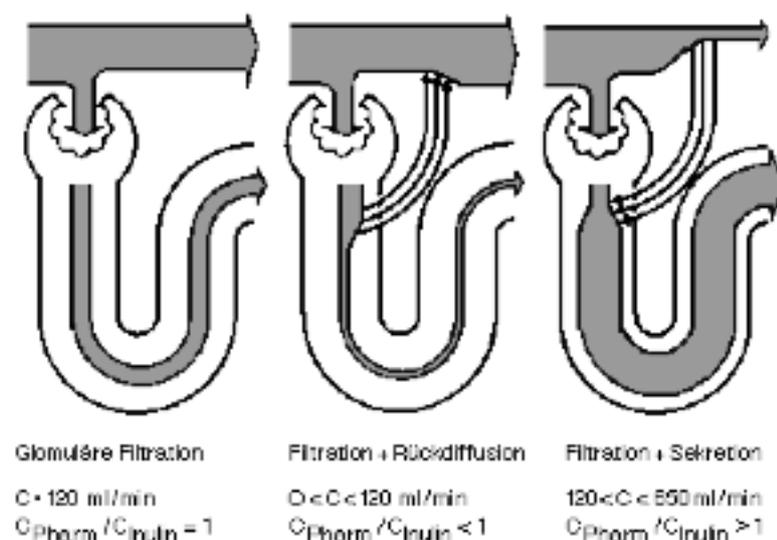


Abb. 22:

Die Basismechanismen der Ausscheidung und Rückresorption von Xenobiotika in der Niere.

Die Filtration

Vom Herzminutenvolumen sind in Ruhe 20-25% für die Niere bestimmt. Die Menge des filtrierten Primärharnes entspricht dem Hundertfachen des Endharnvolumens. Ungehindert filtriert werden frei gelöste Stoffe mit einem Molekulargewicht bis ca. 15000. Die Filtrationsgrenze liegt bei einem MG von ca. 70000. Dazwischen ist die Filtration zunehmend behindert. An Albumin gebundene Stoffe werden nicht filtriert. Die Halbwertszeit eines nicht an Albumin gebundenen Stoffes beträgt bei reiner Filtration und ohne Rückresorption ca. 5 h, bei einer 99%-Bindung an Albumin 21 Tage!

Die Sekretion

Im proximalen Tubulus bestehen getrennte Sekretionsmechanismen für schwache Säuren und schwache Basen. Es sind carrierabhängige, ATP verbrauchende Transporte, die auch gegen Konzentrationsgradienten (uphill) möglich sind und eine Sättigungskinetik aufweisen. Einige Xenobiotika mit renaler Sekretion sind auf Tabelle 14 zusammengestellt. Zwischen verschiedenen Stoffen, die auf dem gleichen Weg (Säureweg oder Basenweg) sezerniert werden, besteht eine Interferenz.

Arzneimittel, die im proximalen Nierentubulus aktiv mittels Carrier in den Urin ausgeschieden werden	
Säuren	Basen
Penicillin G	Procainamid
Phenylbutazon	Mecamylamin
Probenecid	Dopamin
Salicylsäure	Chinin
Sulfisoxazol	Quaternäre Ammoniumverbindungen (z.B. Teträthylammonium)
Chlorothiazid	N-Methylnicotinamid
Furosemid	Trimethoprim
Para-aminohippurat	
Glucuronsäure-Konjugate	
Äthersulfate	

Tabelle 14

Die Rückresorption

Die Rückresorption aus dem Tubulus gehorcht den Gesetzen des Transportes von Xenobiotika durch Zellmembranen. Der passive Durchtritt (downhill) ist nur lipophilen Molekülen mit einem MG von < 1000 möglich. Da viele Xenobiotika schwache Säuren oder Basen sind, hängt die Rückresorption entscheidend von der Ionisationskonstante (pK_a) und dem pH des Urins ab. Die normalen pH-Werte betragen für Carnivora 5.5-7, für Herbivora 7-8 und für Omnivora 5-7.5, je nach der Nahrung. Schwache Basen werden aus basischem Urin leichter rückresorbiert, schwache Säuren aus saurem Urin. Die Abhängigkeit der

Ausscheidung von Barbituraten vom pH-Wert des Urins ist auf Abbildung 23 dargestellt. Der Urin kann mit Tris-Puffer oder NaHCO_3 alkalisiert, mit NH_4Cl azidifiziert werden.

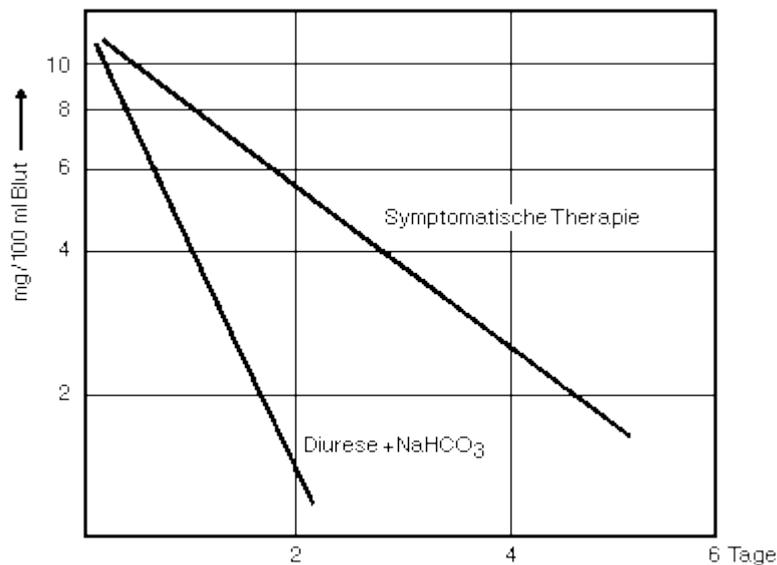


Abb. 23: Die Ausscheidung von Barbituraten im Vergiftungsfall bei symptomatischer Therapie und bei Diurese und Alkalisierung des Harnes.

Die Ausscheidung in die Galle

Die Ausscheidung in die Galle dient vor allem der Clearance von höhermolekularen polaren Verbindungen (Tabelle 15). Ein geringer Teil der Substanzen wird durch passive Diffusion, der grösste Teil durch aktive Transporte in die Gallenwege befördert. Der Gallenfluss beträgt bei den Haussäugetieren zwischen 12 (Hund) und 21 (Pferd) ml/kg/Tag und ist damit um vieles kleiner als die Nierenfiltrationsrate.

Generell gelten für die Sekretion in die Galle folgende Regeln:

- Bei einem MG < 300 erfolgt selten eine Ausscheidung in die Galle und es sind keine Speziesvariationen bekannt.
- Bei einem MG > 300 < 500 gibt es starke Speziesunterschiede:
 - gute Ausscheider sind Ratte, Hund und Huhn
 - mittelmittlere Ausscheider sind Katze und Schaf
 - schlechte Ausscheider sind Kaninchen und Primaten.
- Bei einem MG > 500 ist die Gallensekretion eine wichtige Ausscheidungsmöglichkeit für polare Stoffe bei allen Säugetieren; Testsubstanz ist Bromsulphalein.

Da die Sekretion in die Galle ein aktiver Prozess ist, können Konzentrationsquotienten (Galle/ Plasma) von 50 bis 500 beobachtet werden. Weil die Stoffe polar sind, erfolgt keine (!) Rückresorption. Die Stoffe werden entweder mit den Fäces ausgeschieden oder nach enzymatischer Spaltung zum Teil wieder rückresorbiert (Enterohepatischer Kreislauf).

Stoffe, die vornehmlich biliär ausgeschieden werden	
Anionen	MG
Bilirubin-diglucuronid	937
Thyroxin-glucuronid	953
Pregnandiol-glucuronid	497
Stilboestrol-glucuronid	445
Morphin-glucuronid	461
Bromsulphthaleinglutathion-Derivate	1'020
Röntgenkontrastmittel für die Cholezystographie	
Kationen	
Tubocurarinchlorid	625
Tetracycline	> 444
Streptomycin	581
Nichtelektrolyte	
Digitoxinmetaboliten	
Scillaren A	693
Lanatosid A	696

Tabelle 15

Die Ausscheidung durch die Lunge

Für Gasnarkotika ist die Lunge das wichtigste Ausscheidungsorgan. Die grossen inneren Oberflächen gestatten einen raschen Austausch mit der Atemluft durch Diffusion. Daher sind Inhalationsnarkosen gut steuerbar.

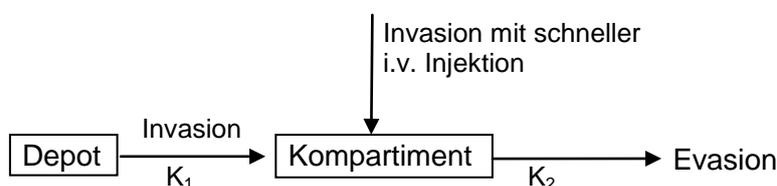
Die Ausscheidung in den Speichel

Der pH des Speichels ist speziesabhängig. Ruminantia 8-8.4, Pferde 7.3-7.6, Carnivora ca. 7, Mensch 6.5-7.2. Damit spielt wiederum die Ionenfalle eine entscheidende Rolle für die Sekretion von schwachen Säuren und Basen (Tab. 7).

4 Mathematisch-physikalische Aspekte der Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik beschäftigt sich nicht nur mit den biologischen Prozessen (Absorption, Verteilung und Elimination), die für einen bestimmten Konzentrationsverlauf eines Xenobiotikums verantwortlich sind. Sie versucht auch mit Hilfe einfacher Modellvorstellungen das Geschehen quantitativ zu erfassen und einer mathematischen Berechnung zugänglich zu machen.

4.1 Das 1-Kompartiment-System



Das einfachste Grundmodell fasst den Körper als einheitlichen Raum (Kompartiment) auf, indem nach Zufuhr eines Xenobiotikums in kurzer Zeit (2 - 3 Kreislaufzeiten) ein Verteilungsgleichgewicht entsteht. Unter Invasion verstehen wir, falls die Zufuhr dauernd aus einem Depot erfolgt (z.B. nach peroraler, intramuskulärer oder subkutaner Anwendung), die Absorption und die Verteilung. Bei schneller i.v. Injektion (Bolus-Injektion, Bolus = Bissen, Brocken) entfällt die Absorption. Unter Evasion verstehen wir den Prozess der Elimination (Metabolismus und Ausscheidung).

4.1.1 Der pharmakokinetische Grundversuch

Wenn immer möglich prüft man das pharmakokinetische Verhalten eines Xenobiotikums in einem Grundversuch, d.h. man injiziert die Substanz sehr schnell i.v. und verfolgt den Konzentrationsverlauf in Blut oder Serum.

Die Evasion 1^{ter} Ordnung

In fast allen Fällen (die klinisch wichtigen Ausnahmen lassen sich an einer Hand abzählen) fällt die Konzentration exponentiell ab (Abb. 24a). Im halblogarithmischen Raster (Abszisse: Zeit linear; Ordinate: log Konzentration) erhält man deshalb eine Gerade (Abb. 24b). Dieser Sachverhalt lässt sich wie folgt formulieren:

$$-\frac{dc}{dt} = c \cdot K_2$$

d.h. die Abnahme der Konzentration pro Zeit ist proportional der vorhandenen Konzentration multipliziert mit der Eliminationskonstanten, die die Neigung der Geraden bestimmt (Abb. 24b).

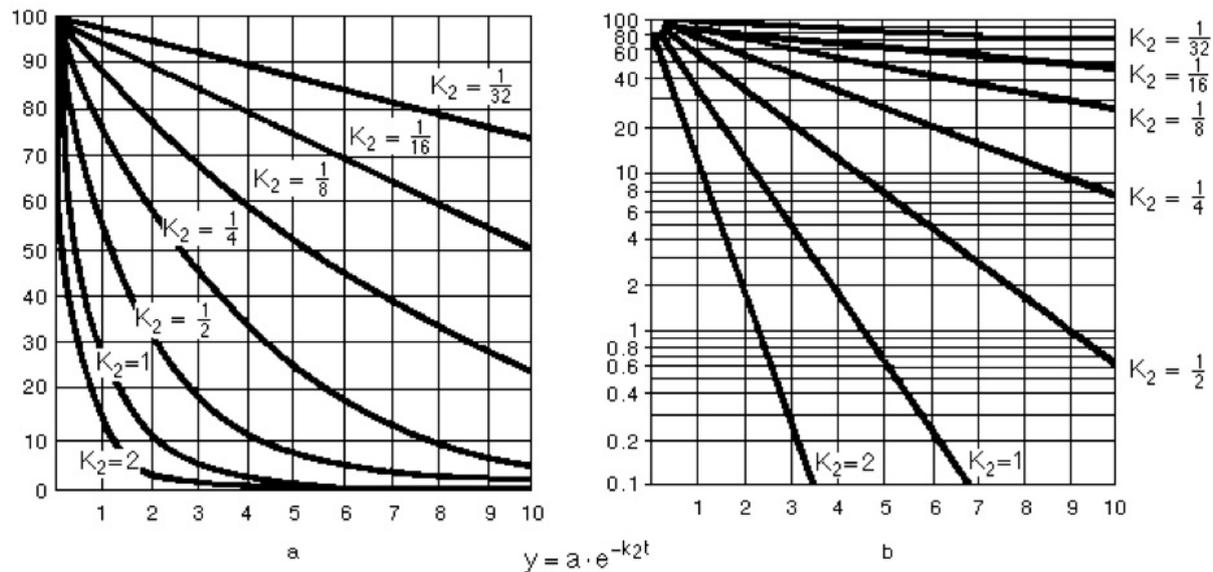


Abb. 24: Die Elimination 1^{ter} Ordnung. Darstellung der gleichen Werte im linearen und im halblogarithmischen Raster.

Diese Art der Elimination ist eine Reaktion 1^{ter} Ordnung. Dies bedeutet, dass die biologischen Prozesse der Elimination keine Sättigungskinetik aufweisen. Die metabolisierenden Enzyme (z.B. in der Leber) und die Transportsysteme (in der Leber und der Niere) arbeiten somit im Normalfall weit unter ihrer maximalen Kapazität. Diese "Arbeitsreserve" gestattet eine schnelle Anpassung an sich ändernde Anforderungen. Die Integration der Differentialgleichung führt zu:

$$c_t = c_o e^{-K_2 t}$$

Der pharmakokinetische Grundversuch liefert uns zwei wichtige Größen: Die biologische Halbwertszeit $t_{1/2}$ und das Verteilungsvolumen V_D .

Die biologische Halbwertszeit $t_{1/2}$: Die biologische Halbwertszeit gibt an, welche Zeit verstreichen muss, bis eine bestimmte Konzentration (und damit auch Menge im Körper) eines Xenobiotikums auf die Hälfte abgefallen ist, d.h. wir suchen $\frac{c_o}{2}$. Dies ergibt folgende Beziehung:

$$\frac{c_o}{2} = c_o \cdot e^{-K_2 t_{1/2}}$$

$$\frac{1}{2} = e^{-K_2 t_{1/2}}$$

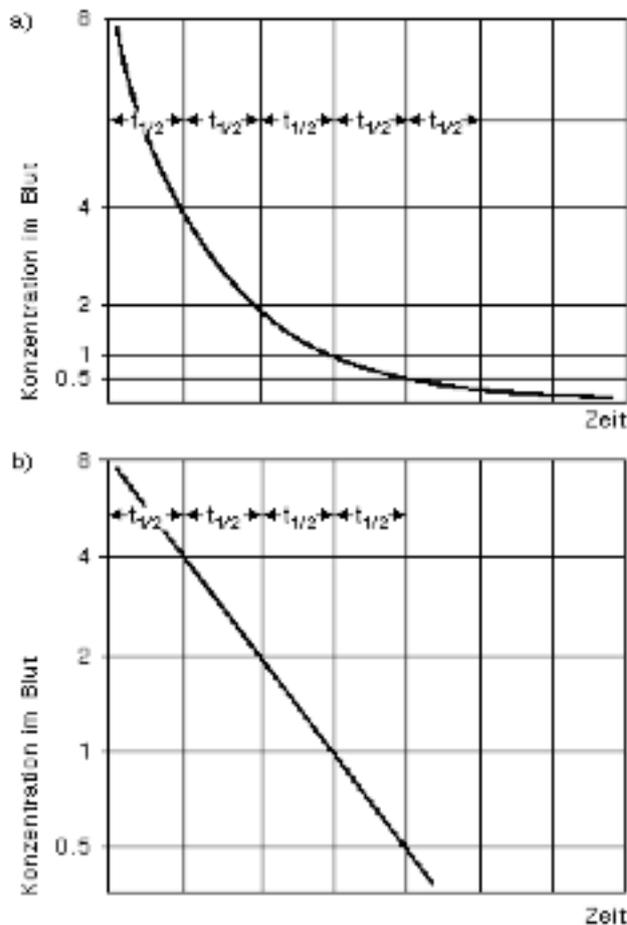
$$\ln \frac{1}{2} = -K_2 t_{1/2}$$

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{K_2} (\ln 2 = 0.693)$$

Die Halbwertszeit ist also umgekehrt proportional zur Eliminationskonstanten. In der Praxis lässt sich die Halbwertszeit sehr leicht aus der Eliminationskurve berechnen (Abb. 25).

Abb. 25: Die Halbwertszeit ($t_{1/2}$), dargestellt an einer Elimination 1^{ter} Ordnung.

- a) Linearer Raster
- b) Halblogarithmischer Raster



Graphisch, indem man zu einer bestimmten Konzentration c_1 die Zeit t_1 heraussucht und dann die Zeit t_2 , die $\frac{1}{2} \times c_1$ entspricht, bestimmt:

$$t_{1/2} = t_2 - t_1$$

Zur Berechnung kann auch K_2 herangezogen werden:

$$K_2 = \frac{\ln c_1 - \ln c_2}{t_2 - t_1}$$

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{K_2}$$

Die Halbwertszeit ist eine biologische Stoffwechsel-Standardgrösse und eine wertvolle Hilfe für die Praxis. Was sagt sie uns denn?

- **Kumulationsrisiko**

Je grösser die $t_{1/2}$, desto grösser ist das Risiko, dass bei mehrmaliger Gabe höhere Blutspiegel als bei einmaliger Gabe entstehen. Das Risiko lässt sich über einen "Risikofaktor" abschätzen (siehe später).

$$\varepsilon = \frac{\tau}{t_{1/2}} \quad \tau = \text{Dosisintervall}$$

- **Dauer der Wirkung nach einmaliger Gabe**

Man kann leicht ausrechnen, wann die minimale Wirkkonzentration unterschritten wird.

- **Initialdosis / Erhaltungsdosis**

Bei langer Halbwertszeit kann es viele Tage dauern, bis ein steady state (konstanter Blutspiegel) erreicht wird. Soll sehr schnell ein wirksamer Blutspiegel erreicht werden, muss eine Initialdosis gegeben werden.

- **Abschätzen der Ausnüchterungszeit**

Auch nach dem Abklingen der erwünschten Wirkung können noch sehr lange in mehrfacher Hinsicht beachtenswerte Mengen eines Xenobiotikums im Körper vorliegen. Dies ist von Bedeutung für die Absetzfristen (Rückstände in Lebensmitteln tierischer Herkunft) und für die Beurteilung von Interferenzen mit anderen Xenobiotika (z.B. Barbiturate und Alkohol).

Das Verteilungsvolumen V_D

Extrapolieren wir die Eliminationskurve auf t_0 , erhalten wir c_0 , d.h. jene Konzentration, die vorhanden wäre, wenn nur die Verteilung aber keine Elimination stattgefunden hätte. Dividieren wir die gegebene Gesamtdosis durch c_0 , erhalten wir V_D :

$$V_D = \frac{i.v.Dosis}{c_0}$$

V_D hat in dieser Gleichung die Dimension eines Volumens. Dieses Volumen hat aber keine physiologische Bedeutung im Sinne eines anatomisch abgrenzbaren Raumes; es ist "virtuell" und eine Proportionalitätskonstante, die eine gemessene Konzentration (c_0) zur

Arzneimittelmenge (Dosis) in Beziehung setzt. Falls ein Xenobiotikum sehr stark an Gewebsstrukturen gebunden wird, und somit c_0 einen kleinen Wert annimmt, kann V_D grösser werden als das gesamte Körpervolumen. Das V_D für eine Substanz ist jedoch für ein Individuum eine sehr konstante Grösse und Änderungen deuten auf Störungen hin (Ödeme, Eiweissverlust usw.). Fraktionen des V_D nennen wir Kompartimente.

Die Evasion 0^{ter} Ordnung

In sehr seltenen Fällen (berühmtestes Beispiel ist die Ethanolausscheidung beim Menschen), beobachtet man einen anderen Ausscheidungsmodus: Pro Zeiteinheit ändert sich die Konzentration immer um den gleichen Betrag, d.h. der Abbau ist in Bezug auf die Konzentration invariant und nicht wie bei der Reaktion 1^{ter} Ordnung zu dieser proportional. Dies ergibt auch ohne halblogarithmische Darstellung einen linearen Abfall (Abb. 26).

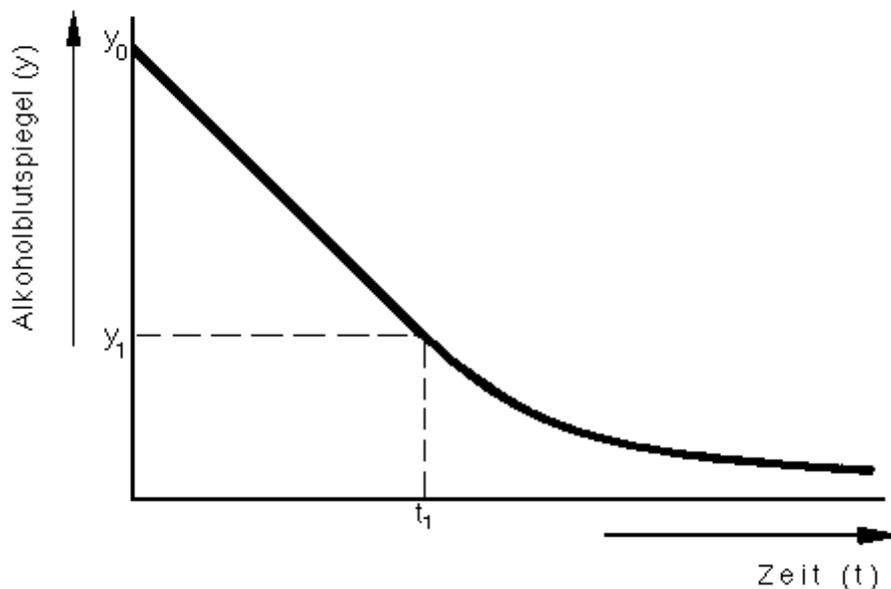


Abb. 26: Die Elimination 0^{ter} Ordnung am Beispiel der Alkoholevasion beim Menschen. Darstellung im linearen Raster! Bei sehr niederen Blutspiegeln erfolgt eine Elimination 1^{ter} Ordnung.

Kennt man die Eliminationsrate, so lässt sich deshalb sehr leicht von einem gemessenen Wert extrapolieren, z.B. auf die Konzentration im Blut zur Zeit eines Unfalls. Mathematisch lässt sich der Sachverhalt so formulieren:

$$\frac{dc}{dt} = \text{konstant} \quad c_t = c_0 - \text{Konstante} \cdot t$$

Diese Konstante darf nicht mit der Eliminationskonstante K_2 der exponentiellen Elimination verwechselt werden. Sie hat, z.B. im Falle der Äthanolausscheidung, die Dimension 0.15‰ pro Stunde, also die Dimension Konzentration (oder Menge im Körper) pro Zeit. K_2 hat Dimension t⁻¹!!!

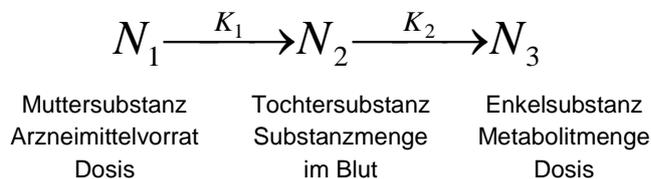
4.1.2 Die Bateman-Funktion

Bei allen nicht intravasalen Verabreichungsformen erfolgt die Aufnahme ins Blut aus einem Depot, das sich z.B. im Magen-Darm-Trakt, im Muskel oder unter der Haut befindet. Die Erfahrung hat gezeigt, dass diese Aufnahme meist ebenfalls eine Reaktion 1^{ter} Ordnung ist, d.h. die ins Blut eintretende Menge pro Zeit ist proportional zu der noch im Depot vorhandenen Menge. Eine Ausnahme machen nur jene Arzneimittelformen, aus denen die Inhaltsstoffe dank spezieller Herstellungsverfahren mit konstanter Rate abgegeben werden, und die damit eine Dauertropfinfusion annähernd imitieren. Siehe dazu Kapitel 4.1.3.

Da beim Eintritt in die Blutbahn sofort der Evasionsprozess beginnt, ist der resultierende Blutspiegel die Resultante zweier gegenläufiger Prozesse, einer Invasion 1^{ter} Ordnung und einer Evasion 1^{ter} Ordnung. In der Abbildung 27 sind die Einzelprozesse und die Resultante schematisch dargestellt. Im Jahre 1910 hat Bateman die nach ihm benannte Funktion entdeckt, welche beim radioaktiven Zerfall von N_1 -Atomen des Mutterelementes mit der Zerfallskonstante K_1 die Anzahl N_2 der Atome des Tochterelementes zur Zeit t angibt, wenn diese mit der Zerfallskonstanten K_2 in eine Anzahl N_3 des Enkelelementes übergeht.

$$N_2 = N_1 \frac{K_1}{K_2 - K_1} (e^{-K_1 t} - e^{-K_2 t})$$

Da der radioaktive Zerfall ebenfalls eine Reaktion 1^{ter} Ordnung ist, ist die Analogie zu unserem Modell leicht einzusehen.



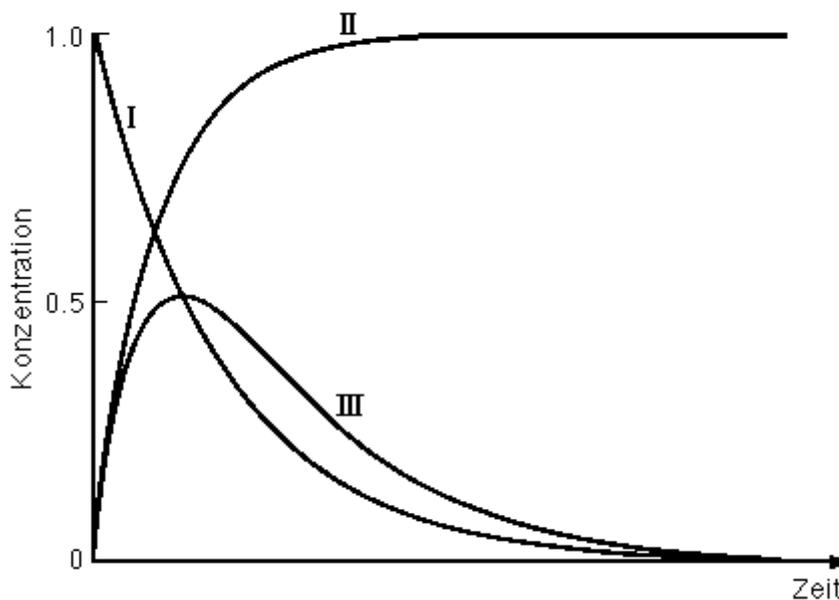


Abb. 27

- Kurve I** Es wird eine Stoffmenge i.v. injiziert, die nach der Verteilung zu einer Ausgangskonzentration (c_0) von 1 führt. Die Elimination 1^{ter} Ordnung gehorcht der Gleichung $c_t = c_0 e^{-K_2 t}$.
- Kurve II** Die gleiche Stoffmenge wird z.B. i.m. injiziert. Falls keine Elimination eintritt, also nur Invasion, ergibt sich die dargestellte Kurve. Diese reine Invasion 1^{ter} Ordnung gehorcht der Gleichung $c_t = 1 - e^{-K_1 t}$, wobei 1 die Blutkonzentration ist, die sich nach einiger Zeit (grösserer Wert von t) einstellt.
- Kurve III** Im Normalfall wird aus dem Muskel-Depot Stoff in die Blutbahn einströmen (Kurve II) und wieder eliminiert werden (Kurve I). Es resultiert eine Blutspiegelkurve, die der Bateman-Funktion gehorcht.

$$c_t = \frac{K_1}{K_1 - K_2} (e^{-K_2 t} - e^{-K_1 t})$$

Falls wir die injizierte Stoffmenge kennen, können wir statt der fiktiven, normierten Blutkonzentration 1 auch

$$\frac{\text{Menge}}{V_D} = \frac{\text{Dosis}(D)}{V_D}$$

setzen. V_D ist das Verteilungsvolumen.

Im Fall des radioaktiven Zerfalls haben wir es mit Mengen zu tun. Wir interessieren uns aber nicht so sehr für die aus dem Depot in die Blutbahn übergeführte Menge, sondern für die Konzentration im Blut. Der Proportionalitätsfaktor, der die Menge im Blut mit der Konzentration verbindet, ist aber V_D . Dies führt zu folgender Formel:

$$c_t = \frac{D}{V_D} \cdot \frac{K_1}{K_2 - K_1} (e^{-K_1 t} - e^{-K_2 t})$$

D ist die ins Depot eingeführte Dosis (Gesamtmenge).

Repräsentative Bateman-Kurven aus der Praxis sind auf Abbildung 28 dargestellt.

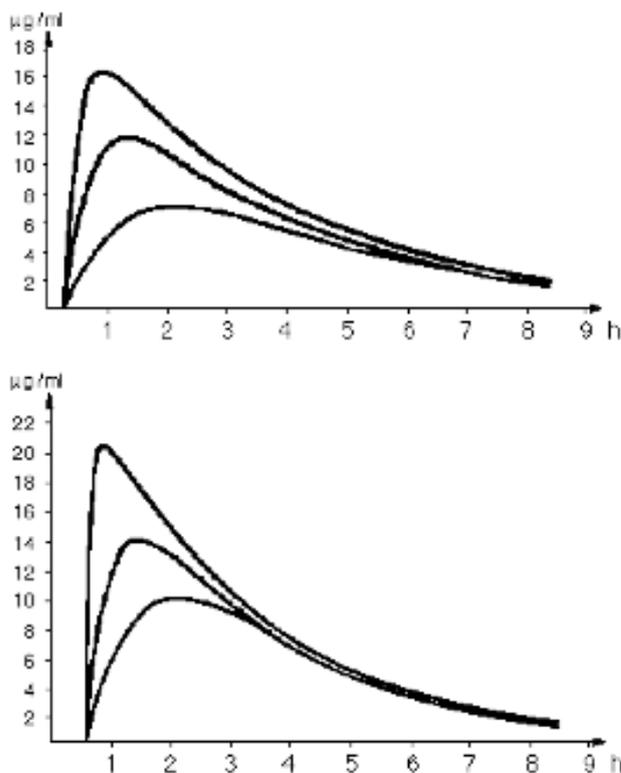


Abb. 28: Blutspiegel (Bateman-Kurven) nach Verabreichung von 1 g Chloramphenicol an Menschen.

- oben in Form von Dragées,
- unten in Form von Kapseln.

Mittelwerte + 2 Standard-Abweichungen. Die Kapseln ermöglichen eine vollständigere Absorption.

Eine Analyse der Funktion führt zu folgenden Resultaten:

- Der maximal erreichbare Blutspiegel ist proportional der verabreichten Dosis und umgekehrt proportional zu V_D .
- Dem Verhältnis der Invasionskonstanten K_1 zur Evasionskonstanten K_2 kommt für die erreichbare Maximalhöhe des Blutspiegels und der Lage des Maximums in Relation zum Nullpunkt eine entscheidende Bedeutung zu. Dies ist auf Abb. 29 graphisch dargestellt. Im Normalfall ist $K_1 > \text{bis } \gg K_2$. Die Kurve "schrägt" also gegen links. Aus der Bateman-Funktion lassen sich noch folgende Größen herleiten:

t_{\max} , Zeitpunkt des maximalen Blutspiegels

$$t_{\max} = \frac{1}{K_1 - K_2} \cdot \ln \frac{K_1}{K_2}$$

c_{\max} , die maximale Blutkonzentration

$$c_{\max} = \frac{D}{V_D} \cdot \left[\frac{K_1}{K_2} \right]^{\frac{K_2}{K_2 - K_1}}$$

Die Interpretation der Formeln (selbstverständlich muss der Student diese Mathematik nicht beherrschen) führt zu wichtigen Schlussfolgerungen für die Praxis.

Folgen der Dosiserhöhung

Der Zeitpunkt t_{\max} bleibt gleich. Die geometrische Erhöhung der Dosis führt nur zu einer linearen Erhöhung der Wirkdauer.

Dosis	Wirkdauer
x^1	1
x^2	2
x^3	3
x^4	4

Die Erhöhung der Dosis ist also kein probates Mittel zur Wirkungsverlängerung, da man schnell in toxische Bereiche kommt. Eine wiederholte Verabreichung ist besser.

Änderung des Verabreichungsmodus

Falls wir den Verabreichungsmodus ändern, z.B. ein Medikament p.o. statt i.m. geben, ändern wir die Invasionskonstante K_1 , während K_2 gleich bleibt. Damit ändern sich die maximalen Blutspiegel und die Zeit bis zum Maximum, auch dann wenn die Bioverfügbarkeit gleich ist. So ist erklärbar, dass die gleiche Dosis im einen Fall wirkt, im anderen aber nicht. Siehe Abbildung 29.

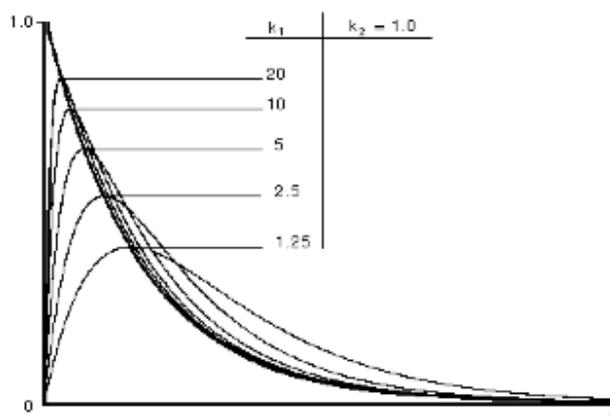


Abb. 29: Die Bateman-Kurve als Funktion von $K_1:K_2$. Bei vollständiger Absorption befinden sich die Maxima immer auf der Eliminationskurve bei einer i.v. Verabreichung der gleichen Menge.

Gesetz der korrespondierenden Flächen

Geben wir die gleiche Dosis i.v., p.o., i.m. oder s.c., so umschliesst die Blutspiegelkurve die gleiche Fläche, falls die Absorption immer gleich gross ist. Wir haben also eine sehr einfache Möglichkeit, die Bioverfügbarkeit zu testen (siehe Kapitel 4.1.6).

4.1.3 Fliessgleichgewichte

Bei vielen Therapien genügt eine einmalige Gabe (i.v. Narkotika, Schmerzmittel, Muskelrelaxantien usw.). In anderen Fällen möchte man über längere Zeit einen möglichst konstanten Blutspiegel erreichen (Chemotherapeutika, Herzglykoside, Antiepileptika).

Natürliche Fliessgleichgewichte

Die Konzentration sehr vieler Stoffe wird im Blut und in Zellen natürlicherweise konstant gehalten, obschon die Stoffe ständig einströmen und ausströmen (Glukose, Ca^{2+} , Gerinnungseiweisse, Albumin usw.). Jede Störung wird sofort mit einer Korrektur beantwortet.

Künstliche Fliessgleichgewichte

Therapeutisch kann ein Fliessgleichgewicht am besten mit einer Dauertropfinfusion erreicht werden. Auch moderne Arzneimittelformen (Constant-slow-release Präparate) erfüllen annähernd den Zweck. Ein konstanter Blutspiegel wird dann erreicht wenn:

V_E = Einströmgeschwindigkeit = Ausströmgeschwindigkeit

$$V_E \left(\frac{\text{mg}}{\text{min}} \right) = \overline{Cl} \cdot c \left(\frac{\text{ml}}{\text{min}} \cdot \frac{\text{mg}}{\text{ml}} \right)$$

Wir erhalten also eine einfache Beziehung zwischen pro Zeit zugeführter Menge, der totalen Clearance (\overline{Cl}), die eine Funktion der Eliminationskonstanten ist ($\overline{Cl} = V_D \cdot K_2$) und der Blutkonzentration c im Gleichgewicht. Die Invasion ist hier eine Reaktion 0^{ter} Ordnung und die Evasion eine Reaktion 1^{ter} Ordnung.

Die Dauertropfinfusion

Falls der Eliminationsprozess immer 1^{ter} Ordnung bleibt, d.h. wenn die Kapazitäten nicht übersteuert werden, führt jede konstante Infusion einer Substanz zu einem konstanten Blutspiegel (Abb. 30).

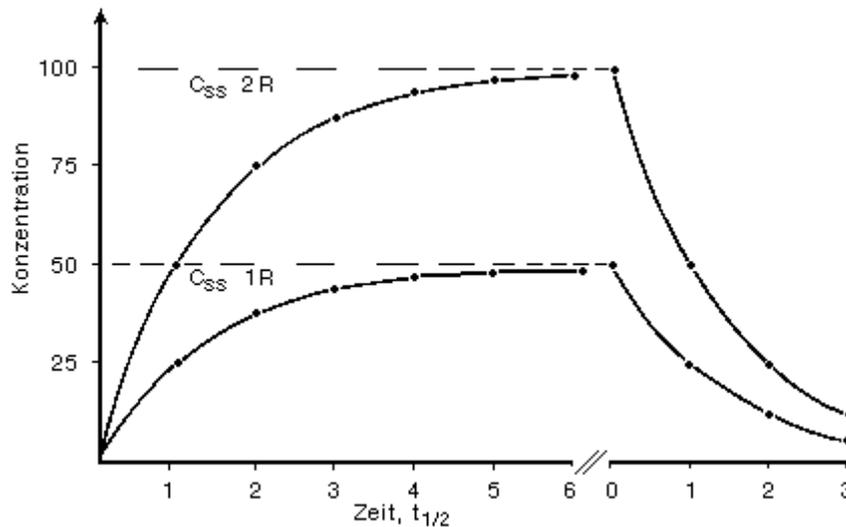


Abb. 30: Erreichung des steady state c_{ss} als Funktion von $t_{1/2}$ bei einfacher (1 R) und doppelter (2 R) Infusionsgeschwindigkeit. Nach Absetzen der Infusion erfolgt eine Elimination 1^{ter} Ordnung.

Entscheidend ist hier die Feststellung, dass es (als Faustregel) bis zur Erreichung eines steady state (c_{ss}) mindestens die Zeit von $4 \times t_{1/2}$ braucht und dass bei einer Änderung der Infusionsgeschwindigkeit wiederum etwa $4 \times t_{1/2}$ vergehen, bis ein neuer Gleichgewichtszustand erreicht wird. Völlig falsch und verhängnisvoll ist also der Glaube, dass mit dem Beginn der Dauerinfusion auch schon der wirksame Blutspiegel erreicht sei (siehe dazu Tabelle 16).

Dauer einer Infusion (bzw. mehrmaligen oralen Gabe), die vergehen muss, bis die steady state-Konzentration (c_{ss}) erreicht ist. Zum Vergleich rechts der Prozentsatz einer Dosis, der bei Absetzen noch im Körper verbleibt bzw. eliminiert wurde.

Dauer (Vielfaches von $t_{1/2}$)	c_{ss} erreicht zu Prozent	nach Absetzen	
		Prozent eliminiert	Prozent noch vorhanden
1	50.0	50.0	50.0
2	75.0	75.0	12.5
3	87.5	87.5	12.5
4	93.8	93.8	6.2
5	96.9	96.9	3.1
6	98.4	98.4	1.6
7	99.2	99.2	0.8

Die gleichen Zeitregeln gelten auch bei einer Dosiserhöhung bzw. -reduktion.
Erst nach ca. $4 \times t_{1/2}$ wird die entsprechende neue c_{ss} erreicht.

Bei einer Substanz mit langer $t_{1/2}$ ist es deshalb sinnvoll, eine Initialdosis zu geben, d.h. den Dauertropf schneller laufen zu lassen, und erst dann auf die Erhaltungsdosis umzuschalten, wenn der gewünschte Blutspiegel erreicht ist. Folgende Basisformeln haben sich für die Praxis als nützlich erwiesen (auf die mathematische Herleitung wird verzichtet).

Berechnung der Plateau-Konzentration c_{ss} (ss = steady state)

$$c_{ss} \text{ (mg} \cdot \text{ml}^{-1}\text{)} = \frac{\text{Infusionsrate (mg} \cdot \text{min}^{-1}\text{)}}{K_{el} \text{ (min}^{-1}\text{)} \cdot V_D \text{ (ml)}}$$

Da V_D K_{el} der totalen Clearance entspricht gilt auch:

$$c_{ss} = \frac{\text{Infusionsrate}}{Cl}$$

Verlängerung des Plateaus nach Gabe der wirksamen Einzeldosis

Soll die Wirkung einer einmaligen, bekannten Dosis ($*D$) verlängert werden, dann berechnet sich die Infusionsrate zu:

$$\text{Infusionsrate (mgh}^{-1}\text{)} = *D \cdot \frac{\ln 2}{t_{1/2} \text{ (h)}}$$

Da $\ln 2$ ca. 0.7 (0.69), sind pro Stunde 70% der durch $t_{1/2}$ (in Stunden) geteilten $*D$ zu infundieren. Die Kenntnis von V_D ist hier explizite nicht nötig (V_D ist aber in $*D$ enthalten).

Berechnung der Initialdosis

Sehr oft ist aus der Literatur die Dosis bekannt, die pro 24 Stunden ("Tagesdosis") infundiert werden muss, z.B. bei Chemotherapeutika. Da es aber $4 \times t_{1/2}$ Zeit braucht, um in etwa c_{ss} zu erreichen, ist eine Initialdosis nötig, wenn man sofort einen wirksamen Blutspiegel (dessen Höhe nicht einmal bekannt sein muss) erreichen will. Diese berechnet sich nach:

$$*D = \frac{\text{Tagesdosis} \cdot t_{1/2}}{24 \cdot \ln 2} = \text{Tagesdosis} \cdot 0.06 \cdot t_{1/2}$$

Das heisst also: 6% der Tagesdosis pro Stunde der $t_{1/2}$ sind als Initialdosis zu verabreichen, wenn der gewünschte Blutspiegel von Beginn an erreicht werden soll.

Depotpräparate

Theoretisch sollte aus einem guten Depotpräparat pro Zeiteinheit lange die gleiche Menge Arzneimittel freigesetzt werden. Wir hätten dann ebenfalls eine Invasion 0^{ter} Ordnung wie beim Dauertropf. In der Praxis jedoch ist dies eher selten der Fall. Je nach Präparat finden wir die unterschiedlichsten Konzentrationsverläufe im Blut. Erst in neuster Zeit ist es

gelungen, sogenannte 'constant-release'-Präparate herzustellen, die über eine längere Zeit relativ konstante Blutspiegel garantieren. Eine genaue Information lohnt sich auch hier.

4.1.4 Repetitive Dosierungen

In der Praxis überwiegt diese Applikationsart, da einerseits die Mehrheit der Erkrankungen eine längere Behandlung nötig macht und andererseits eine Dauertropfinfusion aus technischen Gründen oft nicht in Frage kommt. Die täglich ein- oder mehrmalige Gabe von Arzneimitteln kann konzeptmässig als zerhackte Dauerinfusion angesehen werden. Wir werden aber nach vier bis fünf $t_{1/2}$ keine gleichmässige 'steady state' Konzentration erreichen, sondern die Konzentration wird während eines Dosierungsintervalls (τ) in konstanter Form um eine mittlere Konzentration (\bar{C}_{ss}) schwanken. Das Maximum bezeichnen wir als $C_{ss(max)}$, das Minimum als $C_{ss(min)}$.

Der Verlauf des Blutspiegels wird nach i.v. Injektion anders sein als nach p.o. Verabreichung, prinzipiell gelten aber die gleichen Gesetze (siehe Abb. 31).

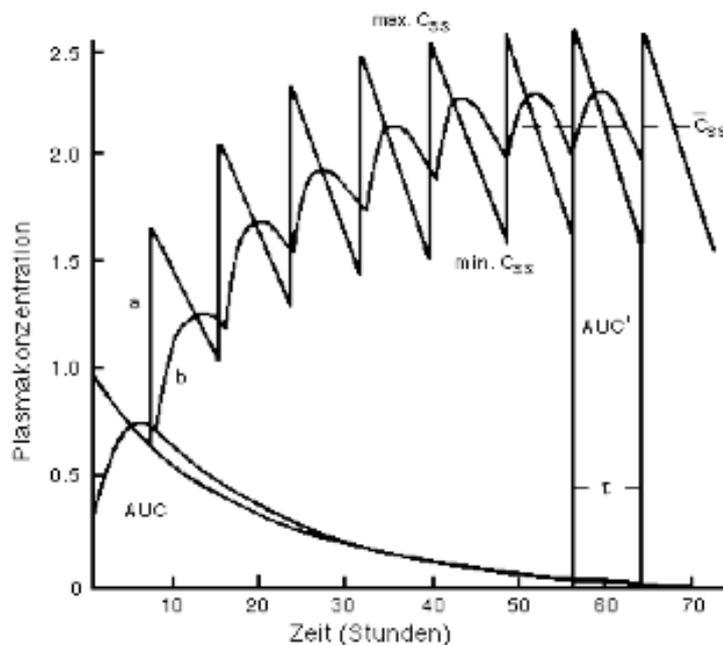


Abb. 31: Blutspiegelverlauf nach repetitiver Verabreichung der gleichen Dosis.

a) intravenös; b) peroral.

Im steady state (\bar{C}_{ss}) ist die Fläche unter der Konzentrationszeit-Kurve während des Dosisintervalles τ (AUC') gleich der Fläche nach einmaliger Gabe (AUC).

Die mittlere Konzentration \bar{C}_{ss} berechnet sich nach:

$$\bar{C}_{ss} = \frac{Dosis}{k_{el} \cdot V_D \cdot \tau}$$

Die Fluktuationen ($c_{ss(max)} - c_{ss(min)}$) um den Mittelwert \bar{c}_{ss} werden umso grösser sein, je kleiner die Halbwertszeit und je grösser τ . Um allzu grosse Schwankungen zu vermeiden, sollten folgende Regeln beachtet werden:

- Je kürzer die Abstände, desto geringer die Fluktuationen. Es ist besser, 200 mg alle 6 Stunden als 400 mg alle 12 Stunden zu geben.
- τ sollte nie grösser als $t_{1/2}$ gewählt werden. Daraus ergibt sich, dass Medikamente mit $t_{1/2} \geq 24$ h nur einmal täglich gegeben werden müssen.
- Es ist nicht sinnvoll, Medikamente mit $t_{1/2} \geq 12$ h dreimal täglich zu geben.
- Bei Medikamenten mit grosser $t_{1/2}$ muss die Verabreichung einer Initialdosis diskutiert werden. Siehe dazu die Herztherapie mit Digoxin (Pharmakologie II).

Die folgende Tabelle soll einige Anhaltspunkte über die Beziehung zwischen τ , $t_{1/2}$ und die Schwankungsbreite ($\bar{c}_{ss} \pm x\%$) liefern:

τ	$\bar{c}_{ss} \pm x\%$
$\frac{1}{7}t_{1/2}$	$\pm 5\%$
$\frac{1}{3}t_{1/2}$	$\pm 10\%$
$\frac{1}{2}t_{1/2}$	$\pm 15\%$

Zum Begriff des 'steady state'

Ein System befindet sich pharmakokinetisch dann im 'steady state', wenn pro Zeiteinheit gleichviel Substanz zugeführt wie eliminiert wird. Der Blutspiegel ist ebenso konstant wie die Gesamtmenge der unveränderten Substanz im Körper. Dies ist praktisch nur mit einer Dauerinfusion zu erreichen.

Führen wir dem System z.B. alle 8 Stunden die gleiche Dosis zu, erreichen wir eine ganz andere Art 'steady state'. Über das Dosisintervall τ hin wird (nach 5-6 $t_{1/2}$) ein konstanter Mittelwert rein rechnerischer Art erreicht (c_{ss}), d.h. als Mittel von c_{max} und c_{min} . Um die beiden ganz verschiedenen 'steady states' zu unterscheiden, verwendet man deshalb zwei verschiedene Symbole: c_{ss} und \bar{c}_{ss} .

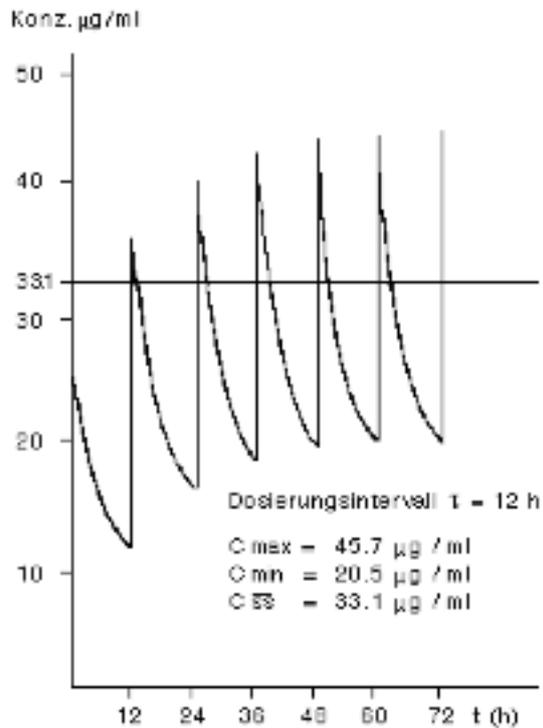


Abb. 32: Erreichung eines steady state bei repetitiver Injektion von Butazolidin beim Pferd. Der Mittelwert ist das arithmetische Mittel aus Maximal- und Minimalwert.

4.1.5 Die Kumulation

Kumulation tritt immer dann ein, wenn eine zweite Dosis gegeben wird, bevor die erste Dosis ganz ausgeschieden ist. Das Kumulationsrisiko ist also allein eine Funktion von τ und $t_{1/2}$. Geben wir die zweite Dosis nach $5 t_{1/2}$ (es sind dann mehr als 98% der ersten Dosis ausgeschieden), tritt nie eine Kumulation ein.

Das Ausmass der Kumulation ist eine Funktion von ε (relatives Dosierungsintervall).

$$\varepsilon = \frac{\tau}{t_{1/2}}$$

Werte ε von und $2^{-\varepsilon}$. Durch Multiplikation der vorhandenen Konzentration (y_0) mit dem Faktor $2^{-\varepsilon}$ erhält man jene Konzentration, die nach Ablauf eines Dosisintervalles (τ) noch vorhanden ist (y_τ)

ε	$2^{-\varepsilon}$	ε	$2^{-\varepsilon}$	ε	$2^{-\varepsilon}$
0.0	1.0000	0.00	1.0000		
0.1	0.9330	0.50	0.7071	5.50	0.0220
0.2	0.8705	1.00	0.5000	6.00	0.0156
0.3	0.8122	1.50	0.3535	6.50	0.0110
0.4	0.7578	2.00	0.2500	7.00	0.0078
0.5	0.7071	2.50	0.1767	7.50	0.0055
0.6	0.6597	3.00	0.1250	8.00	0.0039
0.7	0.6155	3.50	0.0883	8.50	0.0027
0.8	0.5743	4.00	0.0625	9.00	0.0019
0.9	0.5358	4.50	0.0441	9.50	0.0013
1.0	0.5000	5.00	0.0312	10.00	0.0009

Tabelle 17

Die Ableitung des Faktors ergibt sich aus folgenden Überlegungen:

$$y = y_0 \cdot e^{-K_2 t}, t = \tau, \varepsilon = \frac{\tau}{t_{1/2}}, K_2 = \frac{\ln 2}{t_{1/2}}$$

Der Ausdruck $-K_2 t$ wird so zu $\ln 2 \varepsilon$, abgeleitet von

$$\left[\frac{\ln 2}{t_{1/2}} \cdot \varepsilon \cdot t_{1/2} \right]$$

und daraus folgt $y = y_0 \cdot e^{-\varepsilon \ln 2} = y_0 \cdot 2^{-\varepsilon}$

Die Benützung der Tabelle soll an einem praktischen Beispiel erläutert werden: Nehmen wir an, dass Butazolidin ($t_{1/2} = 16$ h beim Rind) alle 8 Stunden gegeben wird.

$$\varepsilon = \frac{8}{16} = 0.5$$

Nach einem Dosisintervall von 8 Stunden sind also noch 0.7071 D vorhanden. Der maximale Blutspiegel im 'steady state' $c_{ss}(\max)$ berechnet sich nach

$$c_{ss}(\max) = D \cdot \frac{1}{1 - 2^{-\varepsilon}} = D \cdot \frac{1}{1 - 0.707} = D \cdot 3.41$$

d.h. der maximale Blutspiegel bei der gewählten Dosis liegt 3.41 mal über jenem nach einer Einzelgabe. Der minimale Blutspiegel im 'steady state' berechnet sich nach

$$c_{ss}(\min) = D \cdot (3.41 - 1) = D \cdot 2.41$$

$c_{ss}(\min)$ ist genau die Konzentration, die mit einer Initialdosis erreicht werden muss, wenn man von Anfang weg 'steady state' Bedingungen erreichen will, d.h. den Kumulationseffekt vorwegnehmen möchte. In diesem Falle fügen wir die hierzu nötige Dosis der ersten Medikamentengabe hinzu.

4.1.6 Die Bioverfügbarkeit

Die Berechnung der Bioverfügbarkeit stützt sich auf das Gesetz der korrespondierenden Flächen von F.H. Dost. Danach sind, unabhängig vom Verabreichungsweg (i.v., i.m., p.o. usw.), bei gleicher Dosierung die Flächen unter der Konzentrationszeit-Kurve (AUC = area under curve) identisch*. Im Normalfall bestimmt man zuerst die AUC nach einer i.v. Applikation. Der erhaltene Wert ist, da ja der Absorptionsschritt umgangen wird, definitionsgemäss = 100%. In einem zweiten Schritt wird dann z.B. die gleiche Dosis i.m. verabreicht und wiederum AUC berechnet. Die Bioverfügbarkeit (%) ergibt sich nach:

$$\frac{AUC_{i.m.}}{AUC_{i.v.}} \cdot 100$$

*Dies gilt, falls die Absorption immer gleich gross ist.

Ein Beispiel ist auf Abb. 33 dargestellt.

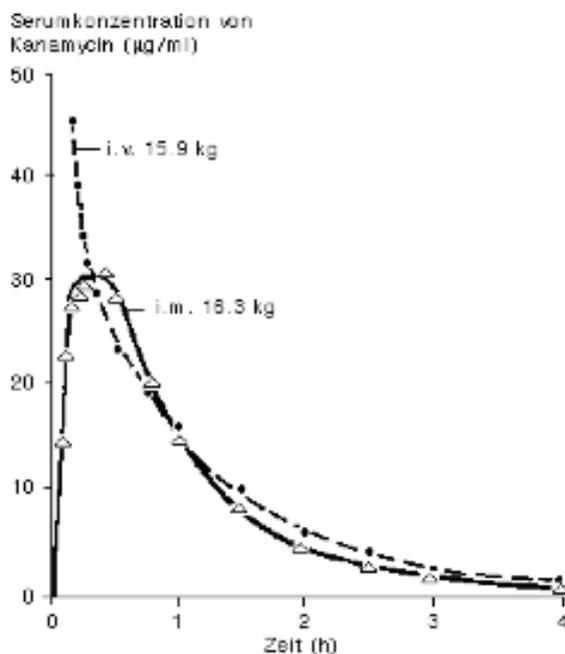


Abb. 33: Die Ermittlung der intramuskulären Bioverfügbarkeit beim Hund. Nach der Regel der korrespondierenden Flächen von Dost ergibt sich ein Wert von 94%

$$\left[\frac{\text{Fläche i.m.}}{\text{Fläche i.v.}} \cdot 100 \right]$$

Die Zahlen 15.9 kg und 16.3 kg entsprechen dem Körpergewicht des Hundes. Die Dosis war in beiden Versuchen 10 mg/kg.

4.2 Mehr-Kompartiment-Systeme

Wir haben bisher angenommen, dass sich ein Xenobiotikum im Körper sehr schnell verteilt (wenige Kreislaufzeiten) und sich somit in kurzer Zeit ein dynamisches Gleichgewicht einstellt. Die Elimination lässt sich in diesem Fall mit einer einfachen Exponentialgleichung darstellen. Häufiger jedoch ergeben sich in der Praxis biexponentielle (Abb. 34) oder gar triexponentielle Kurvenverläufe.

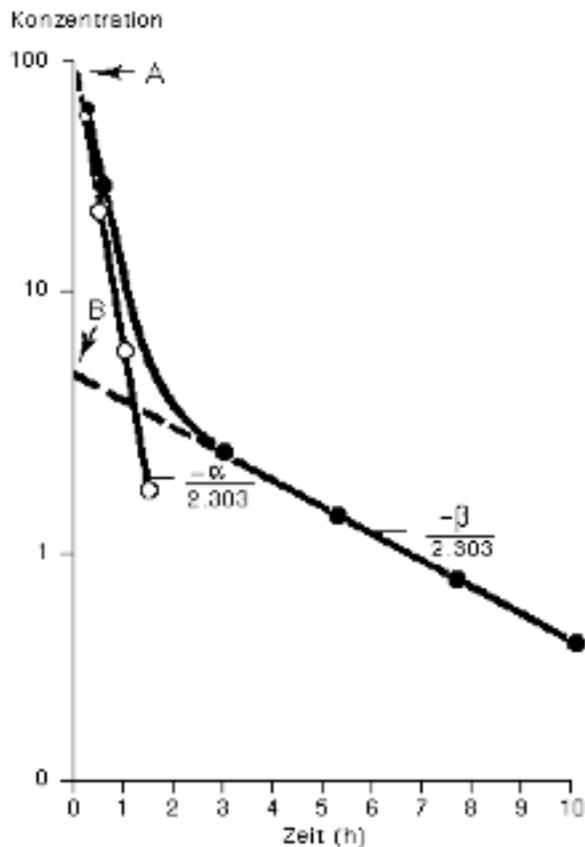


Abb. 34: Biexponentielle Elimination eines Medikamentes, die auf ein 2-Kompartimentsystem hinweist. Die Konzentration zur Zeit t (c_t) berechnet sich nach $c_t = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$

Die biologische Halbwertszeit berechnet sich aus der Neigung der Kurve in der β -Phase: $\frac{\beta}{2.303}$

Dies widerspiegelt die Tatsache, dass zwei oder mehr Kompartimente im Körper mit verschiedenen Geschwindigkeitskonstanten "aufgefüllt" werden. Die entsprechenden Modelle sind in der Abb. 35 graphisch dargestellt.

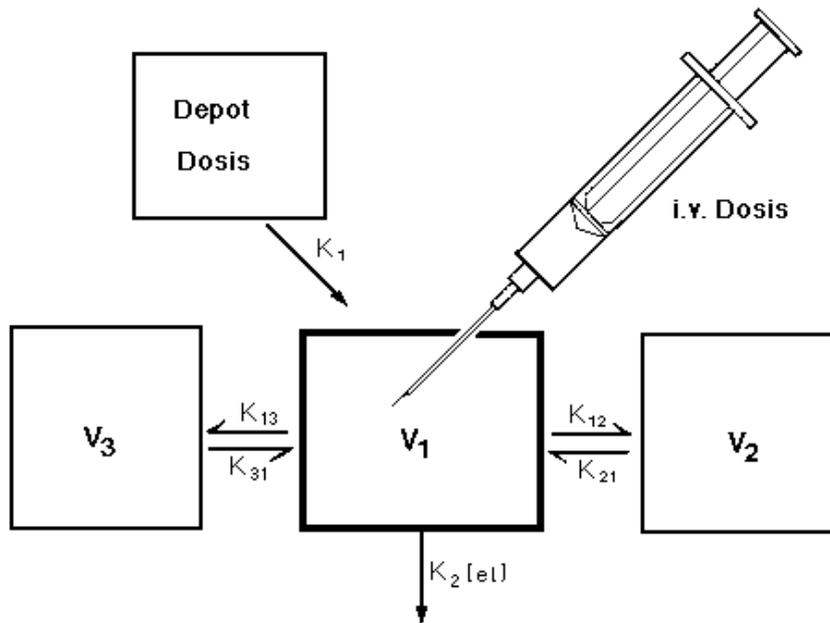


Abb. 35: Schematische Darstellung eines 3-Kompartimentsystems mit Elimination aus dem zentralen Kompartiment. Nach i.v. Injektion einer Substanz mit dieser Charakteristik würde sich eine tri-exponentielle Eliminationskurve ergeben.

Das Kompartiment V_1 repräsentiert neben dem Blut die aufgrund der starken Perfusion schnell mit dem Blutraum ins Gleichgewicht tretenden Organe wie Gehirn, Herz, Leber und Nieren. Das Kompartiment V_2 entspricht meist weniger gut durchbluteten Organen wie Fett, Haut und Muskeln, das Kompartiment V_3 häufig sogenannten tiefen Räumen wie Gelenken, Knochen und Sehnen. Die mathematische Behandlung der Mehr-Kompartiment-Systeme ist kompliziert und würde den Rahmen dieses Manuskriptes sprengen. Für die Praxis wichtig ist die Feststellung, dass auch in vielen dieser Fälle innerhalb weniger Stunden ein dynamisches Gleichgewicht eintritt. Immerhin ist zu beachten, dass sogenannte tiefe Kompartimente bei kurz dauernden Therapien oft nicht wirksam erreicht werden können, z.B. Gelenkräume mit Antibiotika.

5 Wie treffe ich ins therapeutische Fenster?

Ziel der Pharmakokinetik ist die Ermöglichung einer optimalen Therapie. Vor dem Beginn müssen deshalb einige Überlegungen angestellt werden: Das Risiko der Therapie sollte nicht grösser sein als das Risiko der Krankheit!

Vorgegeben sind meist folgende Grössen:

- Wirkspiegel
- Voraussichtliche Dauer der Therapie
- Schwankungstoleranz des Wirkspiegels
- Halbwertszeit des Wirkstoffes
- Bioverfügbarkeit

Relativ variabel sind meist folgende Grössen:

- Dosis
- Dosisintervall τ
- galenische Form
- Anwendungsort

Ausserordentlich wichtig ist die Information, ob Zeichen von Wirkungen und Nebenwirkungen leicht erkannt werden können oder nicht, und ob notfalls Gegenmittel existieren. Relativ einfach ist die Sache, wenn wir jene Dosis kennen, die nach i.v. Injektion zur maximalen vertretbaren (d.h. gerade noch unterhalb der minimalen toxischen Konzentration) therapeutischen Konzentration führt. Sie entspricht der höchstmöglichen therapeutischen Konzentration (mg/L) im Blut multipliziert mit V_D .

Falls $K_1 \gg K_2$ und die Bioverfügbarkeit gross, dann ist eine einmalige, nicht i.v. gegebene Dosis nur um wenig grösser.

Falls wir die Wirkung verlängern wollen, bieten sich folgende Methoden an:

- Erhöhung der Dosis: Meist kein guter Entscheid, denn mit geometrisch zunehmender Dosis verlängert sich die Wirkzeit nur linear.
- Repetitive Dosierung: Ist i.v. meist nicht praktikabel, jedoch auf anderen Wegen, vor allem p.o., das häufigste Verfahren.

Auf jeden Fall sollte das relative Dosierungsintervall $\varepsilon = \frac{\tau}{t_{1/2}}$ abgeschätzt werden.

Als Merkpunkte für das Mass der Kumulation (RK) gelten:

$$\varepsilon = 0.5, \text{ RK} = 3.4$$

$$\varepsilon = 1.0, \text{ RK} = 2.0$$

$$\varepsilon = 2.0, \text{ RK} = 1.3$$

Das heisst, dass der Blutspiegel bei $\varepsilon = 1$ nach mehreren Gaben maximal den doppelten Wert erreicht, als nach einmaliger Gabe. Um sofort den steady state zu erreichen muss eine Initialdosis gegeben werden, die das doppelte der Erhaltungsdosis beträgt. Eine Initialdosis ist bei kleinen $t_{1/2}$, oder wenn nicht von Therapiebeginn an ein therapeutischer Spiegel notwendig ist, nicht nötig.

In der Tiermedizin stellt sich allerdings häufig das Problem, dass genaue kinetische Ausgangsdaten nicht oder nur ungenau bekannt sind. Generell kann man nur sagen, dass die $t_{1/2}$ bei Tieren praktisch immer kürzer sind als beim Menschen. Dosierte man gemäss humanmedizinischen Angaben, liegt man deshalb meistens zu tief.

6 Begriffe und ihre Definitionen

Absorption	Aufnahme eines Wirkstoffes vom Ort der Verabreichung in die Zirkulation (Synonym: Resorption)
Äquivalenz	Der Begriff wird verwendet, um verschiedene Arzneimittel miteinander zu vergleichen und bezeichnet diejenige Menge eines Wirkstoffes, welche entweder dem gleichen chemischen oder pharmazeutischen Standard entspricht oder den gleichen biologischen, klinischen oder therapeutischen Effekt erzeugt. Entsprechend wird oft von chemischer, pharmazeutischer, biologischer, klinischer oder therapeutischer Äquivalenz von Arzneimitteln gesprochen.
Aktiver Bestandteil	Wirkstoff
Anwendungseinschränkungen	Situationen, bei welchen die Anwendung eines Medikamentes gewissen Einschränkungen unterliegt, wie z.B. Führen von Motorfahrzeugen, Schwangerschaft, Alter usw. (enthalten auch die Kontraindikationen).
Arzneimittel	Zubereitung aus Wirkstoffen und Exzipientien, welche dazu bestimmt ist, im menschlichen Körper eine pharmakologische Wirkung zu erzeugen (Synonym: Medikament).
Arzneimittelspezialität	Arzneimittel, welches in gleichgleibender Zusammensetzung und in abgefertigten Packungen unter einer besonderen Bezeichnung (= Markenname, brand name) in den Verkehr gebracht wird.
Arzneistoff	Chemischer Stoff mit definierter pharmakologischer Wirkung (Synonyma sind: Pharmakon, Wirkstoff).
Biologische Verfügbarkeit	Bruchteil oder Prozentsatz der Dosis eines Wirkstoffes, welcher die systemische Zirkulation erreicht (Synonym: systemische Verfügbarkeit). Andere Definitionen schliessen die Geschwindigkeit der Resorption und die Konzentration am Wirkort ein.
Biotransformation	Summe aller biochemischer Prozesse, welche Wirkstoffe zu Metaboliten umwandeln.
Blutspiegel	Wirkstoffgehalt des Blutes (in Masse pro Volumen). Meist wird allerdings die venöse Plasma- oder Serumkonzentration gemessen.

Clearance	Quotient aus Eliminationsgeschwindigkeit (Masse pro Zeiteinheit) und Plasmakonzentration (Masse pro Volumen) mit der Dimension eines Volumens pro Zeiteinheit (z.B. ml/min). Diese klassische und andere alternative Definitionen berechnen immer ein virtuelles Volumen, welches pro Zeiteinheit vollständig vom Wirkstoff befreit wird.
Compliance (Patient-)	Englischer Begriff für Patientenzuverlässigkeit
ED₅₀	Pharmakologischer Begriff, welcher für ein experimentelles System diejenige Dosis oder Konzentration eines Wirkstoffes definiert, welche in 50% der Versuche einen definierten pharmakologischen Effekt erzeugt (effektive Dosis 50).
Effekt der ersten Passage	Elimination eines Wirkstoffes in der ersten Passage vom Darm zum Systemkreislauf, z.B. durch Metabolisierung in der Darmwand oder in der Leber. Der Effekt der ersten Passage (engl.: first pass effect) vermindert die systemische Verfügbarkeit, d.h. den Prozentsatz der Dosis des Wirkstoffes, der die systemische Zirkulation erreicht.
Efficacy	Englischer Begriff für Wirksamkeit und/oder relative Wirksamkeit
Elimination	Summe aller Prozesse, welche dazu beitragen, dass ein Wirkstoff aus dem Organismus entfernt oder im Organismus chemisch transformiert und dadurch inaktiviert wird.
Eliminationskonstante	Bei einer einfach exponentiellen Elimination eines Wirkstoffes aus dem Körper wird pro Zeiteinheit ein konstanter Bruchteil der jeweils im Organismus vorhandenen Menge eliminiert und als Eliminationskonstante bezeichnet. Sie hat die Dimension Zeit^{-1} , kann auch in $\% \times \text{Zeit}^{-1}$ ausgedrückt werden.
Erhaltungsdosis	Dosis pro Zeiteinheit, welche im Falle einer Kumulation nach der Initialdosis oder nach den Sättigungsdosen zur Aufrechterhaltung der Wirkkonzentration verabreicht werden muss (Steady State).
Exzipientien	Es sind die Hilfs- oder Bindemittel eines Arzneimittels, welche für die galenische Form nötig sind, pharmakologisch aber keine Wirkung haben sollten.
Galenische Form	Darreichungsform, in welcher ein oder mehrere Wirkstoffe dem menschlichen Körper verabreicht werden (z.B. Tabletten, Dragées, Salben, Suppositorien usw.)

Halbwertszeit	Zeitdauer, die während einer einfach exponentiellen Elimination eines Wirkstoffes verstreicht, bis die Menge im Organismus auf die Hälfte des jeweiligen Ausgangswertes abgefallen ist. Sie wird häufig als biologische Halbwertszeit bezeichnet. Bei der Plasmahalbwertszeit ist der Abfall der Plasmakonzentration gemeint. Bei komplexeren Systemen wird die terminale Halbwertszeit erst nach Abschluss der Verteilungsvorgänge erreicht.
Indikation(en)	Beschreibung des klinischen Anwendungsbereiches eines Arzneimittels.
Initialdosis	Erste Dosis eines Medikaments mit welcher das Verteilungsvolumen aufgefüllt werden soll, um möglichst rasch die gewünschte Wirkkonzentration und einen Steady State zu erzeugen.
Interaktion(en)	Beeinflussung der Wirkung eines Medikaments durch ein gleichzeitig verabreichtes anderes Medikament oder durch Nahrungs- und Genussmittel (Synonym: Wechselwirkungen).
Kontraindikation	Klinische Situation, bei welcher die Anwendung eines bestimmten Arzneimittels vermieden werden sollte und juristisch als Kunstfehler betrachtet werden könnte (siehe Anwendungseinschränkungen).
Kontrollierter klinischer Versuch	Geplante klinisch-therapeutische Untersuchung, bei welcher die Resultate einer neuen Behandlung mit den Resultaten einer etablierten oder Placebo-Behandlung (bei der sog. Kontrollgruppe) miteinander verglichen werden. Die Methodik (z.B. Randomisierung) und Interpretation der Resultate variiert entsprechend der Fragestellung.
Kumulation	Wenn bei wiederholter Dosierung eines Medikamentes im Dosierungsintervall nicht die ganze verabreichte Wirkstoffmenge eliminiert wird, nimmt der Wirkstoffgehalt des Organismus bis zu einem zeitlich stationären Kumulationsgrenzwert (Steady State) zu.
LD₅₀	Diejenige Dosis eines Wirkstoffes, bei welcher 50% der Versuchstiere sterben (Lethaldosis 50).
Medikament	Zubereitung aus Wirkstoffen und Exzipientien, welche dazu bestimmt sind, im menschlichen Körper eine pharmakologische Wirkung zu erzeugen (Synonym: Arzneimittel). Der Begriff wird aber oft auch lose als Synonym mit Wirkstoff verwendet.

Nebenwirkungen	Zusätzliche zur Hauptwirkung eines Medikamentes auftretende Wirkungen, welche im Prinzip erwünscht oder unerwünscht sein können. Im klinischen Sprachgebrauch versteht man unter Nebenwirkungen meistens nur die unerwünschten Wirkungen.
Patienten-zuverlässigkeit	Bezeichnet die Zuverlässigkeit, mit welcher Patienten die Einnahmевorschriften für Medikamente befolgen (englischer Begriff: Compliance)
Pharmakodynamik	Lehre der Wirkungen und Wirkungsmechanismen pharmakologischer Wirkstoffe.
Pharmakokinetik	Lehre der Veränderungen von Wirkstoffkonzentrationen im Organismus als Funktion der Zeit, speziell Absorption, Verteilung und Elimination. Meist werden die interessierenden Prozesse mathematisch beschrieben.
Pharmakon	Chemischer Stoff mit definierter pharmakologischer Wirkung (Synonyma sind: Wirkstoff, Arzneistoff).
Placebo	Arzneiform ohne pharmakologisch aktiven Wirkstoff. Placebowirkungen haben somit nichts mit der pharmakologischen Wirkung der verabreichten Substanzen (Exzipientien) zu tun.
Plasmakonzentration	Menge eines Stoffes pro Volumeneinheit Blut-Plasma.
Potenz	Siehe relative Potenz. Der Begriff sollte nicht mit der relativen Wirksamkeit verwechselt werden.

Potency

Englischer Begriff für relative Potenz
Pharmakologische Wirkung

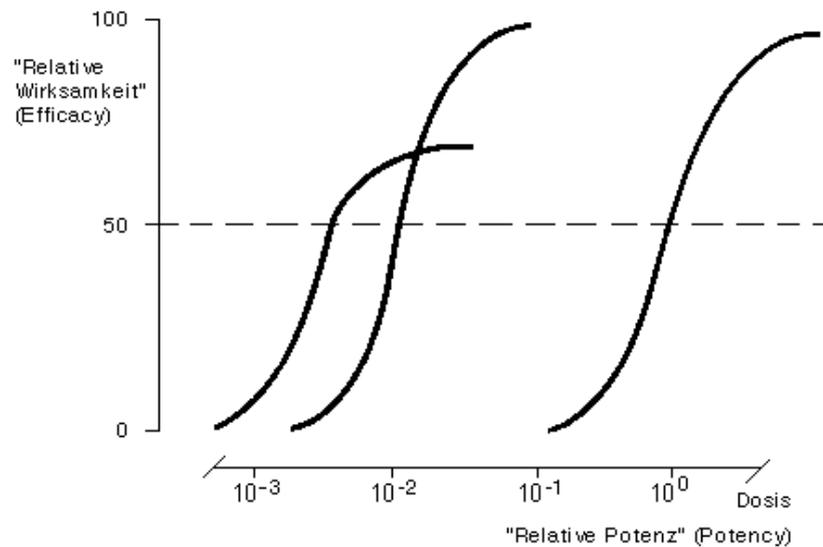


Abbildung a

Vergleich der pharmakologischen Wirkung von 3 Wirkstoffen (A, B und C) mit Hilfe von Dosiswirkungskurven. Die Dosen sind logarithmisch auf der Abszisse aufgetragen und die pharmakologische Wirkung linear auf der Ordinate (in % der maximal möglichen Wirkung).

Die Unterschiede zwischen den drei Wirkstoffen können folgendermassen beschrieben werden:

- Die relative Wirksamkeit von A ist geringer als diejenige von B und C, welche beide 100% erreichen.
- Die relative Potenz von A ist grösser als diejenige von B, während C eine noch kleinere relative Potenz aufweist (die Grösse der Potenz entspricht der Grösse der negativen Exponenten).
- Somit hat A trotz höheren relativer Potenz eine geringere relative Wirksamkeit als die beiden anderen.

Randomisierung

Es handelt sich um die zufällige Zuteilung (z.B. durch Los) von Patienten in verschiedene Behandlungsgruppen und stellt im Rahmen von kontrollierten klinischen Versuchen eine Methode dar, um die verschiedenen Behandlungsgruppen vergleichbar zu machen.

Relative Potenz	Dosis oder Konzentration eines Wirkstoffes, welche einen definierten pharmakologischen Effekt erzeugt. Dieser Begriff wird meist für Vergleiche derjenigen Dosen verschiedener Medikamente gebraucht, welche mit einer gleichen relativen Wirksamkeit (z.B. 50% der maximalen Wirkung) einhergehen und wird deshalb als relative Potenz bezeichnet (im englischen Sprachraum als Potency umschrieben).
Relative Wirksamkeit	Maximaler Effekt eines Wirkstoffes im Vergleich zum maximalen Effekt eines vergleichbaren Wirkstoffes in bezug auf einen definierten pharmakologischen oder therapeutischen Effekt. Die relative Wirksamkeit wird in % des wirksamsten Wirkstoffes ausgedrückt.
Resorption	Aufnahme eines Wirkstoffes vom Ort der Verabreichung in die Zirkulation (Synonym: Absorption).
Sättigungsdosen	Eine Serie grösserer Dosen zu Beginn einer Therapie: Die Initialdosis wird aufgeteilt in mehrere Dosen, welche kleiner sind als die Initialdosis, aber grösser als die Erhaltungsdosis.
Signifikanter Unterschied	Statistischer Begriff, der die Wahrscheinlichkeit p (probability) quantitativ festlegt, mit der ein Unterschied zwischen zwei Gruppen von Resultaten rein zufällig auftritt. In der Biologie und Medizin besteht eine gewisse Tradition, einen Unterschied als "statistisch gesichert" oder "statistisch signifikant" anzusehen, wenn $p < 0.05$ ist. Man nimmt dabei in Kauf, dass mit einer Wahrscheinlichkeit oder Häufigkeit von 5% (in 1 von 20 Fällen) ein angenommener Unterschied rein zufällig entstanden sein könnte, wenn in Tat und Wahrheit kein Unterschied besteht. Die spezielle klinische Fragestellung entscheidet, ob ein anderes Signifikanzniveau, z.B. $p < 0.01$, gewählt werden muss. "Statistisch signifikant" darf vor allem nicht mit "klinisch signifikant" oder "klinisch relevant" gleichgesetzt werden; eine statistisch signifikante Veränderung des Blutdruckes um z.B. 1 mm Hg mit $p < 0.01$ ist klinisch nicht relevant.
Spezialitätenliste	Liste der Arzneimittelspezialitäten und konfektionierten Arzneimittel, deren Bezahlung den Krankenkassen empfohlen wird. Die Liste wird alle sechs Monate vom Bundesamt für Sozialversicherung neu herausgegeben.
Steady State	Zustand bei welchem die pro Zeiteinheit verabreichte und die eliminierte Wirkstoffmenge gleich und konstant sind. Dies bedeutet, dass auch der Wirkstoffgehalt des Organismus (und damit die Plasmakonzentration) konstant ist.

Systemische Verfügbarkeit	Bruchteil oder Prozentsatz der Dosis eines Wirkstoffes, welcher die systemische Zirkulation erreicht.
Therapeutische Breite	Vergleich der relativen Potenzen eines Medikamentes in der Erzeugung toxischer und therapeutischer Wirkungen. Weil üblicherweise die relative Potenz in logarithmischen Einheiten angegeben wird, handelt es sich bei der therapeutischen Breite (in Analogie zum therapeutischen Index) eigentlich um einen Quotienten, nämlich: $\frac{\text{Letale Dosis LD}_{50}}{\text{Effektive Dosis ED}_{50}}$
Therapeutischer Index	Quotient aus LD ₅ /ED ₉₅ . Ist aussagekräftiger, da er auch nicht-parallele Dosisverläufe für die toxische Wirkung und die therapeutische Wirkung berücksichtigt. In der Literatur wird der Begriff ‚therapeutischer Index‘ oft gleichbedeutend mit ‚therapeutischer Breite‘ gesetzt.
Toxische Wirkungen	Unerwünschte Wirkungen von Medikamenten, welche bei Überdosierung (oder zu hoher Wirkkonzentration) auftreten.
Unerwünschte Wirkungen	Alle Medikamentenwirkungen, welche im Zusammenhang mit der Verwendung eines Medikamentes als unerwünscht betrachtet werden. Dazu gehören die toxischen Wirkungen wie auch ein Teil der Nebenwirkungen.
Verteilungsvolumen	Abstrakte, virtuelle Grösse mit der Dimension eines Volumens. Nach der Verteilung eines Medikamentes lässt sich das Verteilungsvolumen aus dem Quotienten $\frac{\text{Menge des Arzneistoffes im Organismus}}{\text{Plasmakonzentration}}$ berechnen. Weil aber nach der Verteilung die Menge des Arzneistoffes im Organismus unbekannt ist, sind die Berechnungsmethoden des Verteilungsvolumen oft kompliziert. Das Verteilungsvolumen entspricht keinen realen Körperteilen und kann auch viel grösser sein als das Volumen des Organismus.
Wechselwirkungen	→ Interaktionen.
Wirksamkeit	Effekt eines Medikamentes im Vergleich mit einem Placebo oder mit einer anderen Therapie in bezug auf eine definierte pharmakologische oder therapeutischen Wirkung (Efficacy)

Wirkstoff	Chemischer Stoff mit definierter pharmakologischer Wirkung (Synonyma sind: Pharmakon, Arzneistoff).
Xenobiotikum	Fremdstoff in einem biologischen Organismus (Xenos = fremd). Xenobiotika sind für die normale Funktion des Organismus nicht nötig, spielen aber als Pharmaka oder Gifte eine grosse Rolle.

7 Medikamenten-Index

Acetazolamid	Glaukom
Aminopyrin	Schwere Entzündung, Fieber
Amphetamin	Doping
Antipyrin	Schmerz, Fieber
Barbital	Schlafmittel
Benzoessäure	Konservierungsmittel
Chinin	Malaria
Codein	Husten
Coumarin	"Blutverdünnung"
Dexamethason	Entzündung
Diazepam	Tranquilizer
Digoxin, Digitoxin	Herzmittel
Dilantin	Epilepsie
Dopamin	Neurotransmitter
Ephedrin	Husten (Bronchodilatation)
Furosemid	Diurese
Indomethacin	Entzündung
Lanatosid A	Herzinsuffizienz
Lidocain	Lokalanästhesie
Mecamylamin	Bluthochdruck
Meperidin	Schmerz
Methadon	Schmerz
Morphin	Schmerz
Nitroprussid	Gefäßdilatation
Penicillin	Chemotherapie
Phenobarbital	Schlafmittel
Phenylbutazon	Schmerz, Entzündung
Phenytoin	Epilepsie
Probenecid	Harnsäureausscheidung (Gicht)
Procainamid	Herz-Arrhythmien
Salicylsäure	Schmerz, Entzündung, Fieber
Scillaren A	Herzinsuffizienz
Stilboestrol	Oestrogenwirkung
Streptomycin	Chemotherapie
Sulfadimethoxin	Chemotherapie
Sulfonamide	Chemotherapie
Tetracycline	Chemotherapie
Thiopental	Kurznaarkose
Triamteren	Diurese
Trimethoprim	Chemotherapie
Tylosin	Chemotherapie

8 Einige häufig gebrauchte Symbole und Abkürzungen

AUC	Area under curve: Fläche unter Konzentration-Zeit-Kurve = Konzentration-Zeit-Integral
$c(y)$	Konzentration
$c_0(y_0)$	Konzentration zur Zeit 0 (Anfangskonzentration)
$c_t(y_t)$	Konzentration zur Zeit t
c_{ss}	Konzentration im steady state bei einer Invasion 0ter Ordnung
\bar{c}_{ss}	Mittlere Konzentration im steady state bei repetitiver Dosierung mit konstantem Dosisintervall τ
\bar{c}_{ssmax}	Maximale Konzentration, und
\bar{c}_{ssmin}	minimale Konzentration im steady state mit Mittelwert \bar{c}_{ss}
D	Dosis, eine verabreichte Menge
e	Basis der natürlichen Logarithmen
ε	Relatives Dosierungsintervall $\frac{\tau}{t_{1/2}}$
K_1	Invasionskonstante (t^{-1})
K_2	Evasionskonstante (t^{-1})
K_{el}	Eliminationskonstante (t^{-1})
pK_a	Ionisationskonstante von schwachen Säuren und Basen. Neg. Logarithmus der Dissoziationskonstanten
t	Zeit
$t_{1/2} (t_{50\%})$	Halbwertszeit, biologische Halbwertszeit eines Xenobiotikums. Entspricht $\frac{\ln 2}{K_2}$
τ	Dosisintervall = Zeit zwischen zwei Verabreichungen.

Pharmako- dynamik

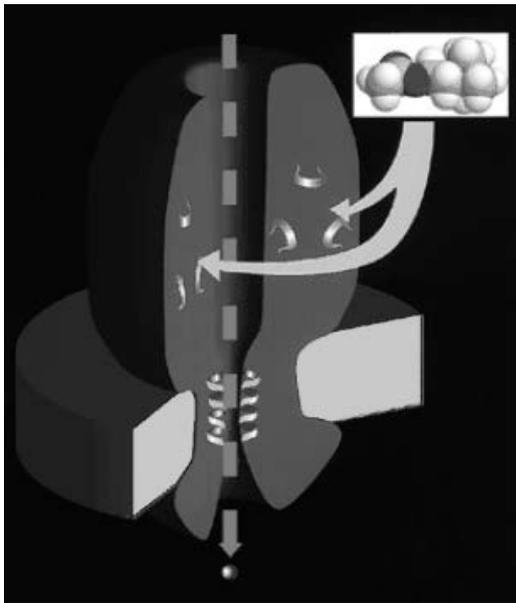
9 Pharmakodynamik

9.1 Das Rezeptorkonzept

Ligandenbindung \longrightarrow Signalübertragung \longrightarrow Wirkung

9.1.1 Bindung

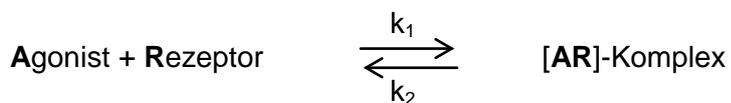
Aufgrund der räumlichen Komplementarität (Schlüssel-Schloss-Prinzip) bindet der Ligand an den Rezeptor.



Die **Bindungskräfte** entstehen durch:

- kovalente Bindung (50-100 kcal/mol)
- Ionenbindung (5 kcal/mol)
- Wasserstoffbrücken (2 kcal/mol)
- hydrophobe Interaktionen (1 kcal/mol)

Die **Affinität** resultiert aus der Komplementarität und der Summe der Bindungskräfte:



Die Interaktion folgt dem Massenwirkungsgesetz, das heißt, die Anzahl besetzter Rezeptoren hängt von der Konzentration des Agonisten und des Rezeptors ab.

Affinität ($1/K_D$): im Gleichgewicht:

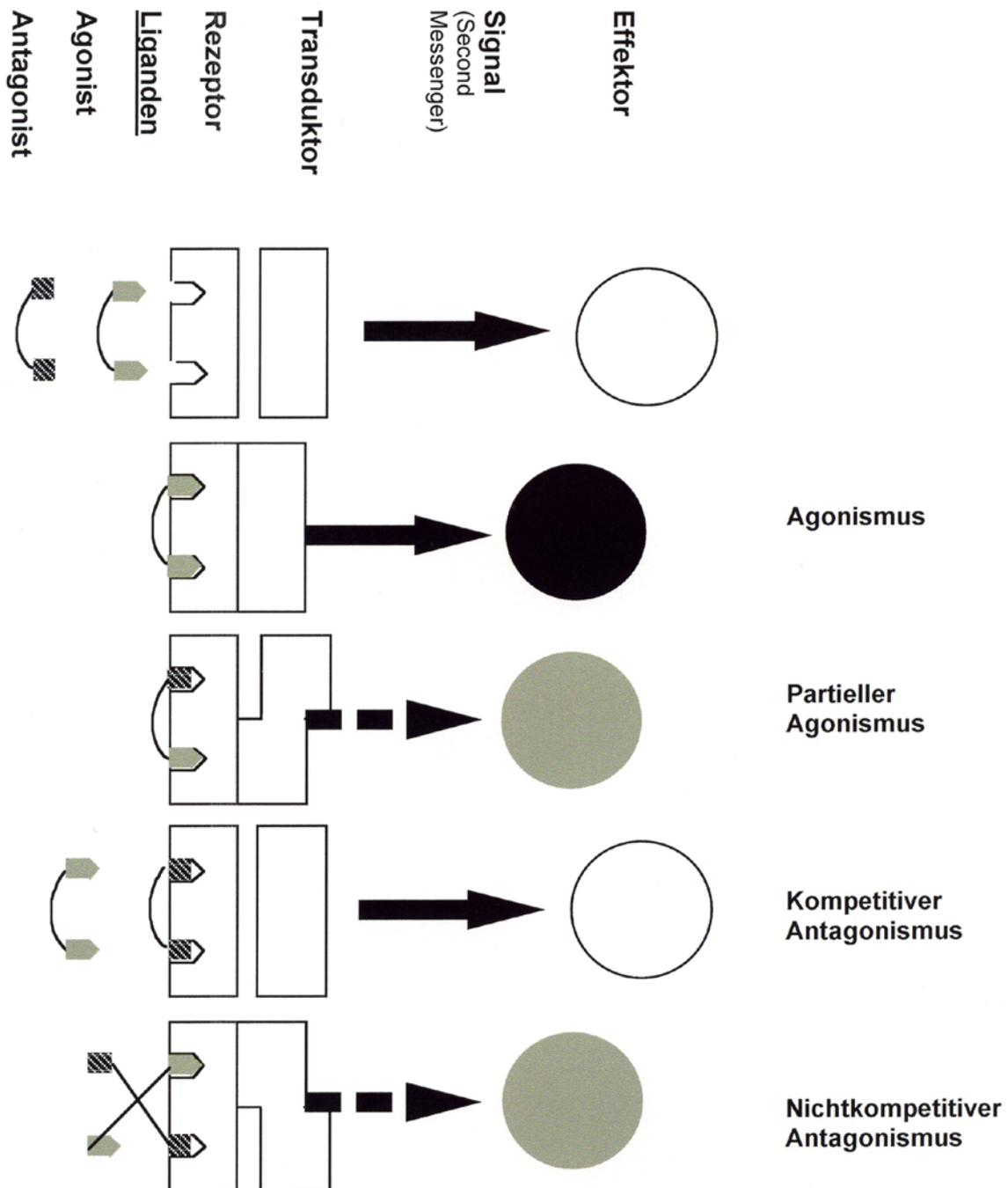
$$\frac{[\text{A}][\text{R}]}{[\text{AR}]} = \frac{k_2}{k_1} = K_D \quad \rightarrow \quad \text{Bsp. } 10^{-9} \rightarrow \frac{1}{K_D} = 10^9$$

d.h. pro 10^9 Agonisten ist nur 1 Molekül nicht gebunden.

9.1.2 Signalübertragung („Intrinsic Activity“)

- Agonist: Ligand mit Signalübertragung
- partieller Agonist: Ligand mit teilweiser Signalübertragung
- Antagonist: Ligand ohne Signalübertragung

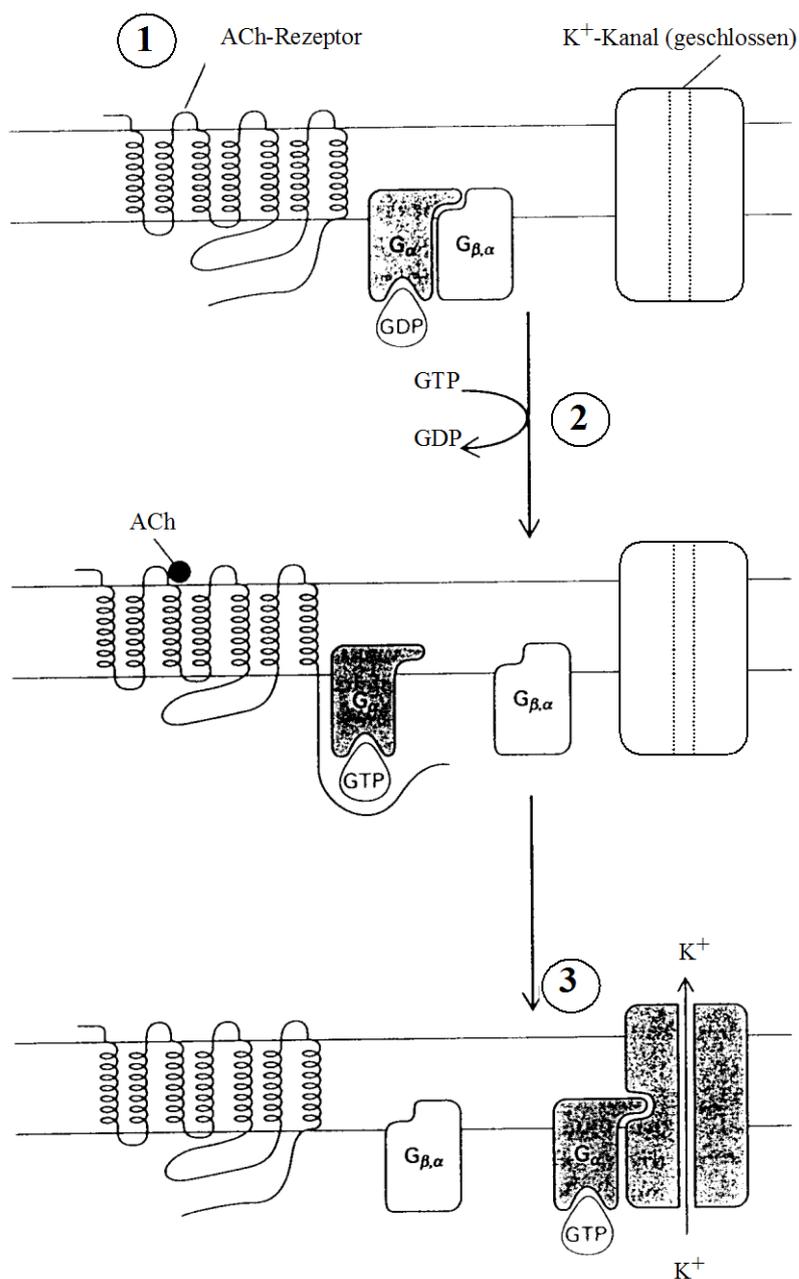
Das Rezeptorkonzept:



9.1.3 Wirkung

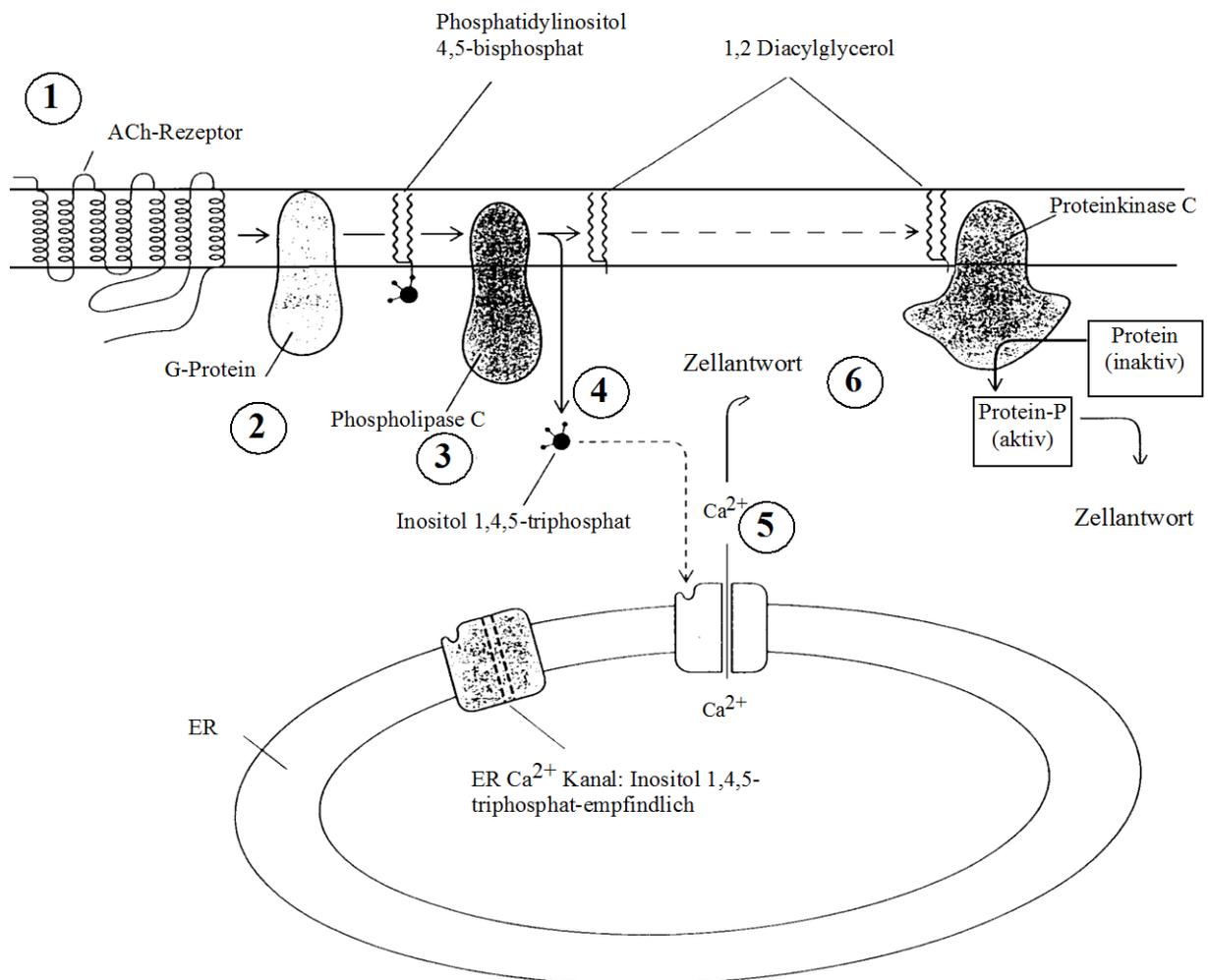
Beispiel 1: Der Acetylcholinrezeptor am Herzen

- Bindung des Agonisten (ACh) an den Rezeptor
- Signalübertragung durch G-Proteine
- Öffnung des Kalium-Ionenkanals
- Erhöhung der Kaliumkonzentration → Hyperpolarisation der Membran
- Reduktion der Frequenz der Herzmuskelkontraktionen.



Beispiel 2: Der Acetylcholinrezeptor an einer Drüse

1. Bindung des Agonisten (ACh) an den Rezeptor
2. Signalübertragung durch G-Proteine
3. Aktivierung der Phospholipase C
4. Bildung von Inositoltriphosphat und Diacylglycerol
5. Erhöhung des cytosolischen Calciums
6. Stimulation der Sekretion.



Wie kommt „intrinsic activity“ zustande?

- **Okkupationstheorie**

Ausschlaggebend ist die Rezeptorbesetzung, das heisst, die Wirkung setzt erst nach Besetzung einer minimalen Anzahl Rezeptoren ein.

- **„Rate theory“**

Ausschlaggebend ist die Besetzungs-/Dissoziationsrate (keine Gleichgewichtsbedingungen in vivo!)

- **„Induced fit“**

Der Agonist induziert eine Konformationsänderung zur besseren Einpassung und als Signal für die folgende Kaskade.

- **Gewebespezifische Rezeptorsubtypen und –familien**

Beispiel Acetylcholin-Rezeptoren: Einteilung in m(uscarinerge) und n(icotinerge) Rezeptoren, je nach selektivem Agonisten. Weitere Einteilung nach selektiven Antagonisten in m1 (ZNS) und m2 (Herz, Atrium).

Heutzutage werden Proteine/Gene isoliert und die einzelnen Subtypen in Oozyten exprimiert, diese Subtypen können einzeln charakterisiert werden. Beispiel: G-Protein-gekoppelte Rezeptoren: Muskarinischer Rezeptor, adrenerge Rezeptoren, mit typischerweise 7 transmembranen Domänen. Effekte: Ionenkanalöffnung, Adenylatcyclasesteuerung, Phospholipase C-Steuerung.

Beim β -adrenergen Rezeptor ergibt die Kopplung mit Signalüberträgern eine Amplifikation von bis zu 10^8 !

9.2 Dosis-Wirkungsbeziehungen

9.2.1 Konzentration-Wirkung, Struktur-Wirkung

Bei einem hochpotenten, spezifischen Wirkstoff reicht eine Dosierung von 1 Molekül auf ca. 100'000 „Körpermoleküle“ (N.B. Eine Maus besteht aus ca. 10^{20} Molekülen, ein Elefant aus ca. 3×10^{25} Molekülen !)

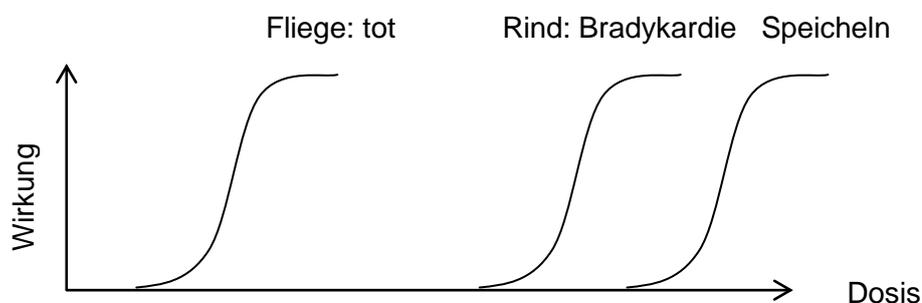
Bakterientoxin: Bsp. Exotoxin von *Corynebacterium diphtheriae*: 1 Toxinmolekül hemmt die Proteinsynthese in einer Zielzelle, d.h. dieses Toxinmolekül findet ein ganz bestimmtes Molekül in 10^{10} Molekülen einer Zelle (Proteinfragment A geht in die Zelle und ADP-ribosyliert den translationellen Elongationsfaktor EF2). Die Zelle stirbt.

9.2.2 Historisch: Erklärung von Dosis-Wirkungsbeziehungen

- John Newport Langley (1852-1926), Paul Ehrlich (1854-1915): „Bindung an festsitzende, susceptible Strukturen für das Pharmakon“ → **Rezeptorbegriff**, analog zum Enzym-Substratkomplex von Michaelis-Menten.
- Alfred Joseph Clark (1885-1951): **Massenwirkungsgesetz**, um Arzneimittelinteraktionen mit (präsumptivem) Rezeptor zu beschreiben.
- S. Hahnemann (1759-1843): Begründer der Homöopathie: „Potenzieren der Wirkung durch Verdünnung“. Seine Vorstellung war, dass durch die Verdünnung der Wirkstoff „dynamisiert“ und dadurch die Potenz des Wirkstoffs auf das Lösungsmittel übergehen würde. Für diese Hypothese fehlen bis heute experimentelle Beweise.
- **20. Jahrhundert:** Rezeptoren wurden gefunden, deren Gene und Genprodukte charakterisiert und die Bindung von Wirkstoffen an die Rezeptoren nachgewiesen!
 - **keine Wirkung ohne Rezeptoren** (z.B. wenn durch transgene Technologie in einer Maus ein ganz bestimmtes Gen für einen spezifischen Rezeptor ausgeschaltet wird!)
 - **Dosis-Wirkung quantitativ**

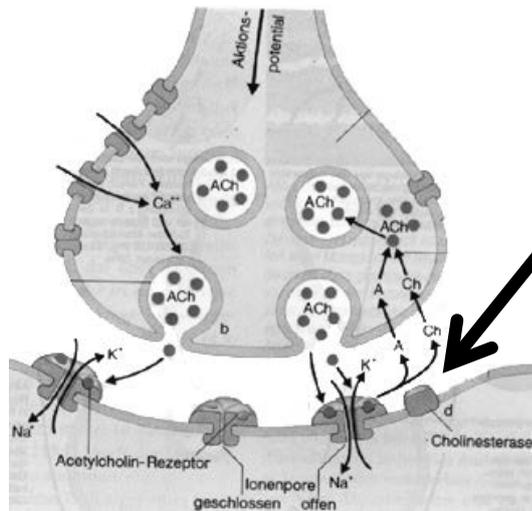
9.2.3 Veranschaulichung der Rezeptorwirkung: ein Beispiel aus der Praxis:

Fliegenbekämpfung in einem Rinderstall mit einem Organophosphat-Spray



Wirkungsmechanismus

Die Organophosphate binden an das Enzym Acetylcholinesterase, welches dadurch gehemmt wird. Acetylcholin, welches normalerweise sehr rasch abgebaut wird, beginnt nun die Acetylcholinrezeptoren zu überfluten. Es kommt zu den Vergiftungssymptomen, welche durch die unterschiedliche Ansprechbarkeit der Rezeptoren in verschiedenen Organen erklärbar ist. Die Rezeptorbesetzung im Herzen führt zuerst zu klinischen Symptomen (Bradykardie), bei höheren Dosen sprechen die Rezeptoren in den Speicheldrüsen an.

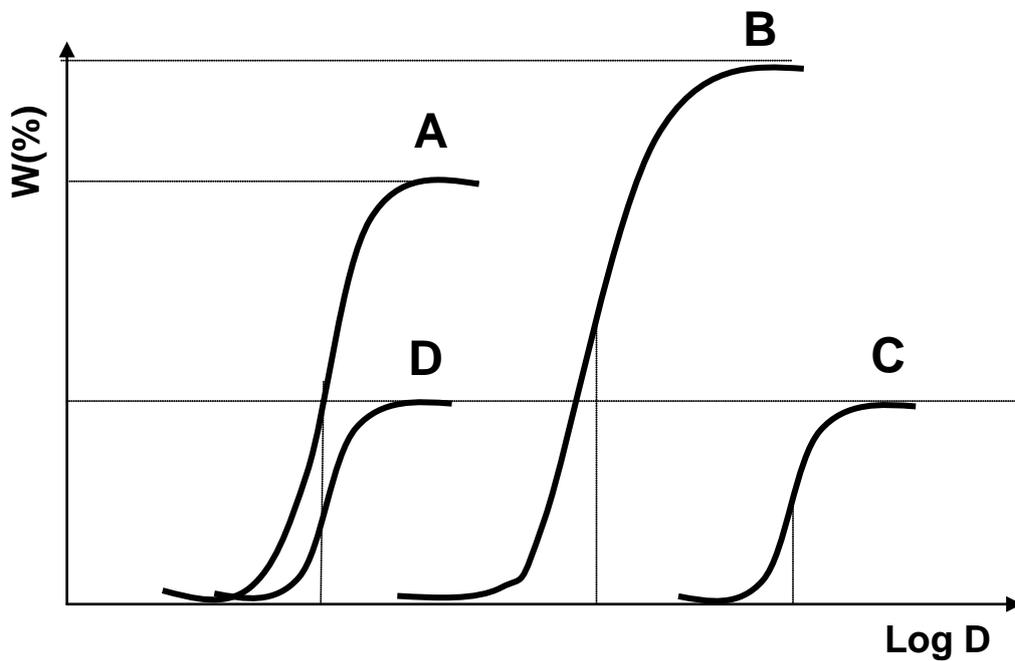


Organophosphat- Insektizide
hemmen Acetylcholinesterase
im synaptischen Spalt

Therapie
kompetitiver Antagonist (Atropin),
welcher den Acetylcholinrezeptor
besetzt.

9.2.4 Allgemein: Dosis-Wirkungsbeziehungen in der analogen Betrachtungsweise

Wirkung: z.B. Muskelkontraktion oder Drüsensekretion



Potency (Affinität): $A = D > B > C$

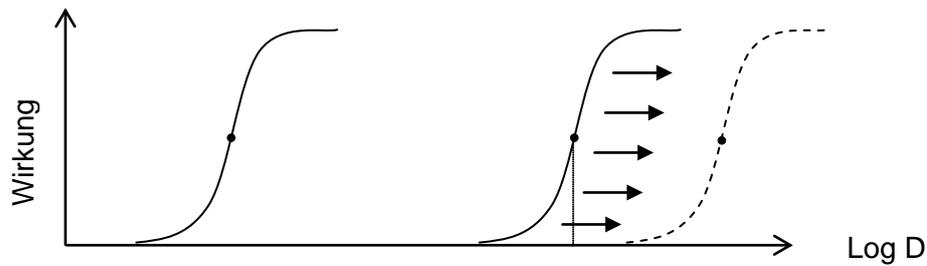
Efficacy (intrinsische Aktivität): $B > A > C = D$

9.2.5 Wirkung von kompetitiven Antagonisten

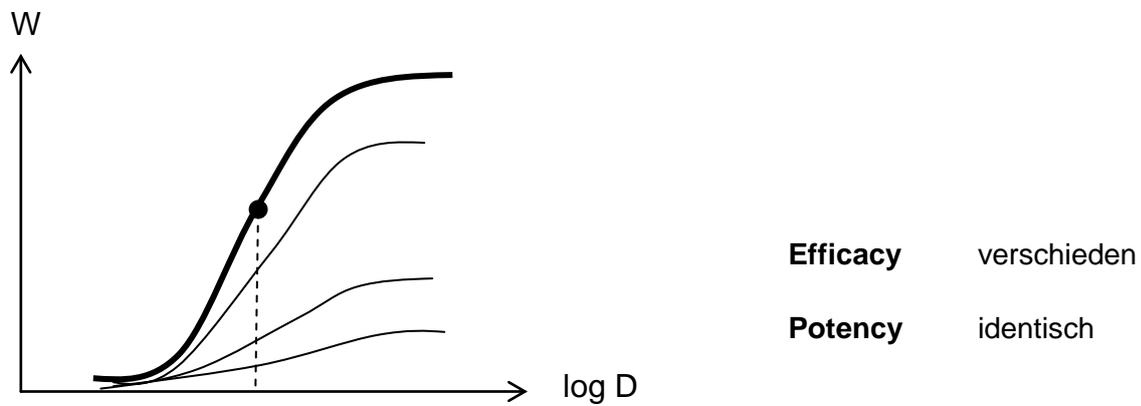
Bsp. : Therapie der Organophosphatvergiftung beim Rind

Atropin

- **Kompetitiver** Antagonist ohne intrinsische Wirkung
- Bewirkt eine parallele Rechtsverschiebung der Dosis-Wirkungskurve für Acetylcholin



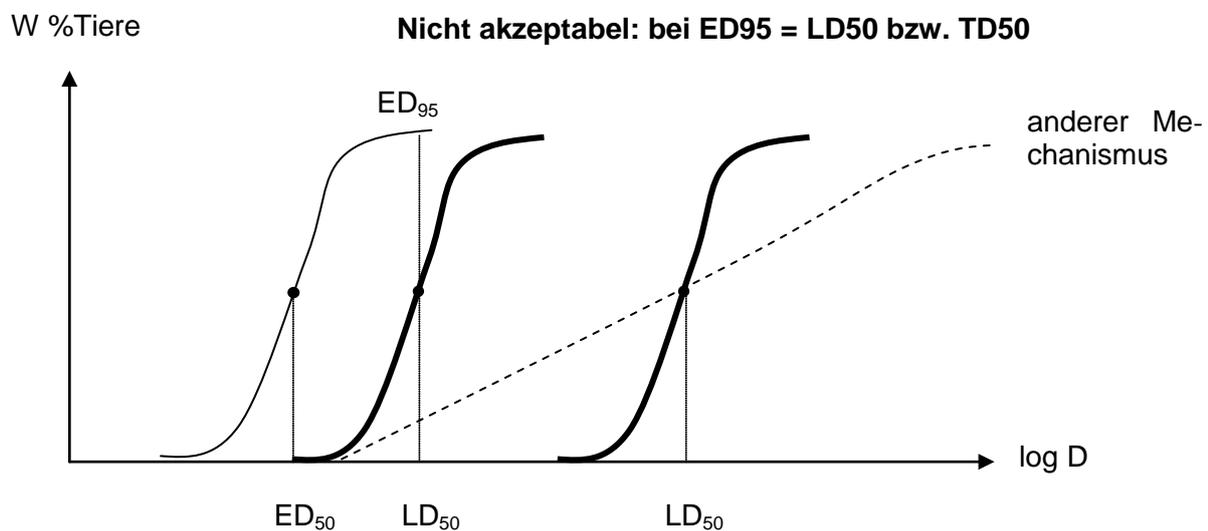
9.2.6 Für *nicht-kompetitive Antagonisten* würden sich die Dosis-Wirkungskurven wie folgt verschieben:



9.2.7 Dosis-Wirkungskurven in der digitalen Betrachtung: Arzneimittelsicherheit

Beispiel: Fiebersenkung um 2° Celsius → Ja oder Nein? (digital)

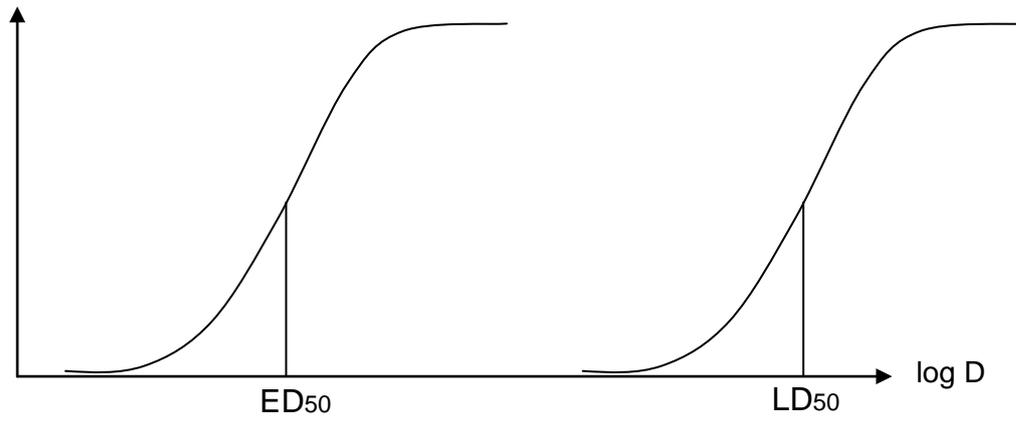
Dosis	Wirkung ED50 Effekt (Anzahl Tiere)	Toxizität TD50/LD50
0	0%	0%
1	10%	0%
10	30%	1%
100	100%	5%
1000	100%	30%



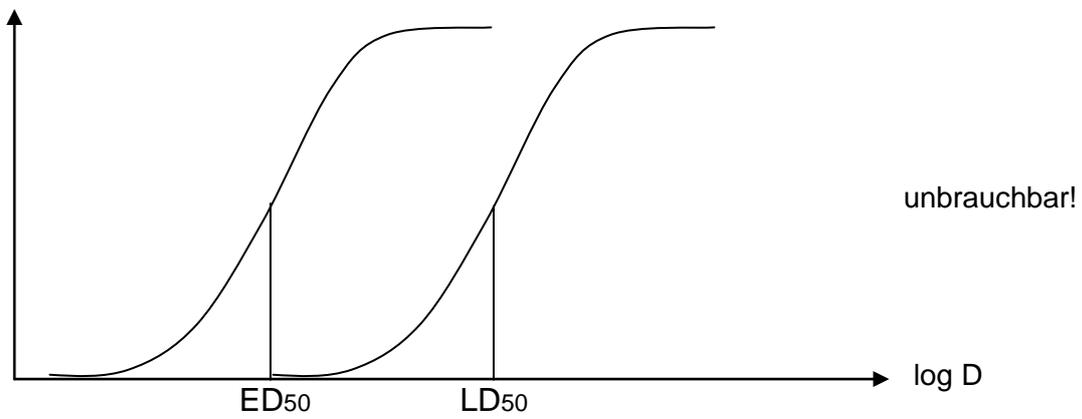
Therapeutischer Index: $\frac{TD_5 \text{ bzw. } LD_5}{ED_{95}}$

Beispiel Aspirin:
Fiebersenkung ↔ Magenbluten

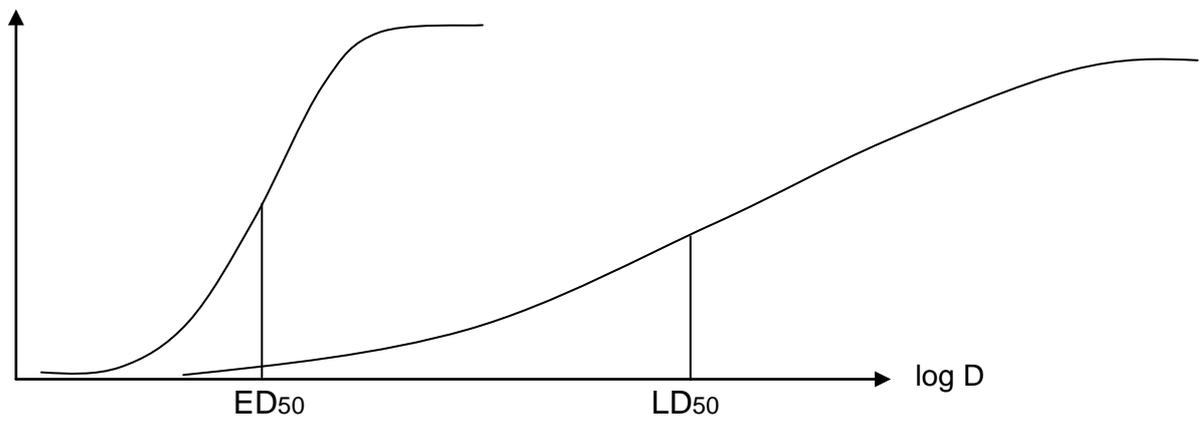
W %Tiere



W %Tiere



W %Tiere



Erkenntnis

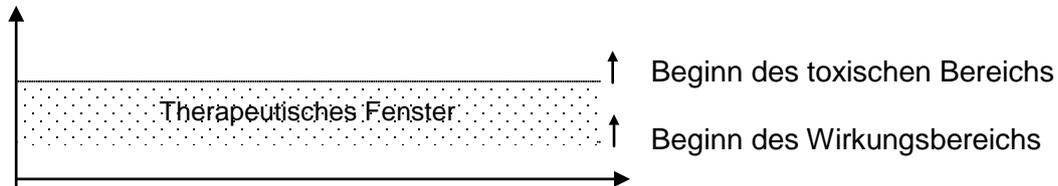
- Wirksamkeitsvergleich
- Therapeutischer Index

Der Therapeutische Index $\frac{TD5/LD5}{ED95}$ sollte möglichst gross sein!

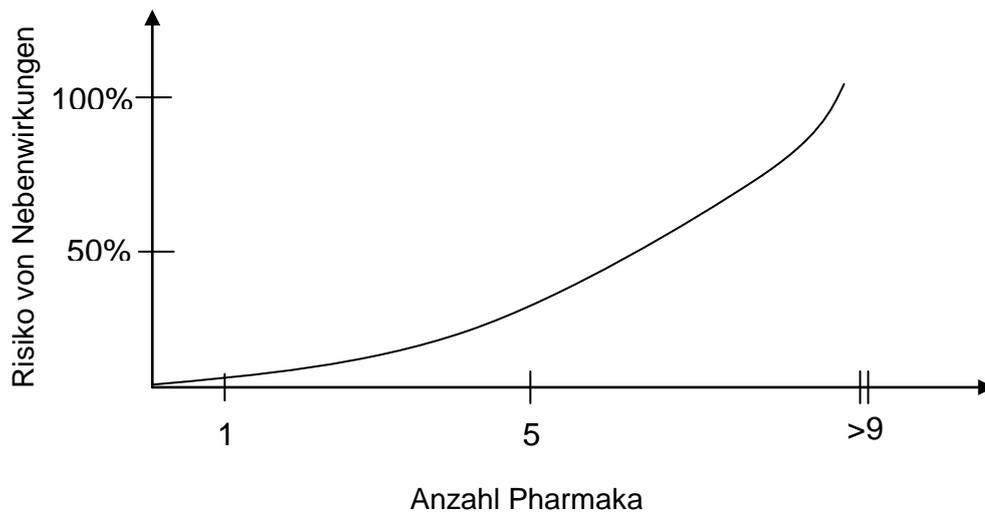
UAWs

10 Arzneimittelsicherheit

- Wie häufig treten unerwünschte Wirkungen im Vergleich zur Wirkung auf?
- Gibt es nicht-dosisabhängige unerwünschte Wirkungen, wie z.B. Allergisierung?
- Ab welcher minimalen Dosis treten unerwünschte Wirkung, auch seltene, auf?



Anzahl Medikamente/Patient, eine theoretische Überlegung



10.1 Qualitative Abweichungen von der Wirknorm

→ „normale“ (= bekannte) unerwünschte Wirkungen bei richtiger Dosierung, aber ausserhalb der Therapieabsicht

Beispiel 1: Atropin

Ziel: Pupillendilatation zur Spiegelung des Augenhintergrundes

UAW: Akkommodationslähmung und Lichtempfindlichkeit → Massnahmen?

Beispiel 2: Neuroleptikum (z.B. Phenothiazine)

Ziel: Zähmung, Beruhigung, Kombinationsnarkose

UAW: Blutdrucksenkung, Pulsfrequenzerhöhung, Poikilothermie, Katalepsie → Massnahmen?

Beispiel 3: Penicillin

Ziel: antimikrobielle Therapie

UAW: Allergisierung (Mensch und Tier)

Behandlung von laktierenden Kühen → Penicillin in der Milch → sensibilisierter Mensch zeigt allergische Symptome

N.B. Eine Langzeittherapie führt bei 25% der behandelten Menschen zu allergischen NW (Urticaria – Fieber – Schock (selten)).

Der Tierarzt oder die Tierärztin ist verantwortlich für

- die Überwachung der Therapie
- die Information des Tierbesitzers
- die Meldung von noch nicht bekannten UAWs (s. dazu auch Skript „Rechtliche Grundlagen des Tierarzneimittleinsatzes“)

10.2 Meldung unerwünschter Tierarzneimittelwirkungen

Dieses Formular ist eine Kurzversion des normalen Meldeformulars. Weitere Formulare können unter www.vetvigilance.ch heruntergeladen werden.

Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie Pharmacovigilance Winterthurestrasse 260 CH-8057 Zürich Fax : 044.635.89.10	Swissmedic, Schweizerisches Heilmittelinstitut Abt. Tierarzneimittel – Pharmacovigilance Hallerstrasse 7 CH-3000 Bern 9 Fax : 031.322.04.18
---	--

I. Allgemeine Informationen

Meldungsnummer (ausgefüllt durch Swissmedic)	
Melder → Kontaktperson	<input type="checkbox"/> Tierarzt / Tierklinik <input type="checkbox"/> Tierbesitzer <input type="checkbox"/> Tiermedizinstudent <input type="checkbox"/> Industrie <input type="checkbox"/> Forschung <input type="checkbox"/> Behörde <input type="checkbox"/> Andere Privatperson
Name, Vorname, Adresse, Telefon, Fax	
Email Adresse	
Behandelnder Tierarzt (Adresse, Telefon,...)	
Datum der Reaktion	

II. Tier

Spezies, Rasse, Alter, Gewicht, Geschlecht	
--	--

III. Medikament

Medikament (oder Substanz), Hersteller	
Aktive Substanz(en): (bitte alle eingeben)	
Wurde die Vertriebs-/Herstellerfirma informiert ?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Unbekannt
Behandlung durch...	<input type="checkbox"/> Fachperson <input type="checkbox"/> Besitzer <input type="checkbox"/> Mehrere Pers. <input type="checkbox"/> Unbekannt
Applikationsart, Dosierung, Intervall	
Umwidmung von Humanpräparat ?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein

IV. Unerwünschte Wirkung(en)

Dauer bis Auftritt der Symptome	Min	Std	Tage
	(ungefähr, nur zutreffendes ausfüllen)		
Symptome			
Gleichzeitig verabreichte Medikamente / Substanzen (Dosierung, Frequenz)			
Behandlung der unerwünschten Reaktion			
Ev. weiterführende Untersuchungen (Labor, Röntgen, usw...)			

Kurze Beschreibung	
Stehen Berichte (Labor, Pathologie,...) oder Bilder zur Dokumentation der Reaktion zur Verfügung ?	<input type="checkbox"/> Unbekannt <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein

V. Beurteilung

Kausalität (Zusammenhang zw. Ursache und Effekt)	<input type="checkbox"/> Wahrscheinlich <input type="checkbox"/> Möglich <input type="checkbox"/> Keine Kausalität <input type="checkbox"/> Unbekannt
---	---

(Formular abrufbar auf www.vetvigilance.ch)

10.3 Quantitative Abweichungen von der Wirknorm

10.3.1 Überdosierung: absolut und relativ

Eine absolute Überdosierung entsteht wenn zuviel appliziert/verabreicht wird, eine relative wenn der Wirkstoff durch langsame Elimination (zB. Interaktionen, Nieren-, Leberinsuffizienz) akkumuliert.

- **Falsche Applikationsart**

Neomycin i.v. statt s.c. → Neurotoxizität

Tilmicosin i.v. statt s.c → tödliche Kardiotoxizität

- **Verwechslungen**

Colistin 1 mg Colistin **Sulfat** = 18'000 internationale Einheiten (IE)

 1 mg Colistin **Base** = 30'000 IE

Colistin gehört (wie zB. Penicillin und Spiramycin) zu den Antibiotika, die in internationalen Einheiten (also nach Ihrer Aktivität) dosiert werden. Die Dosierung erfolgt in IE (engl. IU), das Rezept bezieht sich aber auf die chemische Entität (Sulfat, Base, usw.). Dies kann zu Verwechslungen führen, insbesondere bei der Ausstellung eines Rezepts für die sog. *Formula magistralis* (s. dazu Vorlesung „Rechtliche Grundlagen des Tierarzneimittleinsatzes“).

- **Verminderte Ausscheidung**

Aminoglykoside wie zB. Gentamicin werden v.a. durch glomeruläre Filtration ausgeschieden, bei nur 10% Clearance kommt es zur Akkumulation.

→ *Massnahme?*

- **Geringe therapeutische Breite (s. Kapitel 6 Begriffe)**

Herzglykoside (zB. Digitalis/Digoxin®) beim Hd → UAW: Erbrechen, AV-Block, paroxysmales Vorhofflimmern

- **„Dosisanpassungen“ bei Kombinationspräparaten**

Cobiotic N®: enthält 200'000 IE Procain-PenG und 250 mg Dihydrostreptomycin pro mL

Gefährlich bei Dosiserhöhung oder renaler Insuffizienz (t_{1/2} von Streptomycin kann von normal 12 h auf bis zu 5 Tagen verlängert werden)

Empfehlungen:

Grosstiere: 20'000 IE/kg/die Procain-PenG

 12 mg/kg/die Streptomycin.

→ Bei DosisEinstellung nach Empfehlungen für Penicillin ergibt sich eine Überdosierung des Streptomycins (→ Streptomycin wirkt ab 15 mg/kg toxisch!)

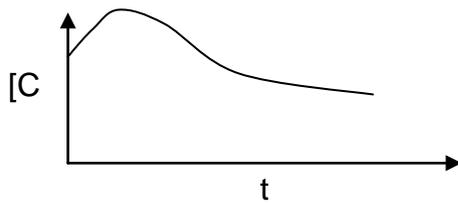
10.3.2 Beispiel aus der Praxis

Dosierung bei Obesitas:

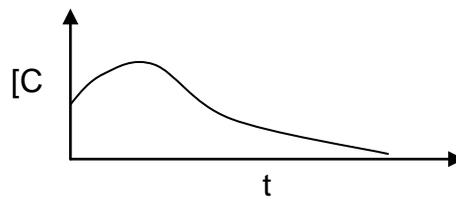
- Eine Katze mit 45% Übergewicht wird mit Gentamicin (Aminoglykosid-Antibiotikum, sehr wasserlöslich) therapiert. Dosis: 3 mg/kg KGW i.v. oder s.c.
- Pharmakokinetik: wegen vermehrtem Fettgewebe entsteht ein relativ kleineres VD für wasserlösliche Arzneimittel, bzw. ein grösseres VD für fettlösliche Arzneimittel (zB. Propofol, ein Anästhetikum).

Wirkspiegel-Zeitverlauf

Obesitas, AUC = 50



Normalgewicht, AUC = 22



→ Bei Übergewicht muss die Gentamicin-Dosis um 10 - 20% reduziert werden

11 Mechanismen und Ursachen von unerwünschten Wirkungen

11.1 Idiosynkrasie

Definition: Genetisch fixierte Abweichungen von der Reaktionsnorm bei Erstkontakt („eigene Säftemischung“).

Beispiele

- **Transfusionstherapie**

Konstitutive AB0-Inkompatibilität beim Menschen (Typ II-Immunreaktion).

- **Maligne Hyperthermie (Mensch, Schwein, Windhund)**

Halogenierte Gase wie Halothan führen zu erhöhtem mitochondrialem Ca^{2+} -Transport → Hyperthermie, Muskelrigidität, Azidose, Tachykardie, Tod. ≥80% der Piétrain-Schweine waren betroffen.

CAVE: neuere halogenierte Inhalationsnarkotika wie Isofluran können eine MH ebenfalls auslösen! Die Inzidenz dieser unerwünschten Wirkung ist aber bei diesen Wirkstoffen deutlich kleiner im Vergleich zu Halothan.

- **Ivermectin (Collies, Bobtails, austr. Rinderrassen)**

Auf Grund einer Mutation im MDR-1 Gen (**M**ulti **D**rug **R**esistance Gen, ursprünglich in Krebszellen identifiziert) wird ein defektes para-Glykoprotein (pGP) exprimiert. Da das letzte zur Herausbeförderung des Ivermectins aus dem Gehirn der Säugetiere benötigt wird, akkumuliert der Wirkstoff im Gehirn der Tiere mit MDR-1 Mutationen. Die typischen Symptome sind Tremor, Ataxie und Koma (bis 14 Tage lang).

Für weitere Informationen, siehe Webseite der Universität Giessen:

http://www.vetmed.uni-giessen.de/pharmtox/mdr1_defekt.php

- **Phenylbutazon (Shetland-Ponies)**

Der Entzündungshemmer Phenylbutazon wird in der Pferdemedizin sehr häufig eingesetzt. Shetland Ponies reagieren deutlich empfindlicher auf den Wirkstoff im Vergleich zu anderen Pferderassen. Die Symptome sind: Appetit- und Gewichtsverlust, gastrointestinale Ulzerationen, massiver Albuminabfall, besonders schwerwiegende Fälle können tödlich enden.

11.2 Allergische Reaktionen

Allergische Reaktionen (auch Überempfindlichkeitsreaktionen genannt) treten im Gegensatz zu Idiosynkrasien immer nach Zweitkontakt. Der erste Kontakt mit dem Allergen muss nicht immer medikamentös sein (zB Penicillinallergie bei Pferden, Erstkontakt durch Schimmelpilze im Heu)

Symptome: Urtikaria (Nesselfieber), Fieber, Kreislaufschock, Leberschäden, Nierenschäden, Polyarthritits.

Typ	Reaktion	AK bzw. Agens	Klinische Manifestation	Beispiel
I	Anaphylaktisch (AK an Zelloberfläche-Mastzellen-Histamin)	IgE	anaphylaktischer Schock Urticaria	Penicilline
II	Zytotoxisch (Ag an Zelloberfläche)	IgG IgM	hämolytische Anämie Thrombozytopenie Agranulozytose	Penicilline Sulfonamide
III	Arthusreaktion (zirkulierende Immunkomplexe)	IgG IgM	Glomerulonephritis Exantheme, Serumkrankheit	Penicilline Penicilline
IV	Spätreaktion	sens. Lymphozyten	verzögerte Hautreaktion (Tuberkulintyp), Kontakt- ekzeme, Fotoallergien	Ampicillin Sulfonamide

Arzneimittelinduzierter Lupus

(SLE = Systemischer Lupus erythematosus)

Systemerkrankung: disseminierte nekrotische Immunkomplexvaskulitis

Problem: Autoantikörper gegen DNS, Mitochondrien etc.

Diagnostik: ANA-Test (antinukleäre Antikörper)

Auslöser: Procainamide (Herzmittel, Tachyarrhythmien)
Thyreostatika (Carbimazol, Propylthiouracil, Thiamazol)

Klinik: 95% der Fälle mit Fieber und Gewichtsverlust
85% der Fälle mit Anämie (normo- bis hypochrome Anämie)
ausserdem Purpura, Perikarditis, Pleuraergüsse, Urticaria etc.

Verlauf: schubweise

Therapie: Glukokortikosteroide
NSAIDs (nicht-steroidale antiinflammatorische Agentien)

11.3 Toleranz

Eine regulatorische Leistung des Körpers, der die Arzneimittelwirkung herabsetzt.

- **Pharmakokinetische Toleranz**

Induktion der Biotransformationsenzyme, z.B. durch Barbiturate, Chloramphenicol

- **Pharmkodynamische Toleranz**

Verringerung der Rezeptorendichte, z.B. durch Opiate, Alkohol

Wirkt fast nie gegen alle Wirkqualitäten von Arzneimitteln:

Bsp. Opiode: Wirkung dämpfend → starke Toleranz

 Wirkung erregend → schwache Toleranz

Bsp. Schlafmittel: stimulierende Wirkung

Kann akut eintreten (Tachyphylaxie), z.B. bei Ephedrin (Bronchospasmolytikum, indirekt sympathomimetisch) → Noradrenalin-Freisetzung aus den synaptischen Bläschen führt zur Speicherdepletion (gilt auch für Serotonin und Histamin).

12 Sucht und Dependenz (die dunkelgraue Seite der Medizin)

- **Dependenz (Definition WHO)**

Psychischer bzw. physischer Zustand, der sich aus der Wechselwirkung zwischen Individuum und Droge ergibt und mit folgenden Phänomenen verknüpft ist:

- Toleranz
- physische Abhängigkeit (= Dependenz)
- psychische Abhängigkeit

- **Abusus (Definition WHO)**

Verwendung von Arzneimitteln ohne therapeutisch begründbare Indikation.

- **Physische Abhängigkeit**

Bei Entzug stehen vegetative Reaktionen im Vordergrund, die meist advers zur Initialwirkung sind (z.B. Schlafmittel → Erregung); betroffen sind v.a. Alkohol, Morphin und andere Opiate, Barbiturate, Tranquillantien.

- **Psychische Abhängigkeit**

Nagender Drang, „Belohnungsverhalten“, v.a. bei Coffein, Kokain, Nikotin, Opiate.

- **„Sucht“ ↔ „Belohnung“ im mesolimbischen System:**

→ Dopaminfreisetzung ↑↑↑ durch μ - und δ -Agonisten → Euphorie

→ Dopaminfreisetzung ↓↓↓ durch κ -Agonisten → Dysphorie

Sehr viele der nachfolgend präsentierten Wirkstoffgruppen sind auf Grund des Suchtpotentials dem Betäubungsmittelgesetz unterstellt (s. Vorlesung „Rechtliche Grundlagen des Tierarzneimittleinsatzes“). Da Medizinalpersonen im Rahmen der Berufsausübung einen einfacheren Zugang zu diesen Wirkstoffen haben, sollen die medizinischen Einsätzen und die Risiken der Wirkstoffe nachfolgend vorgestellt werden.

12.1 Opioide

Opioide sind sehr potente Schmerzmittel und werden zum Teil auch als Hustenmittel eingesetzt.

Morphin ist die Muttersubstanz dieser Gruppe und wurde erstmals 1804 vom deutschen Apotheker Sertürner isoliert. Er nannte den Stoff zunächst „Morphium“ nach Morpheus, dem griechischen Gott der Träume. Erst später bekam der Wirkstoff den heutigen Namen „Morphin“. Morphin wird aus Opium, d.h. aus dem getrockneten Milchsaft des Schlafmohns (*Papaver somniferum*), gewonnen.

Erwähnenswert ist das Morphin-Derivat Diacetylmorphin, besser bekannt unter dem Namen **Heroin** (aus dem griech. Heros: „der Held“). Trotz sechsfach höherer schmerzstillender Wirkung im Vergleich zum Morphin ist die therapeutische Anwendung von Heroin auf Grund des sehr hohen Suchtpotentials in den meisten Ländern, inkl. Schweiz, verboten.

Codein ist ein weiteres wichtiges Morphin-Derivat (3-Methylmorphin), welches häufig als Hustenmittel, aber auch als Schmerzmittel, eingesetzt wird. Es kommt in Opium, der natürlichen Quelle, mit einem Anteil von 1-2% vor. Das erste Patent zum Einsatz als Arzneimittel hatte im Jahr 1912 das Pharmaunternehmen Boehringer Ingelheim. Im Körper der Säugetiere wird Codein durch Demethylierung zu Morphin metabolisiert.

Weitere Opioide, welche medizinisch angewendet werden sind unter anderen **Fentanyl**, **Buprenorphin**, **Oxycodon** und **Hydromorphon**. **Tramadol** und **Butorphanol** sind weitere Opioide, die aber dem Betäubungsmittelgesetz nicht unterstellt sind. Anekdotisch ist der Einsatz von **Etorphin**, ein Opioid, welches nur in der Zootiermedizin eingesetzt wird, und je nach Quelle 3'000 bis 10'000mal potenter ist als Morphin. Die benötigte Gesamtdosis für einen Elefant (im Durchschnitt ca. 4000 kg) beträgt 6 mg!

Opioide binden an spezifische Rezeptoren im Gehirn. Die physiologische Funktion dieser Rezeptoren ist die Bindung der Endorphine (= endogene Opioide). Opioide wirken über eine Erhöhung der Dopaminfreisetzung.

Opioide führen zu einem Zustand der seelischen Ruhe und Unbeschwertheit (Wirkung im limbischen System), aber auch zu Teilnahmslosigkeit, Willensschwäche und Persönlichkeitszerfall.

Bei akuter Vergiftung: Koma (tiefer Schlaf), Miosis (verengte Pupillen) und Atemdepression (2 - 4 Atemzüge/min). Antidota: Levallorphan 0.2-2 mg, i.v. oder Naloxon 0.4-0.8 mg, i.v.

Toleranz entwickelt sich innert ca. 3 Wochen, bei Diacetylmorphin (= Heroin) innert 2-3 Tagen. Bei starken chronischen Schmerzen kommt es i.d.R. nicht zu Dependenz.

Entzugssymptome: Tränenfluss, Niesen, Gähnen, Tachypnoe, Blutdruckkrisen, Diarrhoe, motorische Unruhe und Reizbarkeit.

Betäubungsmittelgesetz: Opioide sind dem Betäubungsmittelgesetz unterstellt und in verschiedenen Verzeichnissen zu finden (s. Skript „Rechtliche Grundlagen des Tierarzneimittelleinsatzes“). Für Morphin, Fentanyl und Buprenorphin gelten strenge Kontrollmassnahmen (Verzeichnis a). Codein ist in den Verzeichnissen a und c (ohne Rezeptpflicht, je nach Menge im Präparat) aufgeführt. Heroin ist ein verbotener Wirkstoff (s. Verzeichnis d, Betäubungsmittelverzeichnisverordnung).

Medizinische Anwendung: Behandlung von starken Schmerzen während und nach Operationen, Hustenmittel.

12.2 Barbiturate

Barbiturate sind alte Wirkstoffe, die heutzutage eher selten eingesetzt werden. Sie sind Derivate der Barbitursäure, welche erstmals 1864 hergestellt wurde (und angeblich nach der Geliebten des Entdeckers – Barbara – benannt wurde!). Diese Wirkstoffe waren für viele Jahrzehnte die einzigen verfügbaren Schlafmittel. Das erste Barbiturat (Barbital®) wurde 1902 synthetisiert. Kurzwirkende Barbiturate wurden ebenfalls zur Anästhesieeinleitung angewendet.

Barbiturate wirken durch Bindung an den GABA_A Rezeptor, dosisabhängig von sedierend über hypnotisch (Schlaf) bis zu narkotisch. Daneben wirken sie auch antiepileptisch. In der Veterinärmedizin werden sie gegen Epilepsie (UAW: gleichzeitige Sedation) oder in Überdosis zur Euthanasie der Tiere eingesetzt.

Beispiele sind **Phenobarbital** (zur Behandlung der Epilepsie), **Pentobarbital** (zur Euthanasie), oder **Thiopental** (Anästhesieeinleitung).

Die pharmakokinetische Toleranz tritt innert Tagen auf (Enzyminduktion), die pharmakodynamische später. Toleranz ist auch bei Zellkulturen nachweisbar: Gliazellen zeigen einen verminderten Sauerstoffverbrauch nach ca. 4 Wochen. Die Folgen der Toleranz sind verkürzte Schlafzeiten und Hypothermie. Physische Dependenz beim Menschen v.a. mit kurzwirkenden Barbituraten, beim Tier v.a. mit langwirkenden Barbituraten.

Entzugssymptome: Hyperirritabilität, Tremor, Erbrechen, Hyperthermie, Konvulsionen, epileptische Anfälle durch „rebound“-Effekte. Die molekularen Mechanismen sind unklar, mit Sicherheit sind Acetylcholin, Noradrenalin und Dopamin reduziert sowie die Rezeptorenbindung von ACh und GABA reduziert. Ausserdem wird eine reduzierte Rezeptorsensitivität vermutet.

Betäubungsmittelgesetz: Barbiturate sind dem Betäubungsmittelgesetz unterstellt. Für diese Wirkstoffe gilt eine leicht gelockerte Kontrolle (s. Verzeichnis b, Betäubungsmittelverzeichnisverordnung).

Medizinische Anwendung: Anästhesieeinleitung, Behandlung der Epilepsie, Euthanasie von Tieren.

12.3 Amphetamine („Psychoanaleptika“)

Amphetamin (= alpha-Methylphenethylamin) ist die Stammverbindung der gleichnamigen Klasse. Erstmals im 1887 durch Edeleanu im Zuge seiner Doktorarbeit synthetisiert. Es ist ein indirektes Sympathomimetikum und hat somit eine stimulierende Wirkung auf das Zentralnervensystem. Seine Struktur (nicht aber seine Wirkung!!) ist derjenigen von Noradrenalin ähnlich.

Methamphetamin wurde erstmals 1893 in Japan synthetisiert und 1921 patentiert. In Deutschland wurde Methamphetamin ab 1938 unter der Marke Pervitin® in den Handel gebracht. In der Zeit von April bis Juni 1940 („Blitzkrieg“) wurden mehr als 35 Millionen Tabletten Pervitin® bezogen und das Präparat blieb bis 1988 im Handel. Heute gehört Methamphetamin (in der Szene auch „Meth“ oder „Crystal“ genannt) zu den verbotenen

Wirkstoffen (s. Betäubungsmittelverzeichnisverordnung). Die chemische Struktur (nicht aber die Wirkung!!) ist derjenigen von Adrenalin ähnlich.

Wirkprinzipien der Amphetamine

Die Wirkung des Amphetamins auf das ZNS besteht hauptsächlich in der Ausschüttung der Neurotransmitter Noradrenalin (NA) und Dopamin – bei einem ungefähren Verhältnis von 3,5-zu-1. Eine wesentliche Ausschüttung von Serotonin wird dagegen nicht beobachtet (siehe dazu Ecstasy). Der extrazelluläre Transmitterspiegel wird erhöht. Im Gegensatz zum Prinzip der Wiederaufnahmehemmung (siehe Ecstasy) geschieht dies unabhängig vom Signalimpuls der Nervenzelle.

- Periphere Wirkungen: NA- und Adrenalinfreisetzung

Wirkprofil

- weniger Müdigkeit (→ Einsatz im Krieg), gesteigerte motorische Aktivität
- mehr Selbstbewusstsein, reduzierte Selbsteinschätzung
- Konzentrationsfähigkeit: quantitativ ++ (einfache Aufgaben); qualitativ +/- (mehr Fehler)
- ev. Euphorie
- reduzierter Appetit (Appetitzügler → illegale Präparate aus dem Internethandel)

UAWs

- Ruhelosigkeit, aggressives Verhalten nach initialem "Flash"
- pulmonale Hypertension, Tachykardie, Arrhythmien, Herzinfarkt, Kollaps, Schlaganfälle
- Hyperthermie, Konvulsionen
- Sehr starke Toleranzbildung: innert Minuten, Effekte verschwinden noch bevor Blutspiegel signifikant abfällt
- Dependenz, paranoide Psychosen, Halluzinationen, Schlaflosigkeit

Die LDLo (Lethal Dose Low/niedrigste publizierte letale Dosis) beim Menschen liegt vermutlich bei ca. 1,3 mg/kg; bei 75 kg Körpergewicht entspräche das etwa 100 mg. Bei bestehender Toleranz liegt die Dosis bedeutend höher, so sind Fälle von Einzeldosen von 1000 mg und Tagesdosen von bis zu 5000 mg bekannt.

Die wiederholte Einnahme (in rascher Folge) von Amphetamin führt zu einer kurzfristigen Toleranzentwicklung: Die Speichervesikel in den Neuronen erschöpfen sich nach mehrmaliger Stimulation, sodass kein Noradrenalin und Dopamin mehr zur Ausschüttung zur Verfügung steht. Erst einige Stunden später, füllen sich die Speichervesikel wieder mit den Neurotransmittern auf.

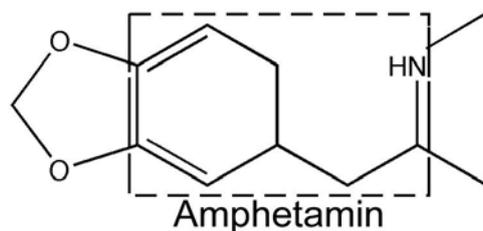
Entzugssymptome: Depression, Angst, Heisshunger, Schlafbedürfnis.

Betäubungsmittelgesetz: Amphetamine sind dem Betäubungsmittelgesetz unterstellt und sind verbotene Wirkstoffe (s. Verzeichnis d, Betäubungsmittelverzeichnisverordnung).

Medizinische Anwendung: Amphetamine sind eine grosse inhomogene chemische Klasse. Ritalin® (Methylphenidat, zur Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung – ADHS bei Kindern) gehört auch zu dieser Familie.

12.4 „Ecstasy“

Ecstasy ist ein Sammelbegriff für viele chemisch verwandte Phenylethylamine. **MDMA** (=3,4-Methylendioxy-N-methylamphetamin) dient als "Modellsubstanz" und wird oft als Synonym für Ecstasy eingesetzt (Laut Studien aus dem Jahr 2004 enthalten Ecstasy Tabletten in mehr als 95% der Fälle MDMA). Im engeren Sinne handelt es sich aber bei "Ecstasy" um eine Bezeichnung für eine Gruppe von Methylendioxyamphetaminen ("Designerdrogen", weil relativ einfach zu synthetisieren/derivatisieren). Definitionsgemäss und chemisch gesehen sind es immer Derivate des Amphetamins (hier unten das Beispiel des MDMA):



MDMA wurde 1912 bei der Firma E. Merck in Darmstadt synthetisiert und zum Patent angemeldet, es wurde aber nie als Medikament vermarktet. MDMA induziert im Zentralnervensystem die Ausschüttung des endogenen Monoamin-Neurotransmitters Serotonin (und zT. auch Noradrenalin) und blockiert dessen Wiederaufnahme aus dem synaptischen Spalt. Dies führt zu einem unüblich erhöhten Spiegel dieser Botenstoffe im Gehirn. Da Serotonin entscheidend die Stimmungslage des Menschen prägt, ergeben sich die nachfolgend aufgelisteten Charakteristika des Wirkprofils.

Wirkprofil

- Psychodelische (halluzinogene) Wirkung
- Andere unter „Amphetamin“ beschriebene Wirkungen (alle "Ecstasy"-Formen sind Amphetaminderivate)

aber

- Nicht-lineare Pharmakokinetik: geringe Erhöhung der MDMA Einnahme führt zur signifikant erhöhtem Blutspiegel
- Kann tryptaminerge Nervenendigungen im Hypothalamus und im Cortex zerstören (Heilung nach Absetzen unvollständig). Diese Zerstörung dürfte auf Degradationsmetaboliten des MDMA zuzuschreiben sein.
- Zusätzlich verursacht der Hauptmetabolit von MDMA eine erhöhte Vasopressin-freisetzung -> Wasserretention -> Hyponatriämie
- **"Serotonin Syndrom"**: Die Aufnahme von MDMA kann bis zu 80% des zentral gespeicherten Serotonins blitzartig freisetzen. Folgende Symptome können auftreten:
 1. Erhöhte Körperaktivität, Schweissausbrüche, Kiefersperre, Hyperthermie, metabolische Azidose
 2. Inkoordination, Hyperreflexie, Verwirrtheit
- „bad trips“ (24-stündige Panikphasen), paranoide Psychosen

- „Flashbacks“: Wirkung ohne Drogeneinnahme, ausgelöst z.B. durch Cannabinoide (bei ca. 15% der Konsumenten persistierend über Jahre)
- Mögliche Symptome bei Überdosierung (ohne Anspruch auf Vollständigkeit...)
 1. Potentiell fatale Hyperthermie, Tachykardie, Hypertension, Arrhythmien
 2. Metabolische Azidose, zerebrale Hämorrhagien, akute Niereninsuffizienz
 3. Konvulsionen, Koma

Die letale Dosis (LD_{50}) bei Menschen wird auf 16-24 mg/kg geschätzt. Es ergibt sich, dass 20-30 Tabletten (mit einem durchschnittlichen Inhalt von 60-65 mg MDMA) bei einem Menschen von 70 kg der letalen Dosis entsprechen würden. Die Häufigkeit der Todesfälle variiert je nach Studie zwischen 1: 2'000 und 1:50'000.

Dependenz: extrem schnelle Entwicklung einer pharmakodynamischen Toleranz.

Betäubungsmittelgesetz: „Ecstasy“ (eigtl. MDMA, MDE, usw.) ist dem Betäubungsmittelgesetz unterstellt und ist wie alle verwandten Wirkstoffe verboten (s. Verzeichnis d. Betäubungsmittelverzeichnisverordnung).

Medizinische Anwendung: keine für Ecstasy (nur experimentelle Studien). Die Blockierung der Serotonin-Wiederaufnahme ist der Grundmechanismus vieler Antidepressiva wie zB. Prozac®.

12.5 Mephedron

Mephedron (= 4-Methylmethcathinon, 4-MMC, Methylenedioxyprovaleron; in der Szene „Badesalze“), gehört ebenfalls zu den Amphetaminen und innerhalb dieser Gruppe zu den Cathinon-Derivaten. **Cathinon** ist eines der Alkaloide aus dem Kathstrauch (*Catha edulis*). Aus der Pflanze wird die Droge "**Kath**" gewonnen, die vor allem in Ostafrika und auf der arabischen Halbinsel verbreitet ist. Cathinon besitzt neben der stimulierenden auch eine lokalanästhetisierende sowie anorektische Wirkung.

Mephedron ist nasal und oral wirksam. Wirkungen sind ähnlich denjenigen von Amphetaminen: Euphorie, gesteigerte Aufmerksamkeit, Wachheit, Appetithemmung und Verringerung des Schlafbedürfnisses. Es können Reizungen und Verätzungen der Haut (bei Hautkontakt), Brennen in der Nase (bei nasalem Konsum), und Reizung des oberen Rachenbereiches eintreten.

Nach der Einnahme folgen Craving, gestörtes Kurzzeitgedächtnis, Konzentrations-schwierigkeiten, erhöhte Herzfrequenz oft bis hin zu Herzrasen, Gefühle von Angst und Niedergeschlagenheit, starkes Schwitzen, erweiterte Pupillen, Müdigkeit und Trägheit, veränderte Wahrnehmung, Schlaflosigkeit und unklare Erinnerungen an die Zeit der Drogenwirkung auf. Zur Zeit (2012) fehlen noch Erkenntnisse über Langzeitwirkungen.

Un den USA wurde 2011 über Patienten, die völlig ausser Kontrolle sind, sowie Selbstverstümmelungen und Gewalttaten im Rausch berichtet. "Wenn man die schlimmsten Wirkungen von Meth, Kokain, PCP, LSD und Ecstasy zusammennimmt", sagte der Direktor des Louisiana Poison Center, "dann hat man eine Vorstellung davon, was wir hier manchmal [mit Mephedron] sehen." (Spiegel, 17.07.2011).

12.6 Cannabinoide („recreational drugs“)

Cannabis: harziges Sekret aus der indischen Hanfpflanze

Marihuana: getrocknete Blüten und Blätter

Haschisch: Harz der weiblichen Pflanze

Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC) ist der Hauptwirkstoff und wurde erstmals 1964 in Israel isoliert. Besonders reich an THC sind die unbefruchteten weiblichen Blütenstände (etwa 6 bis 20 %), der THC-Gehalt der übrigen Pflanzenteile ist weit geringer (knapp 1 %). In den Samen der Pflanze ist gar kein THC enthalten. Männliche Pflanzen haben im Unterschied zu weiblichen einen sehr geringen THC-Gehalt. Es werden auch Methyl- und Propyl- Δ^9 -THC in nepalesischen Haschproben gefunden. Diese Wirkstoffe sind sehr psychoaktiv.

THC wirkt auf mindestens zwei Arten von spezifischen Rezeptoren, die bei Säugetieren vorkommen, CB1 und CB2. Die physiologische Funktion dieser Rezeptoren ist die Bindung der Endocannabinoide, welche Prozesse wie Schmerz, Schlafinduktion, Appetit- und Motilitätssteuerung, Temperatursteuerung und Neuroprotektion regulieren. Über die genaue Wirkung ist noch wenig bekannt: Dopamin dürfte dabei auch eine gewisse Rolle spielen.

THC wird rasch metabolisiert, die Wirkung hält aber länger an (48 h).

Wirkprofil

- Sedation, Ruhe, „Erholung“, Entrücktheit, milde Euphorie
- Assoziationsreichtum (subjektiv)

aber auch

- Verstimmung, Erregung, Psychosen → „bad trips“
- Halluzinationen, psychomotorische Verlangsamung (→ Verkehrstauglichkeit)

Toleranz

Theoretisch ist eine dynamische Toleranz zu erwarten, praktisch sind die Dosen dafür aber zu gering. → Dependenzgefahr gering

Betäubungsmittelgesetz: Cannabis, THC und Derivate sind dem Betäubungsmittelgesetz unterstellt und sind verbotene Wirkstoffe (s. Verzeichnis d, Betäubungsmittelverzeichnisverordnung).

Medizinische Anwendung: Einsatz möglich gegen Übelkeit, Erbrechen und Kachexie, v.a. bei Krebspatienten. Eingesetzt werden THC (und das synthetisch hergestellte Dronabinol) und Cannabidiol. Experimentell bei Alzheimerpatienten und Patienten mit Multipler Sklerose.

CB-Rezeptoren sind mögliche Ziele für verschiedene Therapien. Ein CB1-Blocker (Rimonabant) war für eine kurze Zeit als Appetitzügler zugelassen. Wegen erhöhter Suizidrate bei den Patienten wurde die Zulassung 2008 widerrufen.

12.7 LSD: Lysergsäurediethylamid

LSD ist ein 1938 durch A. Hofmann (Sandoz) synthetisiertes Derivat der Lysergsäure, die als Mutterkornalkaloid natürlich vorkommt. Der Mutterkornpilz (*Claviceps purpurea*) wächst parasitisch auf Roggen und anderen Süßgräsern. Die Bezeichnung Mutterkorn geht auf die

frühere Verwendung als Abtreibungsmittel zurück (Wirkung auf die Gebärmutter), da die Inhaltsstoffe wehenauslösend sind.

LSD ist eines der stärksten bekannten Halluzinogene mit einer 6-12 Std anhaltenden Wirkung ab einer Dosis von 30 Mikrogramm. Im April 1943 nahm Hoffmann 250 Mikrogramm des Wirkstoffs zur Testzwecken und protokollierte anschliessend den Selbstversuch: „Beginnender Schwindel, Angstgefühl, Sehstörungen, Lähmungen, Lachreiz. [...] Alles in meinem Gesichtsfeld schwankte und war verzerrt wie in einem gekrümmten Spiegel. [...] Die Nachbarsfrau [...] war nicht mehr Frau R., sondern eine böartige, heimtückische Hexe mit einer farbigen Fratze.“

Pharmakologisch gehört LSD zur Gruppe der serotoninverwandten Substanzen. LSD wurde unter dem Handelsnamen Delysid® vom Pharmakonzern Sandoz zur psychiatrischen Behandlung und zu Forschungszwecken vermarktet. Das Präparat wies folgende Indikationen auf: „(a) *In der analytischen Psychotherapie zur Förderung seelischer Entspannung durch Freisetzung verdrängten Materials.* (b) *Experimentelle Studien über das Wesen der Psychose: Indem der Psychiater selbst Delysid einnimmt, wird er in die Lage versetzt, eine Einsicht in die Welt der Ideen und Wahrnehmungen psychiatrischer Patienten zu gewinnen.*“

Wirkprofil

- Wirkungsmechanismus ist zT noch unbekannt: LSD ist dank seiner Struktur ein partieller Serotoninantagonist. Wirkungsorte sind der Cortex (→ Stimmung, Wahrnehmung) und der Locus coeruleus, welcher für die zentrale Integration von äusserlichen Stimuli verantwortlich ist.
- zuerst vegetative Wirkungen: Tremor, Schwächegefühl, evt. leichte Hyperthermie, evt. Schwitzen, Tränenfluss, Blutdruckerhöhung, Tachykardie
- dann „innere Spannung“, Euphorie (oder Dysphorie)
- nach 2 h: visuelle Illusionen (Halluzinationen, individuell sehr variabel, Makropsie, Mikropsie), Verstärkung der sensorischen Inputs (Farben, Gerüche, Klänge)

aber auch

- Selbstüberschätzung bis zum psychotischen Zustand
- „Autos aufhalten“, „aus dem Fenster springen“
- Horrorvisionen („bad trips“), "Flashbacks" können jahrelang auftreten

LSD verursacht eine psychische Dependenz und eine hohe Toleranzentwicklung, die sich auf andere Substanzen ausdehnt (Psilocybin, Mescaline). Die Toleranz verschwindet nach einigen Tagen ohne Konsum.

Betäubungsmittelgesetz: LSD ist dem Betäubungsmittelgesetz unterstellt und ist ein verbotener Wirkstoff (s. Verzeichnis d, Betäubungsmittelverzeichnisverordnung).

Medizinische Anwendung: LSD: Keine (mehr!).

Derivate der Mutterkornalkaloide in der Veterinärmedizin: **Ergometrin** wurde als Wehenauslöser bei Kühen eingesetzt. **Cabergolin** wird gegen Scheinträchtigkeit der Hündin

eingesetzt. **Pergolid** ist ein Dopaminrezeptoragonist zur Behandlung des Cushing-Syndroms beim Pferd zugelassen.

In der Humanmedizin werden Derivate von Mutterkornalkaloiden u.a. zur Behandlung von Migräne und Parkinson'scher Krankheit eingesetzt.

12.8 Kokain

Im Winter 1859/60 isolierte Niemann die aktiven Komponenten des Cocastrauches (*Erythroxylon coca*, ursprünglich aus Südamerika aber seit 1750 in Europa bekannt). Er gab dem Alkaloid den Namen Kokain. Ab 1879 wurde Kokain verwendet, um Morphinabhängigkeit zu behandeln (!). Im selben Jahr wurde die schmerzstillende Wirkung des Kokains beschrieben und 1884 kam es als Lokalanästhetikum in Deutschland in klinischem Gebrauch. Seine Wirkung wurde von S. Freud beschrieben: „Die psychische Wirkung des Cocainum in Dosen von 0,05 bis 0,10 Gramm besteht in einer Aufheiterung und anhaltenden Euphorie, die sich von der normalen Euphorie des gesunden Menschen in gar nichts unterscheidet.“

Die erste Rezeptur des Erfrischungsgetränks Coca-Cola enthielt bis 1906 einen Extrakt aus Cocablättern (und erhielt so seinen Namen), so dass ein Liter Coca-Cola rund 250 Milligramm Kokain enthielt! Die Gefährlichkeit der Substanz wurde nur allmählich erkannt.

Zentrale Wirkungen

Kokain wirkt im ZNS (Nucleus accumbens) über eine Blockierung der Wiederaufnahme von Dopamin, Noradrenalin und Serotonin aus dem synaptischen Spalt.

Periphere Wirkungen

Kokain ist das älteste bekannte Lokalanästhetikum. Wegen seines Abhängigkeitspotentials und seiner Toxizität wird es inzwischen nicht mehr eingesetzt. Es diente aber als Leitsubstanz für die heutigen synthetischen Lokalanästhetika wie Lidocain, Bupivacain, usw.

Kokain ist ein sehr potenter Vasokonstriktor (s. UAW und medizinische Anwendungen).

Wirkprofil

- Glücksgefühl, Stärkegefühl, reduziertes Schlafbedürfnis, reduzierter Appetit
- motorische Unruhe
- optische/akustische Halluzinationen

aber

- Wirkung kurz, gefolgt von Angstzuständen, Aggressionen, Depressionen
- Paranoide Reaktionen, Irritabilität
- Tachykardie, Arrhythmien (ventr. Fibrillation), erhöhter Blutdruck, Tachypnoe, Pupillendilatation
- Plötzlicher Tod infolge Herzstillstand (Vasokonstriktion!) oder epileptischen Anfällen mit Atemstillstand

- Kokain kann wegen seiner vasokonstriktorischen Wirkungen beim Schnupfen zur Nasenscheidewandnekrose führen oder zur Darmwandgangrän bei oraler Absorption

Entzugssymptome: extremes Schlafbedürfnis, Hyperphagie, Angst, Gereiztheit, Tremor.

Betäubungsmittelgesetz: Kokain ist dem Betäubungsmittelgesetz unterstellt und unterliegt strengen Kontrollen (s. Verzeichnis a, Betäubungsmittelverzeichnisverordnung). Obwohl Kokain ein starkes suchterzeugendes Potential besitzt, ist es kein verbotener Wirkstoff, weil es als Vasokonstriktor in der Medizin angewendet wird.

Medizinische Anwendung: Kokain: Vasonkonstriktion (→ blutungsstillend) in der Nasen-Hals-Rachen Chirurgie. Derivate (Lidocain, Bupivacain, usw) sind viel verwendete Lokalanästhetika.

12.9 GHB (Gamma-Hydroxy-Butyrat, „Vergewaltigungsdroge“)

Chemisch korrekt eigtl. 4-Hydroxybutansäure. GHB ist eng verwandt mit dem menschlichen Neurotransmitter GABA und ist zugleich ein eigenständiger Neurotransmitter im Säugetierkörper (kommt natürlicherweise vor). GHB wurde erstmals 1874 synthetisiert, aber erst 1960 wurde die pharmakologische Wirkung entdeckt. Der Entwickler von GHB ersetzte die Aminogruppe des GABA-Moleküls durch eine Hydroxygruppe und machte so das Molekül GHB für die Blut-Hirn-Schranke passierbar. In den 1960er- und 1970er-Jahren wurde GHB intensiv als Narkotikum genutzt.

GHB wirkt als Partialagonist des GABA_A Rezeptors, an welchem ebenfalls Benzodiazepine, Barbiturate und Alkohol binden. Die Halbwertszeit beträgt 30 Min bis 1 Std. In niedrigen Dosen (0,5 g bis 1,5 g) dominiert ein stimulierender Effekt. GHB wirkt dann angstlösend, euphorisierend, antidepressiv, sexuell stimulierend und sozial öffnend. In höheren Dosierungen (bis circa 2,5 g) kommt unter Umständen eine aphrodisierende Wirkung hinzu oder allgemein wie bei Alkohol eine Verstärkung vorhandener Antriebe und Stimmungen. In noch höheren Dosen wirkt GHB stark einschläfernd.

Wirkprofil

- Je nach Dosis: Euphorie, Desinhibierung, Angstlosigkeit bis Hypnotikum („Schlafmittel“)
- Meistens schnelle ereignislose Erholung (trügerisches Sicherheitsgefühl)

aber

- Kleine Sicherheitsmarge (ca. 2): 20-30 mg/kg führen zur Euphorie, dann Schläfrigkeit, und mit 40-50 mg/kg tritt Koma ein.
- Überdosierung: tiefes Koma, Myoklonus, Atemdepression / Hypoventilation, Brady- oder Tachykardie, Hypertension, Hypothermie
- Häufig als Cocktail absorbiert (CAVE: Alkohol wirkt synergistisch!)
- Geruchlos, beinahe geschmacklos und farblos („KO-Tropfen“)
- Sehr hohes Suchtpotential, kein Antidot

Entzug

- Toleranzentwicklung verlangt Konsum alle 2 bis 4 Std
- Tremor, Ängstlichkeit, Delirium
- Symptome ab 1-6 Std nach letzter Einnahme und bis 2 Wochen lang

Betäubungsmittelgesetz: GHB ist dem Betäubungsmittelgesetz unterstellt und unterliegt strengen Kontrollen (s. Verzeichnis a, Betäubungsmittelverzeichnisverordnung). Durch seine medizinische Indikationen (s. unten) und trotz hohen Suchtpotentials ist es kein verbotener Wirkstoff.

Medizinische Anwendung: GHB ist unter den Namen 4-Hydroxybuttersäure oder Natriumoxybat in Form von 500 mg/ml oraler Lösung zur Behandlung der Narkolepsie beim Menschen zugelassen.

12.10 Dissoziative Drogen: PCP, Ketamin

Als dissoziative Drogen werden psychotrope Substanzen bezeichnet, welche über ihre Aktivität an NMDA-Rezeptoren eine dissoziative Wirkung entfalten. „Dissoziativ“ beschreibt einen Zustand, in welchem der Patient seine Umgebung nicht mehr (richtig) wahrnimmt (Pender, 1972). Beispiele sind PCP und Ketamin sowie das in *Salvia divinorum* enthaltene Salvinorin A.

PCP (Phencyclidin), Abkürzung von Phenylcyclohexylpiperidin; in der Szene als „Angel Dust“ bekannt) wurde 1926 von der Firma Parke-Davis als Anästhetikum entwickelt. 1956 wurde es in Deutschland für die Veterinärmedizin (Sernylan[®]) und 1963 für die Humanmedizin (Sernyl[®]) zugelassen. Die Vermarktung wurde jedoch bald darauf auf Grund eines (sehr!) ungünstigen Nutzen-Risiko-Verhältnisses eingestellt.

Im April 1962 wurde **Ketamin** bei der Suche nach einem Ersatz für PCP synthetisiert und 1966 erhielt Parke-Davis ein Patent für die Herstellung als Arzneimittel sowohl für die Human- als auch für die Veterinärmedizin. Im Vietnamkrieg wurde Ketamin an amerikanischen Soldaten auf Grund seiner herzunterstützenden und analgetischen Wirkungen routinemässig als Anästhetikum bei der Behandlung von Kampfverletzungen eingesetzt. Als Strassendroge (= K, Kate, Ket, Kitty, Kiti, Special K, Vitamin K, Barbara, Fiction) verbreitete sich Ketamin etwa ab Mitte der 1970er Jahre.

Ketamin wirkt vor allem am NMDA-Rezeptor (N-methyl-D-Aspartat; Mediator: Glutamat) mit einer nicht-kompetitiv antagonistischen Wirkung.

Dextromethorphan ist ein Antitussivum, welches in hohen Dosen (ab 150 mg Totaldosis) eine dissoziative Wirkung aufweist.

Wirkprofil

- Wiederaufnahme von Dopamin, Noradrenalin und Serotonin wird gehemmt
- Ketamin wirkt anästhetisch und analgetisch, sowie sympatho-, und parasymphomimetisch
- Die gesuchten Effekte in der Drogenszene sind die unerwünschten Wirkungen des Anästhetikums: Losgelöstsein vom Körper ("out of body" experiences, „Ich-

Entgrenzung“, „Ich-Auflösung“): durch die dissoziative Wirkung werden Empfindungen im Gehirn nicht mehr zB. mit Schmerz assoziiert. Weiter gibt es deformierte Wahrnehmungen (akustisch und visuell), ausgeprägte Formen- und Farbenvielfalt, Euphorie, "trance-like" Effekte, "floating" Gefühle bis komplette Dissoziation ("near death experiences"), Empfindung tiefen Friedens.

aber

- PCP: Effekte meistens unvorhersehbar:
 1. Desorientierung, Aggressivität, Psychosen.
 2. ab 5 mg Totaldosis: Tachypnoe, Tachykardie, erhöhter Blutdruck, Hyperthermie.
 3. Ab 10 mg total: zusätzlich Inkoordination, unscharfes Sehen, zunehmende Schmerzlosigkeit ("Dissoziation"), extreme Muskelkontraktionen (bis Knochenbrüche in Extremfällen!), Konvulsionen, Tod.
- Ketamin: ähnlich wie PCP aber weniger psychotisch und stärker analgetisch
 1. CAVE: veterinärmedizinische Präparate sind höher dosiert und "einfacher" zu bekommen!!
 2. Überdosierung: Atemstillstand, Hypertonie, Tachykardie, Hypersalivation, Angst-/Panikzustände, "psychotiforme" Zustände.
 3. „K-Hole“ (Ketamin-Loch) ist ein Szeneausdruck für einen Zustand nach der Einnahme von Ketamin, Mögliche Symptome sind: Ataxie, Dysarthrie, muskuläre Hypertonie und Myoklonie. Äusserlich gleicht der Zustand häufig einer Bewusstlosigkeit. Das subjektive Erleben eines „K-Hole“ verläuft unterschiedlich, berichtet wird von akustischen Halluzinationen, Reisen durch einen dunklen Tunnel, Visionen und Nahtod-Erfahrungen. Das K-Hole kann das Ziel des Ketaminkonsums sein.
 4. Ketamin ist geruch- und geschmacklos → schwer detektierbar → Vergewaltigungen (s. auch GHB).
 5. Kein Antidot

Entzugssymptome: Gedächtnisverlust, Depression bis 1 Jahr nach Stopp

Betäubungsmittelgesetz: PCP ist dem Betäubungsmittelgesetz unterstellt und ist ein verbotener Wirkstoff (s. Verzeichnis d, Betäubungsmittelverzeichnisverordnung).

MERKE: Ketamin und Dextromethorphan sind keine Betäubungsmittel.

Medizinische Anwendung: PCP: keine. Ketamin: Anästhesie (Human- und Veterinärmedizin). Dextromethorphan: Hustenmittel.

Dependenz

Stoffgruppe	psychische Ab- hängigkeit	physische Ab- hängigkeit	Toleranz
Morphinartige Analgetika	+++	+++	+++
Alkohol	++	+++	++
Kokain	+++	++	+
Amphetamin (Stimulantien)	++	(+)	+++
Cannabis	+		(+)
LSD, Mescaline	+		+++
Barbiturate	++	++	++

13 Mutagenese

Entstehung von Mutationen, das heisst Veränderungen in der Nukleotidsequenz der DNS.

Mechanismen

- Replikationsfehler
- Spontaner Zerfall der DNS
- Genotoxizität: DNS-Schädigung durch chemische oder physikalische Agentien (auch Viren)

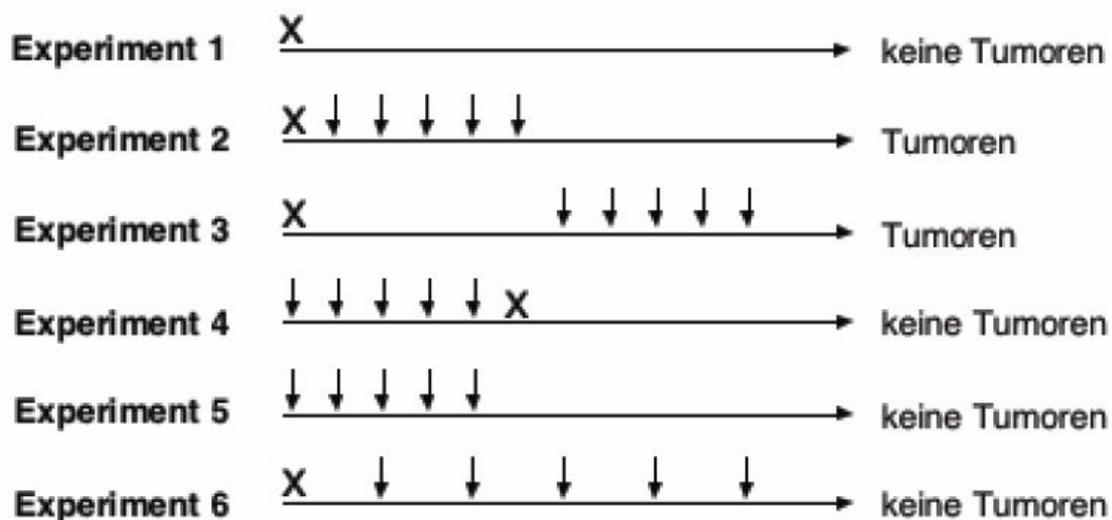
14 Karzinogenese

Entstehung von benignen und malignen Tumoren (Krebs).

Faktoren

- Initiatoren (genotoxisch)
- Promotoren (nicht genotoxisch)
- Komplette Kanzerogene

14.1 Das Zweistufenkonzept der Karzinogenese



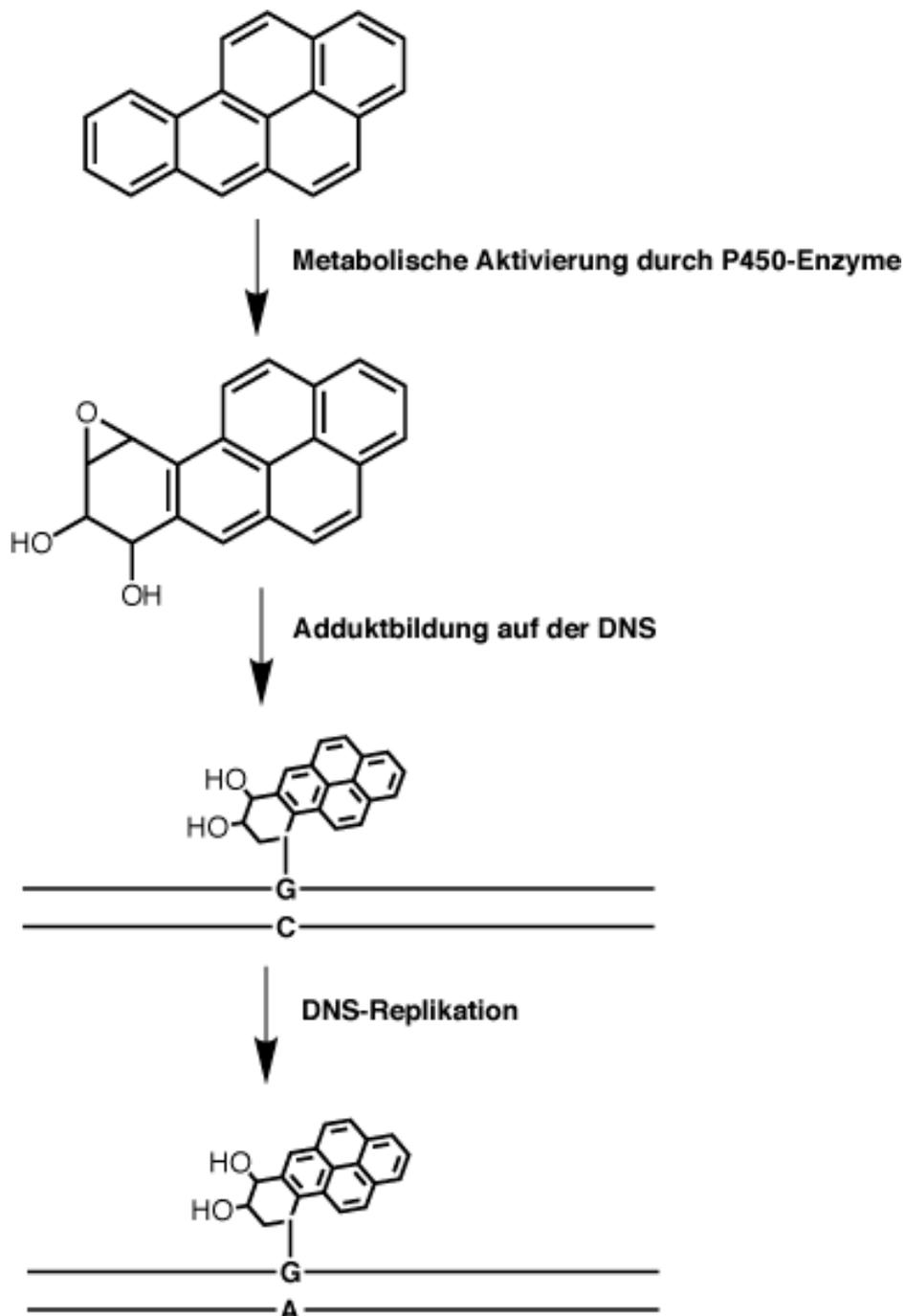
X = Verabreichung einer Initiatorsubstanz

↓ = Verabreichung einer Promotorsubstanz

14.2 Initiation

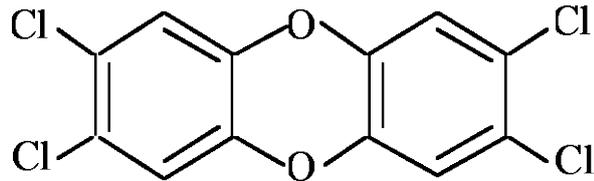
- Genotoxischer Vorgang: Mutationen in Proto-Onkogenen und Tumorsuppressor-Genen
- Irreversibel
- Lineare Dosis-Wirkungsbeziehung
- Beispiel: Benzo[a]Pyren

14.2.1.1.1 Chemische Mutagenese durch Benzo[a]Pyren:

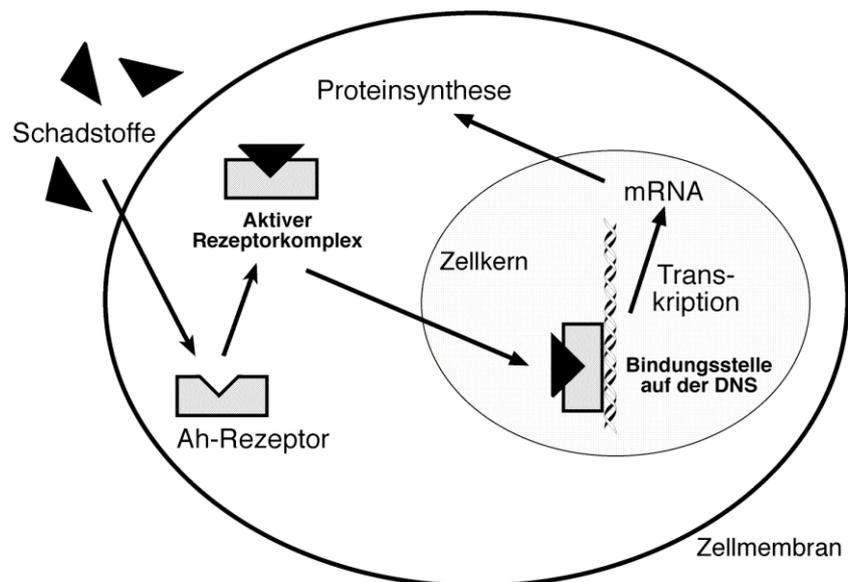


14.3 Promotion

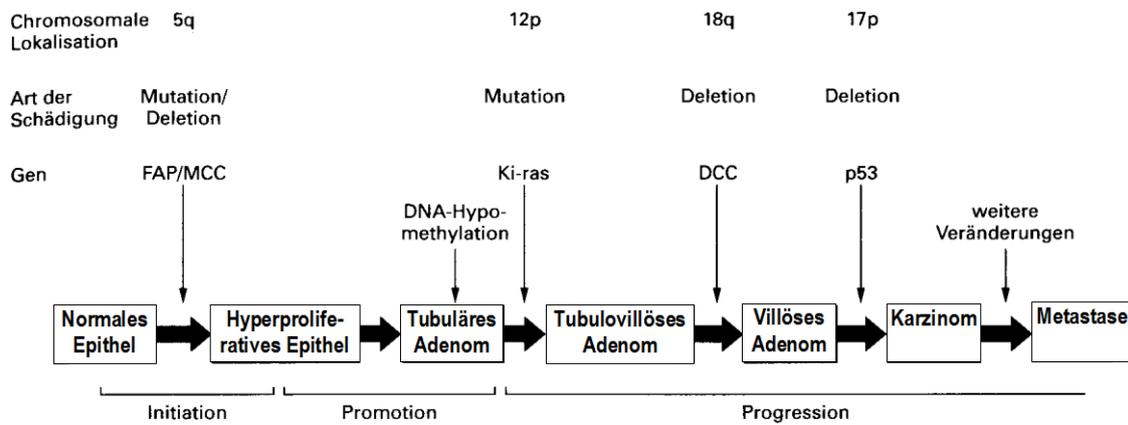
- Nicht-genotoxischer Vorgang: rezeptorvermittelte Förderung des Zellwachstums
- Reversibel
- Schwellendosis
- Beispiele: 2,3,7,8-Tetrachlordibenzo-p-dioxin (TCDD, „Dioxin“); Phorbololester



TCDD



Karzinogenese am Beispiel des menschlichen Colonkarzinoms



15 Teratogenese

Entstehung von Missbildungen beim Fetus/Embryo. Eine teratogene Wirkung liegt vor, wenn

$$\frac{\text{Dosis „adulte Toxizität“}}{\text{Dosis „Embryo-/Fetotoxizität“}} > 2 \text{ ist.}$$

15.1 Teratogene

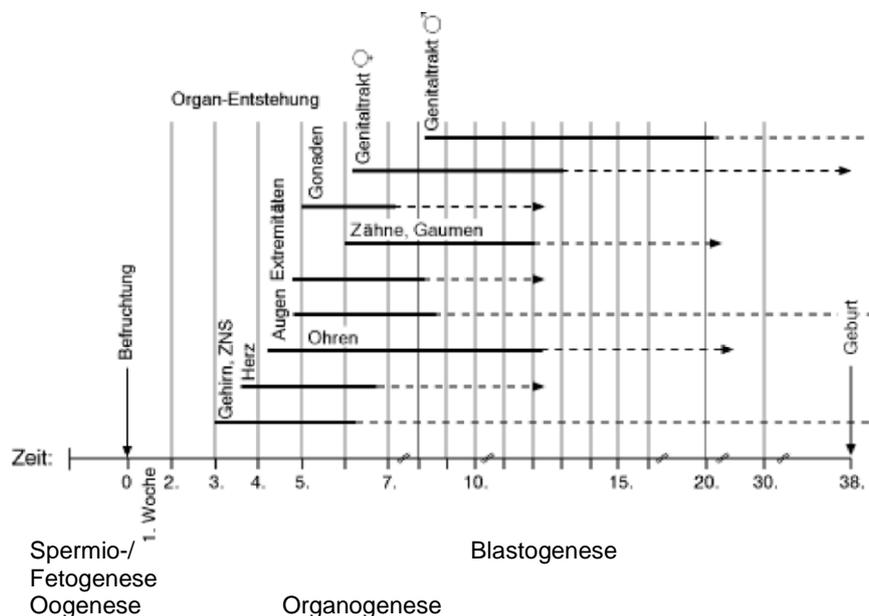
- Thalidomid (Contergan®: Schlafmittel)
- Ethanol („Alkoholembryopathie“)
- Phenytoin (Antiepileptikum: 0,5% der schwangeren Frauen leiden an Epilepsie)
- Retinoide (Vitamin A, z.B. für die Behandlung von Psoriasis und Akne; in Kalbsleber)
- Antineoplastische Chemotherapeutika (Cisplatin, Chlorambucil, Cyclophosphamid etc.)
- Glucocorticoide (vereinzelt beim Hund)

15.2 Mechanismen der Teratogenese

- Genotoxizität (alle antineoplastischen Chemotherapeutika)
- Interferenz mit Morphogengradienten (Vitamin A)
- Oxidativer Stress

Die teratogene Wirkung von Ethanol, Thalidomid und Phenytoin wird über „reaktive Sauerstoffspezies“ (= ROS) vermittelt. Sauerstoffradikale:

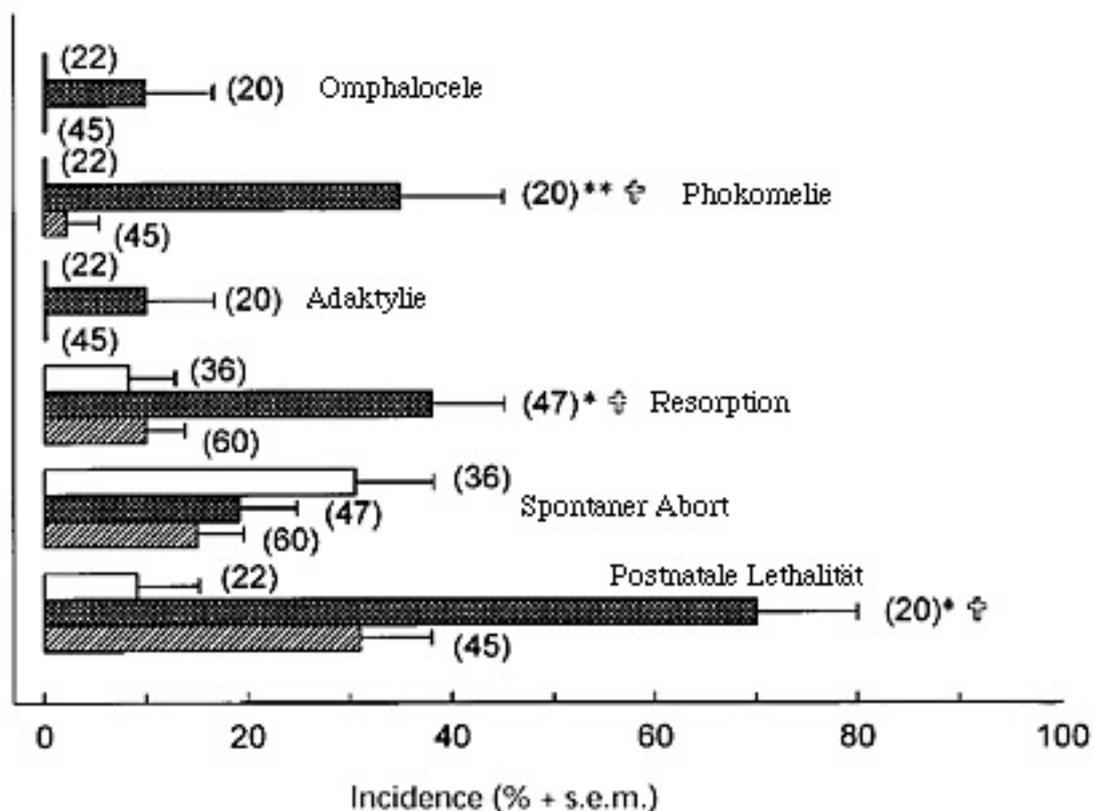
- OH (Hydroxylradikal),
- O_2^- (Superoxidradikalanion)



15.2.1 Beispiel: Thalidomid (Contergan®)

Thalidomid wurde ab Ende der 50er Jahre bis 1962 als Schlaf- und Beruhigungsmittel eingesetzt.

- Bei Verabreichung an die üblichen Labornagetiere war keine teratogene Wirkung erkennbar.
- **Geringe maternale Toxizität**
Einnahme von 14 g mit suizidalen Absichten blieben ohne Folgen.
- **Hohe Fetotoxizität (speziesspezifisch!)**
3 x 100 mg im ersten Trimester der Schwangerschaft führen zu schweren Missbildungen (Amelie, Phokomelie bei etwa 10'000 Kindern)
- Enantiomerspezifisch: Weiterentwicklung von Thalidomid-Derivaten als Entzündungshemmer oder Immunsuppressiva.
- Beim Kaninchen kann die teratogene Wirkung von Thalidomid durch radikalneutralisierende Stoffe unterdrückt werden. Dies ist ein Hinweis, dass freie Radikale bei der Pathogenese von Missbildungen eine wichtige Rolle spielen könnten. Hier ein aktuelles Forschungsergebnis dazu:



Die obenstehende Figur wurde der Publikation von Parman et al, Nature Medicine 5, 582-585, 1999 entnommen. Für weitere Details siehe dort.

15.2.2 Beispiel: Alkololembryopathie

Typische Symptome	ungefähre Häufigkeit bei Symptomträgern
Dystrophie (Wachstumsretardierung)	98%
Statomotorische und geistige Retardierung	89%
Mikrozephalie	84%
Hyperaktivität	68%
Muskelhypotonie	58%
Kraniofaziale Dysmorphien*	95%

Häufige weitere Abnormitäten

Herzfehler	29%
Skelett- (Extremitäten-)fehlbildungen	≈ 50%
Handlinienveränderungen	69%
Hernia inguinalis	12%
Hämangiome	11%

* Folgende Symptome: fliehende, schmale Stirn; tiefer Haaransatz; Epikanthus, Ptosis, Antimongoloide Lidachse, Strabismus; Ohrdysplasie; Nasenrücken verkürzt; Philtrum verlängert, konvex; Mikrogenie, Retrogenie, Zahnhypoplasie.

15.2.2.1 Stadieneinteilung der Alkoholembryopathie

Minderwuchs und Gewichtsverminderung sind obligat. Der Schweregrad der Alkoholembryopathie wird nach der Anzahl der vorhandenen Symptome abgeschätzt.

Milde Form (Grad 1)

- Fast normale geistige und neurologische Entwicklung
- Nur wenige kraniofaziale oder innere Fehlbildungen.

Mittelschwere Form (Grad 2)

- Mikrozephalie
- Milde neurologische Auffälligkeiten
- Mässige geistige und statomotorische Entwicklungsverzögerung
- Selten innere Fehlbildungen.

Schwere Form (Grad 3)

- Sehr typische Gesichtsfehlbildungen
- Alle oder fast alle Symptome der obigen Tabelle.

16 Placebo

Lat.: „Ich werde gefallen“

Sog. Scheinmedikament, pharmakologisch indifferente Substanz

Im weiteren Sinne ist Placebo jeder medizinischer Eingriff ohne jegliche spezifische Aktivität auf den zu behandelnden Status, der trotzdem mit psychologischen oder psychophysiologischen therapeutischen Effekten verbunden ist.

Der Placeboeffekt kann sowohl positiv wie auch negativ ausfallen

Kurze Geschichte des Placebos

1785	Erster Bericht über die klinische Anwendung einer inaktiven Substanz.
1811	Placebo definiert als „Substanz, die gegeben wird zur Zufriedenstellung des Patienten, eher als zur Heilung“.
1800 – 1900	Placebo als abschätziger Begriff für Behandlungen durch Laien.
1955	Beecher: „The powerful placebo“: „double-blind trial“.
Heute	Kontrolle in klinischen Versuchen

16.1 Mechanismen der Placebowirkung

16.1.1 Konditionieren

Grundlagen:

Konditionieren bildet die Grundlage der Anpassungsfähigkeit aller Organismen, von Würmern (ev. sogar Paramecien) bis Msch.

Grundlegende Mechanismen:

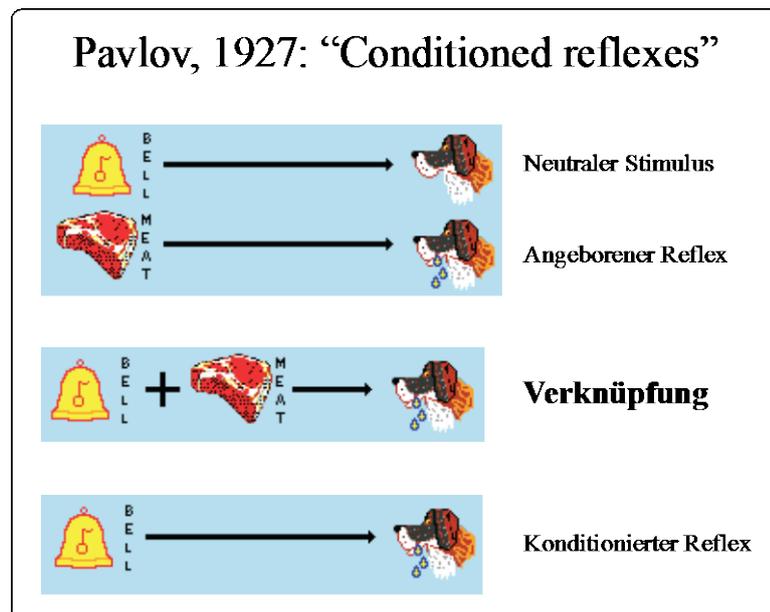
- Verknüpfung zwischen einem sogenannten neutralen Stimulus und einem angeborenen Reflex
- Neutraler Stimulus: Pfiff, Klick, ...
- Angeborene Reflexe
- Universell innerhalb der Spezies
- Erfolgen ohne Adaptation
- Verknüpfung zwischen spezifischem Stimulus und Reflex ist kaum modifizierbar
„**unconditional**“ = vorbehaltlos

Konditionieren erfolgt wenn ein vorher neutraler Stimulus mit einem angeborenen Reflex verknüpft wird.

Der neue Reflex ist somit **konditioniert** („conditional“)

16.1.1.1 Studien

Pavlov, 1927

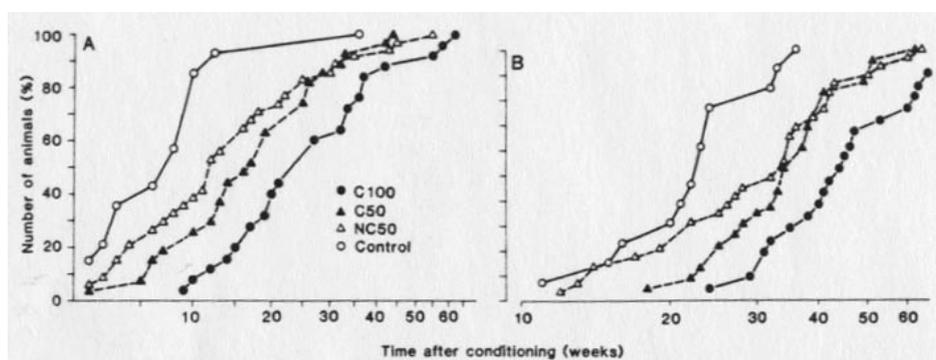


Das Originalexperiment von Pavlov.

Ref: Pavlov, Conditioned reflexes, Oxford Press, London, 1927

Ader and Cohen, 1982

- Model: Mäuse, die zur Entwicklung eines systemischen Lupus Erythematosus neigen
- Konditionieren: Verknüpfung zwischen trinkbarer Lösung (Saccharin, konditionierter Stimulus) und immunosuppressivem Therapeutikum (Cyclophosphamid, neutraler Stimulus)



Links: Entwicklung der Proteinurie, **Rechts:** kumulative Mortalität in Mäuse prädisponiert zur Entwicklung von SLE. C100: Saccharin und Cyclophosphamid, C50: Saccharin und Cyclophosphamid alterniert mit NaCl, NC50: gleich wie C50 aber ohne zeitliche Verknüpfung, Control: Saccharin, kein Cyclophosphamid.

- Die obere Figur zeigt, dass obwohl beide Gruppen C50 (konditioniert) und NC50 (nicht konditioniert) die gleiche Dosierung an Cyclophosphamid erhielten, sind Proteinurie und Mortalität deutlicher ausgeprägt in der letzteren Gruppe
- **Schlussfolgerung:** Therapeutische Wirkungen können durch Placebo erzielt werden!

Andere Studien

Studie	Model	Erkenntnis
Metalnikov, 1926	Ratten, Morphinum	Umgebung wirkt als konditionierender Stimulus
Pavlov, 1927	Hunde, Morphinum	Gleiche Resultate wie Metalnikov
Herrnstein, 1962	Ratten, Scopolamin	Prozedur der Injektion ist ein konditionierender Stimulus
Pihl & Altmann, 1971	Ratten, Amphetamin/Tranquilizer	Kein konditionieren mit Tranquilizer, unbekannte Variablen involviert

Referenzen:

- Metalnikov et al., The role of conditioned reflexes in immunity, *Ann. Pasteur Inst.*, 40: 893-900, 1926
- Pavlov, Conditioned reflexes, Oxford Press, London, 1927
- Herrnstein, R.J., Placebo effect in the rat, *Science*, 138: 677-678, 1962
- Pihl, R.O., Altmann, M.A., An experimental analysis of the placebo effect, *J. Pharmacol. New Drugs*, 11: 91-95, 1971

16.1.1.2 Show-Tiere

- z.B. Delphine, Pferde, ...
- Grundlage: Unmöglichkeit physiologischen Stimulus (z.B. Fisch) rechtzeitig mit Antwort zu verknüpfen -> Ersatz durch neutralen Stimulus: Klick, Pfiff, ...
- Sog. "**operant conditioning**": Verknüpfung zwischen Verhalten und Konsequenz
- Konsequenz erfolgt unmittelbar nach un-/erwünschtem Verhalten
- „**Reinforcer**“: jeder Stimulus oder Aktion, die ein Verhalten verstärken, oder die Frequenz seines Auftretens erhöhen
- „**Punisher**“: Gegenteil: Bewirkt Reduktion in Frequenz, Auftreten und Intensität

16.1.2 Erwartung (expectancy)

- Msch: assoziiert mit Glaube, Hoffnung, Anregung und Kapazität für Symbolismus
- Grundlagen: kausale Verknüpfung mit patientenspezifischer Erwartung
- Tiere besitzen die grundlegenden neuronalen Mechanismen, können Erwartungen zeigen und darauf reagieren
- Sehr grosse Überlappung mit Konditionieren
- Konditionieren ist die effektivste Art Erwartungen zu bilden

Beispiele für Erwartungen

Futteraversion	→ spätere Verweigerung
Tierärztliche Behandlung:	Schmerz
	→ spätere Angstzustände, Stress

- Eine tierärztliche Behandlung, die einen schmerzfreien Zustand mit sich bringt, könnte möglicherweise eine positive Erwartung mit sich bringen

16.1.3 Endogene Opiode

- Noch sehr wenig erforscht, widersprüchliche Berichte, nur beim Msch
- Hinweise auf einer Beteiligung der endogenen Opioiden: Naloxon (ein Hemmer der Opioidwirkungen) vermindert oder hemmt Placeboeffekte unter bestimmten Bedingungen
- Tier: erforderliche neuronale Mechanismen grundsätzlich vorhanden
- Die neurophysiologische Grundlage für die Freisetzung von Opioiden ist wahrscheinlich
- Grosse Überlappung mit Konditionieren

16.1.4 Kontakt mit Besitzer/Betreuer

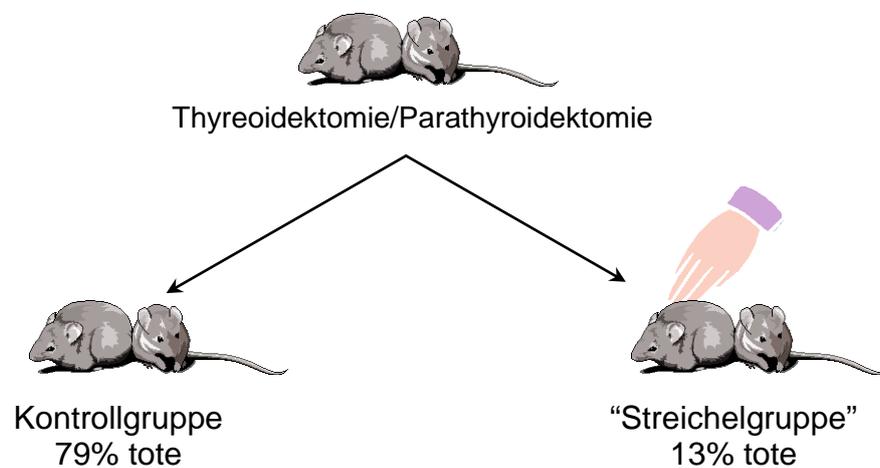
Studien

Studie	Tier/Model	Effekt des Kontaktes
Gantt et al., 1966	Hd/Streicheln	Reduzierte Herzfrequenz
Lynch, 1974	Pfd/Streicheln	Idem
Newton & Ehrlich, 1966	Hd	Erniedrigter Blutdruck
Gross, 1980	Rd	Erhöhte Milchleistung
Hemsworth et al., 1981	Schw	Erhöhte Fertilität

Referenzen

- Gantt, W.H., Newton, J.E.O., Royer, F.L., et al., Effect of person, *Conditional Reflex*, 1: 18-35, 1966
- Lynch, J.J., Heart rate changes in the horse to human contact, *Psychophysiology*, 11: 472-478, 1974
- Newton, J.E., Ehrlich, W.W., Coronary blood flow in dogs: effect of person, *Conditional Reflex*, 1: 81, 1966
- Gross, W.B., The benefits of tender loving care, *Int. J. Stud. Anim. Prob.*, 1: 147-149, 1980
- Hemsworth, P.H., Brand, A., Willems, P.J., The behavioral response of sows to the presence of human beings and their productivity, *Livestock Prod. Sci.*, 8: 67-74, 1981

Beispiel: thyreoidektomierte Ratten



Ref: Hammett, F.A., Studies of the thyroid apparatus, *Am. J. Physiol.*, 59: 196-204, 1921

16.2 Anwendung des Plazeboeffektes in klinischer Veterinärmedizin

→ An positiven Effekten der Homöopathie beteiligt? Akupunktur?

- Konditionierte Immunstimulierung
- Geimpftes Tier den Stimuli aussetzen, die mit vorheriger Impfung verknüpft waren
→ Verstärkung des Effektes oder sogar Ersatz der Impfung
- Behandlung Autoimmunkrankheiten
- Konditionierte Immunsuppression (cf. Mäuse und SLE)
- Placebo als Ersatz der konventionellen Behandlung ???

Jede Behandlung ist mit
Tier-Mensch Kontakt verbunden

Konditionieren in der Veterinärmedizin setzt sich aus der Summe
der addierten einzelnen Ereignissen (Behandlungen) zusammen