

# Inhaltsverzeichnis

## Einleitung

13

## 1. Grundlagen der Pharmakokinetik

15

<b>1.1 Allgemeine Grundbegriffe</b>	15	<b>1.3 Statistische Momente in der Pharmakokinetik</b>	65
1.1.1 Kinetik nullter und erster Ordnung	15	1.3.1 Grundlagen	66
1.1.2 Lineare und nichtlineare Pharmakokinetik	17	1.3.2 Gesamtkörperclearance	67
1.1.3 Halbwertszeit	17	1.3.3 Halbwertszeit	67
1.1.4 Clearance	17	1.3.4 Resorptionskinetik	67
1.1.5 Verteilungsvolumen	17	1.3.5 Verteilungsvolumen	67
<b>1.2 Pharmakokinetik in Kompartiment-Modellen</b>	18	1.3.6 Mittlere Steady-State-Konzentration	68
1.2.1 Lineare Pharmakokinetik im Ein-Kompartiment-Modell mit Einmaldosierung	18	1.3.7 Metabolitenspiegel im Plasma	68
1.2.2 Lineare Pharmakokinetik im Ein-Kompartiment-Modell mit Mehrfachdosierung	35	1.3.8 Beurteilung der Anwendung statistischer Momente in der Pharmakokinetik	68
1.2.3 Lineare Pharmakokinetik im Zwei-Kompartiment-Modell	41	<b>1.4 Physiologische Modelle in der Pharmakokinetik</b>	69
1.2.4 Lineare Pharmakokinetik im Drei-Kompartiment-Modell	53	1.4.1 Grundlagen	69
1.2.5 Nichtlineare Pharmakokinetik	57	1.4.2 First-pass-Effekt	70
		1.4.3 Verteilungsvolumen	70
		1.4.4 Beurteilung der physiologischen Modelle	71

## 2. Resorption

73

<b>2.1 Applikation</b>	73	<b>2.3 Resorption im Gastro-Intestinal-Trakt</b>	77
<b>2.2 Resorptionsmechanismen</b>	75	2.3.1 Prinzip der Vergrößerung der resorbierenden Oberfläche	78
2.2.1 Passive Diffusion	75	2.3.2 Durchblutung	78
2.2.2 Resorption durch Poren	76	2.3.3 Lokaler pH-Wert und pH-Gradient	79
2.2.3 Erleichterte Diffusion	76	2.3.4 Lösungsgeschwindigkeit in den Gastrointestinalflüssigkeiten	79
2.2.4 Aktiver Transport	76		
2.2.5 Ionenpaar-Transport	77		
2.2.6 Pinozytose, Persorption	77		

2.3.5 Inaktivierung durch körpereigene Enzyme und Magensäure	81	2.3.12 Krankheiten	84
2.3.6 Komplexbildung	81	<b>2.4 Bukkale und sublinguale Resorption</b>	85
2.3.7 Adsorption	82		
2.3.8 Magenentleerungsrate und Darmmotilität	82	<b>2.5 Rektale Resorption</b>	86
2.3.9 Wechselwirkung mit Nahrungsbestandteilen	83	<b>2.6 Nasale Resorption</b>	86
2.3.10 Körperlage	84	<b>2.7 Pulmonale Resorption</b>	86
2.3.11 Emotionale Situation	84	<b>2.8 Transdermale Resorption</b>	87

### 3. Bioverfügbarkeit

89

<b>3.1 Definitionen</b>	89	3.2.4 Bioverfügbarkeit bei nichtlinearer Pharmakokinetik	94
<b>3.2 Bestimmung der Bioverfügbarkeit</b>	90	3.2.5 Durchführung und Auswertung von Bioverfügbarkeits- und Bioäquivalenzstudien	95
3.2.1 Bestimmung der Resorptionsquote nach Einmaldosierung	90	3.2.6 Auswertung einer Bioäquivalenzstudie im Beispiel	96
3.2.2 Bestimmung des Resorptionsprofils nach Einmaldosierung	90	3.2.7 Beispiele von Bioinäquivalenz	98
3.2.3 Bestimmung der Bioverfügbarkeit nach Mehrfachdosierung	93		

### 4. Verteilung

101

<b>4.1 Verteilungsräume</b>	101	4.2.5 Quantitative Beschreibung der Proteinbindung	107
4.1.1 Verteilung in den Körperflüssigkeiten	101	<b>4.3 Erythrozyten-Bindung von Arzneimitteln</b>	110
4.1.2 Bindung an Körperbestandteile	101		
<b>4.2 Proteinbindung von Arzneistoffen</b>	102	<b>4.4 Spezielle Verteilungsvorgänge</b>	111
4.2.1 Bedeutung der Proteinbindung	102	4.4.1 Blut-Hirn-Schranke	111
4.2.2 Kompetitive Proteinbindung	102	4.4.2 Entero-hepatischer Kreislauf	114
4.2.3 Proteinbindung im Krankheitszustand	103	4.4.3 Passage von Stoffen durch die Plazenta und Übertritt in die Muttermilch	114
4.2.4 Methoden zur Bestimmung der Proteinbindung	106		

### 5. Biotransformation

115

<b>5.1 Bedeutung der Biotransformation</b>	115	5.4.1 Erbfaktoren	120
<b>5.2 Biotransformationsreaktionen</b>	115	5.4.2 Alter	120
<b>5.3 Biotransformation und Wirkung</b>	119	5.4.3 Pathologische Faktoren	121
<b>5.4 Die Biotransformation beeinflussende Faktoren</b>	119	5.4.4 Enzyminduktion	121
		5.4.5 Enzyminhibition	123
		5.4.6 Stereospezifische Biotransformation	124

<b>6. Ausscheidung</b>	<b>125</b>
------------------------	------------

<b>6.1 Renale Ausscheidung</b> . . . . . 125 6.1.1 Renaler Ausscheidungsmechanismus . . . . . 125 6.1.2 Renale Clearance . . . . . 127 6.1.3 Pharmakokinetik bei Nierensuffizienz . . . . . 129	<b>6.2 Ausscheidung mit den Fäzes</b> . . . 130 <b>6.3 Ausscheidung über die Lunge</b> . . 131 <b>6.4 Ausscheidung in den Speichel</b> . . 131
--	--

<b>7. Individuelle Einflußfaktoren auf die Pharmakokinetik</b>	<b>133</b>
--	------------

<b>7.1 Gewicht und Körpergröße</b> . . . . 135 7.1.1 Pharmakokinetik und Übergewicht . . . . . 135 7.1.2 Pharmakokinetik und Untergewicht . . . . . 139 <b>7.2 Alter</b> . . . . . 140 7.2.1 Pharmakokinetik in Säuglingen . . . . . 141 7.2.2 Pharmakokinetik bei Kindern . 142	7.2.3 Pharmakokinetik im Alter . . . 145 <b>7.3 Geschlecht</b> . . . . . 147 <b>7.4 Genetische Unterschiede</b> . . . . 149 <b>7.5 Krankheiten</b> . . . . . 151 7.5.1 Nierenerkrankungen . . . . . 151 7.5.2 Lebererkrankungen . . . . . 153 7.5.3 Kreislauferkrankungen . . . . 154 7.5.4 Andere Krankheiten . . . . . 155
---	---

<b>8. Drug level monitoring – Beispiele aus der klinischen Praxis</b>	<b>157</b>
---	------------

<b>8.1 Cephazolin</b> . . . . . 157 <b>8.2 Lidocain</b> . . . . . 157 <b>8.3 Theophyllin</b> . . . . . 158 8.3.1 Startdosis . . . . . 158 8.3.2 Erhaltungsdosis . . . . . 158	<b>8.4 Digoxin</b> . . . . . 159 <b>8.5 Gentamycin</b> . . . . . 159 <b>8.6 Procainamid</b> . . . . . 160 8.6.1 Startdosis . . . . . 160 8.6.2 Erhaltungsdosis . . . . . 160 <b>8.7 Phenytoin</b> . . . . . 160
---	--

<b>9. Systematische Strategie bei der Untersuchung pharmakokinetischer Eigenschaften von Arzneimitteln in der Forschung</b>	<b>161</b>
---	------------

<b>9.1 Experimentelle Voraussetzungen</b> . 161 9.1.1 Analytische Methode . . . . . 161 9.1.2 Auswahl der Versuchstiere bzw. Probanden . . . . . 161 9.1.3 Protokoll für die Probennahme . 162 9.1.4 Dosierungsschema . . . . . 163 <b>9.2 Wichtige Fragen bei der Auswertung pharmakokinetischer Studien</b> 164	9.2.1 Bestimmung von linearer oder nichtlinearer Pharmakokinetik . 164 9.2.2 Existenz von tiefen Kompartimenten . . . . . 166 9.2.3 Enterohepatischer Kreislauf . . 166 9.2.4 Bioverfügbarkeit . . . . . 167 <b>9.3 Anwendung von Computerprogrammen bei der Auswertung pharmakokinetischer Studien</b> . . 167
--	---