



TRANSPERFECT

City of New York, State of New York, County of New York

I, Caroline Mikumo Lee, hereby affirm that the document "Theory and Practice of Pharmacokinetics" is, to the best of my knowledge and belief, a true and accurate translation from German into English.

Caroline Mikumo Lee

Sworn to before me this
8th of September, 2014

Signature, Notary Public

Stamp, Notary Public
State of New York

MEDAC Exhibit 2017
ANTARES v. MEDAC
IPR2014-01091

Page 00001

07 78 6239.9 / 2046332
Patent holder: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Objection by: Antares Pharma, Inc.
Our reference: M2302 OPP (EP)

[stamp:] VOSSIUS & PARTNERS
PATENT ATTORNEYS · ATTORNEYS AT LAW
SIEBERTSTR. 4
81675 MUNICH

[handwritten:] *Annex A*

Biopharmacy

[stamp:] NOV. [illegible] 2012

Theory and Practice of Pharmacokinetics

Published by
J. Meier, H. Rettig, and H. Hess

Edited by L. Dettli, J. W. Faigle, H. Hess, G. F. Kahl
F. Langenbucher, J. Meier, E. Mutschler, E. Nüesch
H. Rettig

297 Figures, 102 Tables

[illegible] 9/3/93

[stamp:]
— Medical Dept.
Hoechst Aktiengesellschaft
FRANKFURT (M) HÖCHST
— 12/7/1981 — 7 4 5 0

[stamp:] *Dr. med. Thomas Gramatlé*

[logo] Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York 1981

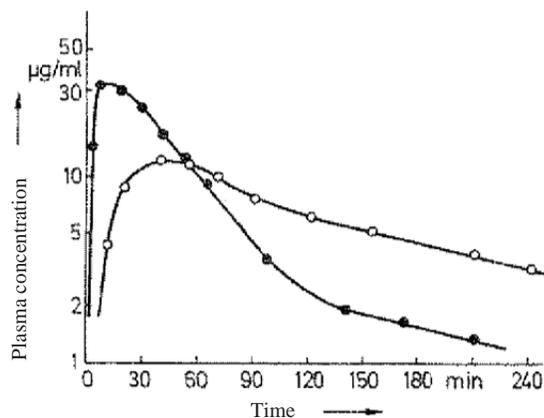


Fig. 3.8 Plasma concentrations of hippuric acid after administration of 472 mg of sodium benzoate as an oral solution (●) and rectal microenema (○) to a subject. After both oral and rectal administration, benzoic acid is mainly converted to hippuric acid, whose concentration curve and absorption behavior reflect that of benzoic acid¹⁶

on the rectal mucosa. In this way, a portion reaches the higher-situated areas of the ampulla and thus the superior rectal vein, which leads to the portal vein. The absorbed substances likely also travel from the inferior to the superior rectal vein via anastomoses (Fig. 3.42).

With enemas, spreading into the sigmoid colon (Fig. 3.41, see p. 67) and even further has been detected. It is not surprising that after administration of microenemas, the first-pass effect must also be taken into account (Tab. 3.1). A plasma curve after administration of a microenema is presented in Fig. 3.8.

3.1.2 Parenteral absorption

Injection

Among the parenteral formulations, injections take first place because of their reliability and predictable effect despite the time-consuming sterility requirements. Of the various types of injections – intravenous, intramuscular, intracutaneous and subcutaneous, intraarterial and as an implantation – intravenous and intramuscular injections are preferred. At one clinic, the following injections were administered to a group of inpatients¹⁷:

1083 intramuscular injections (i.m.)	= 75.94%
297 intravenous injections (i.v.)	= 20.84%
46 subcutaneous injections (s.c.)	= 3.22%

The predominance of the i.m. injection was based on antibiotic prescriptions and systematic premedication during modern anesthesia and on the fact that these injections can be administered by the nursing staff.

Advantages and disadvantages of the various types of injections are summarized in Tab. 3.2. Compared with the muscles, the subcutaneous tissue is less well-perfused. Therefore, a greater concentration of active ingredient remains at the injection site with s.c. injection than with i.m. injection. The risk of local irritation or injury is therefore relatively greater with s.c. injection.

Intraarterial (i.a.) injection is used when the active ingredient needs to be brought to certain regions of vessels, e.g., during vascular imaging by radiographic contrast media for angiograms or for treatment with vasodilators for arterial perfusion disorders. Cytostatics are also sometimes brought to the artery supplying the tumor by i.a. infusion. In contrast to i.v. injection, during which the active ingredient is diluted very rapidly by blood flowing in laterally from other veins, during i.a. injection, the active ingredient reaches a higher concentration, which might damage the endothelium, in the

Anlage A

09. Nov. 2012

Biopharmazie

Theorie und Praxis der Pharmakokinetik

Herausgegeben von
J. Meier, H. Rettig und H. Hess

Bearbeitet von L. Dettli, J. W. Faigle, H. Hess, G. F. Kahl
F. Langenbacher, J. Meier, E. Mutschler, E. Nüesch
H. Rettig

297 Abbildungen, 102 Tabellen

07 78 6239 9 / 2046332
Patentinhaberin: modac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Einspruch von: Antares Pharma, Inc.
Unser Zeichen: M2302 OPP(EP)

WB get. i. V. A
3. 9. 87

~~Medizinische Abt.
Hoechst Aktiengesellschaft
FRANKFURT (M) · HÖCHST
7. XII. 1981 · 7450~~

Dr. med. Thomas Gramlich



Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York 1981

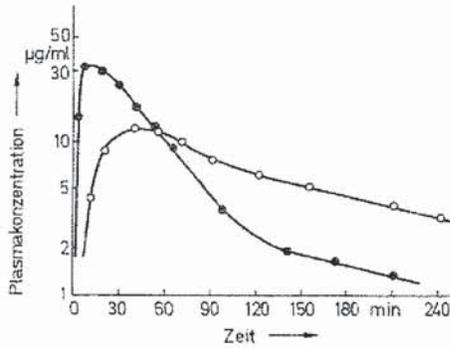


Abb. 3.8 Plasmakonzentrationen von Hippursäure nach Verabreichung von 472 mg Natriumbenzoat als perorale Lösung (●) und rektales Mikroklistier (○) an einem Probanden. Benzoesäure wird sowohl nach peroraler als nach rektaler Gabe weitgehend in Hippursäure umgewandelt, deren Konzentrationsverlauf somit die Absorptionsverhältnisse der Benzoesäure widerspiegelt¹⁶

auf der Rektalschleimhaut. Auf diese Weise gelangt ein Teil in höher gelegene Gebiete der Ampulle und damit in die obere Rektalvene, die zur Pfortader führt. Wahrscheinlich können die absorbierten Substanzen auch über Anastomosen von den unteren in die oberen Rektalvenen gelangen (Abb. 3.42).

Bei Klistieren ist eine Ausbreitung bis ins Sigmoid (Abb. 3.41, s.S. 67) und noch weiter nachgewiesen. Es ist nicht verwunderlich, daß auch nach der Verabreichung von Mikroklistieren der First-Pass-Effekt in Kauf genommen werden muß (Tab. 3.1). Eine Plasmakurve nach Verabreichung eines Mikroklistiers ist in Abb. 3.8 dargestellt.

3.1.2 Parenterale Absorption

Injektion

Unter den parenteralen Applikationsarten nehmen die Injektionen infolge ihrer Zuverlässigkeit bzw. voraussehbaren Wirkung, trotz der aufwendigen Sterilitätsanforderungen, den ersten Platz ein. Unter den verschiedenen Injektionsarten – intravenös, intramuskulär, intrakutan und subkutan, intraarteriell und als Implantation – werden die intravenöse und intramuskuläre Injektion bevorzugt. In einer Klinik wurden folgende Injektionen an stationärem Krankengut vorgenommen¹⁷:

1083 intramuskuläre Injektionen (i.m.)	= 75,94%
297 intravenöse Injektionen (i.v.)	= 20,84%
46 subkutane Injektionen (s.c.)	= 3,22%

Die Vormachtstellung der i.m. Injektion beruht auf den Antibiotika-Verordnungen und der systematischen Prämedikation bei der modernen Narkose sowie darauf, daß diese Injektionen vom Pflegepersonal durchgeführt werden dürfen.

Vor- und Nachteile der verschiedenen Injektionsarten sind in Tab. 3.2 zusammengestellt. Im Vergleich zu den Muskeln ist das Unterhautgewebe weniger stark durchblutet. Deshalb bleibt bei der s.c. Injektion in höherem Maß als bei der i.m. Injektion eine hohe Wirkstoffkonzentration am Injektionsort bestehen. Die Gefahr lokaler Reizung bzw. Schädigung ist daher bei der s.c. Injektion vergleichsweise größer.

Die **intraarterielle** (i.a.) Injektion wird dann angewandt, wenn der Wirkstoff in bestimmte Gefäßgebiete gebracht werden soll, z.B. bei der Gefäßdarstellung durch Röntgenkontrastmittel für Angiogramme oder zur Therapie mit Vasodilatoren bei arteriellen Durchblutungsstörungen. Auch Zytostatika werden gelegentlich durch i.a. Infusion in die den Tumor versorgende Arterie zugeführt. Im Gegensatz zur i.v. Injektion, bei der der Wirkstoff durch das seitlich aus anderen Venen zuströmende Blut sehr schnell verdünnt wird, gelangt bei der i.a. Injektion der Wirkstoff in hoher, gegebenenfalls endothelschädigender Konzentration in die

BB9937



NLM 05308456 1

NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE

Meier
Rettig
Hess

Biopharmazie

Biopharmazie

Theorie und Praxis der Pharmakokinetik

Herausgegeben von
J. Meier, H. Rettig und H. Hess

BB9937



Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York

The material on this page was prepared from the collection of the National Library of Medicine, but a third party and may be protected by U.S. Copyright Law.

Arbeitstechniken
der Pharmazeutischen Industrie
Band 2

Herausgegeben von
H. Sucker und P. Fuchs

Biopharmazie

Theorie und Praxis der
Pharmakokinetik

Herausgegeben von
J. Meier, H. Rettig und H. Hess

Bearbeitet von L. Dettli, J. W. Faigle, H. Hess, G. F. Kahl
F. Langenbacher, J. Meier, E. Mutschler, E. Nüesch
H. Rettig

297 Abbildungen, 102 Tabellen



Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York 1981

CIP-Kurztitelaufnahme der Deutschen Bibliothek

Biopharmazie: Theorie u. Praxis d. Pharmakokinetik /
hrsg. von J. Meier... Bearb. v. L. Dettli... -
Stuttgart ; New York : Thieme, 1981.
(Arbeitstechniken der pharmazeutischen Industrie ; Bd. 2)

NE: Meier, Jürg [Hrsg.]; Dettli, Luzius [Mitverf.]; GT

Wichtiger Hinweis: Medizin als Wissenschaft ist ständig im Fluß. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Kenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Werk eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, daß Autoren, Herausgeber und Verlag größte Mühe darauf verwandt haben, daß diese Angabe genau dem Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes entspricht. Dennoch ist jeder Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel der verwendeten Präparate zu prüfen, um in eigener Verantwortung festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Buch abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) wurden *nicht* in jedem einzelnen Fall besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, daß es sich um einen freien Warennamen handelt.

Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (durch Photokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme verarbeitet, vervielfältigt oder verbreitet werden.

© 1981 Georg Thieme Verlag, Herdweg 63, Postfach 732, D-7000 Stuttgart 1 - Printed in Germany by Tutte, Salzweg

ISBN 3-13-603101-6

Anschriften

Prof. Dr. L. Dettli, Chefarzt der Medizinischen Universitätsklinik B, Kantonsspital Basel, CH-4031 Basel

Dr. J. W. Faigle, Pharmakologische Chemie, CIBA-GEIGY AG, CH-4002 Basel

Dr. P. Fuchs, Onkel-Tom-Str. 62, 1000 Berlin 37

Dr. H. Hess, Pharmazeutische Entwicklung, CIBA-GEIGY AG, CH-4002 Basel

Prof. Dr. G. F. Kahl, Pharmakologisches Institut der Universität Mainz, Obere Zahlbacherstraße 67, 6500 Mainz

Dr. F. Langenbacher, Pharmazeutische Entwicklung, CIBA-GEIGY AG, CH-4002 Basel

Dr. J. Meier, Biopharmazeutische Abteilung, SANDOZ AG, CH-4002 Basel

Prof. Dr. E. Mutschler, Pharmakologisches Institut für Naturwissenschaftler, Fachbereich Biochemie und Pharmazie der Universität, Robert-Mayer-Straße 71/9, 6000 Frankfurt

Dr. E. Nüesch, Klinische Forschung, SANDOZ AG, CH-4002 Basel

Dr. H. Rettig, Pharmazeutische Entwicklung, CIBA-GEIGY AG, CH-4002 Basel

Prof. Dr. H. Sucker, Pharmazeutische Forschungs- und Entwicklungsabteilung, SANDOZ AG, CH-4002 Basel

110926 HALL

The material on this page was entered from the collection of the National Library of Medicine by a third party and may be protected by U.S. Copyright law.

Inhaltsverzeichnis

1. Kapitel

Geschichte, Zielsetzung und Bedeutung der Pharmakokinetik *J. Meier, SANDOZ AG, Basel*

1.1	Geschichte der Pharmakokinetik	1
1.2	Zielsetzung und Bedeutung der Pharmakokinetik	1
1.3	Bioanalytik	5
1.4	Pharmakokinetische Meßkompartimente	8
1.5	Übungsaufgaben	9
1.6	Lösungen der Übungsaufgaben	9

2. Kapitel

Physikalisch-chemische Grundlagen der Absorption *H. Rettig, CIBA-GEIGY AG, Basel*

2.1	Wirkstoff-Eigenschaften	11
2.1.1	Löslichkeit, pK_s -Werte und Ionisation	11
2.1.2	Stabilität im Absorptionsbereich	19
2.1.3	Transportverhalten im Absorptionslumen	20
2.2	Hilfsstoff-Eigenschaften	21
2.2.1	Einflußfaktoren auf den Wirkstoff	21
2.2.2	Einflußfaktoren auf die physiologische Umgebung	22
2.3	Wechselwirkungen von Wirkstoffen im Absorptionslumen	23
2.4	Besondere Eigenschaften für neuere Arzneiformen	23
2.5	Übungsaufgaben	25
2.6	Lösungen der Übungsaufgaben	26

3. Kapitel

Absorptionsmöglichkeiten *H. Hess, CIBA-GEIGY AG, Basel*

3.1	Absorptionsorte	29
3.1.1	Enterale Absorption	29

X Inhaltsverzeichnis

3.1.2	Parenterale Absorption	36
3.2	Anatomie und Physiologie des Gastrointestinal-Trakts	60
3.2.1	Anatomische Gliederung	60
3.2.2	Physiologie des Magens, Magenentleerung	68
3.2.3	Physiologie des Dünndarms	76
3.2.4	Physiologie des Dick- und Mastdarms	80
3.2.5	Zeiten für die Magen-Darmpassage	82
3.3	Beeinflussung der Wirkstoff-Absorption durch die Nahrung	85
3.4	Übungsaufgaben	91
3.5	Lösungen der Übungsaufgaben	92

4. Kapitel

Physiologische Transportvorgänge
H. Rettig, CIBA-GEIGY AG, Basel

4.1	Membranen: Struktur und Transferprozesse	93
4.1.1	Aufbau biologischer Membranen	93
4.1.2	Membrantransfer	95
4.2	Kreislaufsysteme	102
4.2.1	Blut	103
4.2.2	Lymph	109
4.2.3	Enterohepatischer Kreislauf	109
4.2.4	Wasserkreislauf	110
4.3	Äquilibrationsprozesse	112
4.3.1	Blut: Zusammensetzung und Eigenschaften	113
4.3.2	Fettgewebe	117
4.3.3	Muskelgewebe	117
4.3.4	Gehirn und Rückenmark	117
4.3.5	Speichel	119
4.4	Schlußfolgerungen für die Arzneimittel-Therapie	119
4.5	Übungsaufgaben	121
4.6	Lösungen der Übungsaufgaben	123

5. Kapitel

Physiologie der Biotransformations- und Ausscheidungsorgane
H. Rettig, CIBA-GEIGY AG, Basel

5.1	Leber	126
5.1.1	Aufbau und Funktion	126
5.1.2	Hepatische Clearance	127
5.1.3	First-Pass-Effekt	128
5.1.4	Beeinträchtigte Leberfunktion	130
5.2	Niere	131
5.2.1	Aufbau und Funktion	131
5.2.2	Renale Clearance	137
5.2.3	Beeinträchtigte Nierenfunktion	140
5.3	Weitere Clearance-Prozesse	140
5.4	Einflussfaktoren auf die Pharmakokinetik	141
5.4.1	Pharmakogenetik	141
5.4.2	Enzyminduktion und -inhibition	142
5.5	Übungsaufgaben	143
5.6	Lösungen der Übungsaufgaben	144

Inhaltsverzeichnis XI

6. Kapitel

Biotransformation
J. W. Faigle, CIBA-GEIGY AG, Basel

6.1	Abgrenzung des Gebiets, Begriffsbestimmung	147
6.2	Sinn und Prinzip der Biotransformation	148
6.3	Enzymatische Aspekte der Biotransformation	150
6.4	Chemische Aspekte der Biotransformation	152
6.4.1	Reaktionen der Phase I	152
6.4.2	Reaktionen der Phase II (Konjugationen)	154
6.5	Ausgewählte Beispiele für die Biotransformation	156
6.5.1	Carbamazepin	156
6.5.2	Diazepam und Oxazepam	158
6.5.3	Pindolol	158
6.5.4	Indometacin	159
6.5.5	Sulfamethoxazol	160
6.5.6	Paracetamol	160
6.6	Pharmakokinetische Aspekte der Biotransformation	161
6.7	Übungsaufgaben	162
6.8	Lösungen der Übungsaufgaben	163

7. Kapitel

Mathematische und kinetische Grundlagen
E. Nüesch, SANDOZ AG, Basel

7.1	Mathematische Grundlagen	167
7.1.1	Variable und Funktion	168
7.1.2	Differentialrechnung	173
7.1.3	Integralrechnung	179
7.1.4	Differentialgleichungen	187
7.1.5	Methoden zur Lösung der Differentialgleichungen	189
7.2	Rechenhilfen	194
7.2.1	Flächenberechnung mit der Trapezregel	194
7.2.2	Abschältechnik	195
7.2.3	Laplace-Transformation	195
7.2.4	Konvolution	198
7.3	Kinetische Grundlagen	202
7.4	Ein-Kompartiment-Modell	205
7.5	Zwei-Kompartiment-Modell	208
7.6	Übungsaufgaben	211
7.7	Lösungen der Übungsaufgaben	212

8. Kapitel

Elimination
J. Meier, SANDOZ AG, Basel

8.1	Eliminationsprozesse	215
8.1.1	Exkretion	216
8.1.2	Metabolismus	219
8.1.3	Eliminationskonstanten	224
8.1.4	Biologische Halbwertszeiten	228

The material on this page was scanned from the collection of the National Library of Medicine by a third party and may be restricted by U.S. Copyright Law

8.2	Clearance-Konzept	231
8.2.1	Verteilungsvolumen	231
8.2.2	Clearance	234
8.2.3	Hämodynamische Faktoren und Intrinsic-Clearance	238
8.3	Übungsaufgaben	240
8.4	Lösungen der Übungsaufgaben	241

9. Kapitel

Bioverfügbarkeit und Absorption

J. Meier, SANDOZ AG, Basel

9.1	Bioverfügbarkeit	248
9.1.1	Definitionen der Bioverfügbarkeit	248
9.1.2	Bestimmungsmethoden der Bioverfügbarkeit	251
9.1.3	Invasionsgeschwindigkeit	254
9.2	Absorption	256
9.3	First-Pass-Effekt	258
9.4	Gesteuerte Wirkstoff-Freisetzung	263
9.4.1	Planung von Formen mit gesteuerter Wirkstoff-Freisetzung	263
9.4.2	Beurteilung von Retardformen	266
9.5	<i>In vitro</i> , <i>in situ</i> und <i>in vivo</i> Testsysteme	268
9.6	Übungsaufgaben	271
9.7	Lösungen der Übungsaufgaben	272

10. Kapitel

***In vitro* Prüfung und Korrelation mit *In vivo* Daten**

F. Langenbacher, CIBA-GEIGY AG, Basel

10.1	Möglichkeiten und Grenzen der <i>in vitro</i> Prüfung	277
10.1.1	Peroral anzuwendende Arzneiformen	277
10.1.2	Übrige Arzneiformen	279
10.2	Allgemeine experimentelle Prüfbedingungen	279
10.2.1	Temperatur	279
10.2.2	Lösungsmittel	279
10.2.3	pH-Wert des Mediums	280
10.2.4	Oberflächenspannung, Netzmittel, Enzyme	281
10.2.5	Bewegung in der Flüssigkeit	281
10.3	Theoretische Grundlagen	282
10.3.1	Intrinsic Dissolution	282
10.3.2	Auflösung aus Hautwerken	283
10.3.3	Membrangesteuerte Freisetzung	284
10.4	Lösungsgeschwindigkeit aus festen, peroral anzuwendenden Arzneiformen	285
10.4.1	Rührgefäß-Methoden	285
10.4.2	Durchfluß-Methoden	287
10.5	Weitere Methoden	289
10.5.1	Tests mit simulierter Absorption	290
10.5.2	Methoden für Dermatika und Suppositorien	291
10.6	Quantitative Auswertung, Korrelation mit <i>in vivo</i> Daten	292
10.6.1	Kurvenparametrisierung	292
10.6.2	Empirische Korrelation	293
10.6.3	Modellgebundene Korrelation	296
10.6.4	Korrelation mittels Konvolutionsrechnung	300

11. Kapitel

Verteilung und Dosierung

J. Meier, SANDOZ AG, Basel

11.1	Verteilungsprozesse	305
11.1.1	Gewebeverteilung	306
11.1.2	Proteinbindung	311
11.2	Dosierung und Plasmaspiegel	317
11.2.1	Steady State	317
11.2.2	Dosierungsschemata	322
11.3	Übungsaufgaben	325
11.4	Lösungen der Übungsaufgaben	326

12. Kapitel

Pharmakokinetische Parameter in der ärztlichen Praxis

L. Dettli, Kantonsspital Basel

12.1	Allgemeines	329
12.2	Die dominante biologische Halbwertszeit $t_{1/2}$	330
12.3	Die minimale Eliminationsfraktion Q_0	332
12.4	Praktische Anwendungen	333
12.4.1	Wirkstoff-Dosierung bei Niereninsuffizienz	333
12.4.2	Eliminationskinetische Variabilität bei tubulär rückabsorbierten Wirkstoffen	336
12.4.3	Penetration in das Zentralnervensystem	336
12.4.4	Gastrointestinale Verfügbarkeit	336
12.4.5	Kinetische Wirkstoff-Wechselwirkungen	336
12.4.6	Eliminationskinetische Anomalien bei Krankheitszuständen	337
12.4.7	Die Hämodialysierbarkeit von Wirkstoffen	337

13. Kapitel

Pharmakokinetische WechselwirkungenG.F. Kahl, Pharmakologisches Institut der Universität Mainz, und
E. Mutschler, Pharmakologisches Institut für Naturwissenschaftler der
Universität Frankfurt

13.1	Abgrenzung des Begriffs der pharmakokinetischen Wechselwirkungen	343
13.2	Wechselwirkungen bei der Absorption im Gastrointestinal-Trakt	344
13.3	Wechselwirkungen bei der Bindung an Plasma- und Gewebeproteine	346
13.4	Wechselwirkungen bei der Biotransformation	347
13.5	Wechselwirkungen bei der renalen Elimination	352
13.6	Gesamtbearbeitung der pharmakokinetischen Wechselwirkungen als therapeutisches Problem	354

14. Kapitel

Planung und Auswertung der Bioverfügbarkeitsversuche

E. Nüesch, SANDOZ AG, Basel

14.1	Statistische Grundlagen	355
14.1.1	Zufällige Ereignisse, relative Häufigkeit und Wahrscheinlichkeit	355

14.1.2	Wahrscheinlichkeitsverteilungen	356
14.1.3	Einige wichtige Wahrscheinlichkeitsverteilungen	360
14.1.4	Statistische Testmethoden	364
14.2	Grundlagen der Planung und Auswertung	371
14.2.1	Grundsätze der Versuchsplanung	371
14.2.2	Auswertung geplanter Versuche (Varianzanalyse)	372
14.2.3	Wahl des Stichprobenumfangs	376
14.3	Versuchspläne	378
14.3.1	Vollständig randomisierter Versuchsplan	378
14.3.2	Der randomisierte Blockversuch	379
14.3.3	Versuche im Lateinischen Quadrat	380
14.4	Planung der Bioverfügbarkeitsversuche	382
14.4.1	Parameter der Bioverfügbarkeit	382
14.4.2	Wahl des Versuchsplans, der nachzuweisenden Differenz, des α - und β -Fehlers	383
14.4.3	Gebrauch der Vertrauensintervalle	384
14.5	Auswertung der Bioverfügbarkeitsversuche	386
14.5.1	Daten zur Demonstration der verschiedenen Auswertungsmethoden	387
14.5.2	Auswertung als Parallelgruppenversuch mit dem t und U -Test	388
14.5.3	Auswertung als cross-over Versuch mit dem t -Paartest und dem Wilcoxon-Test	390
14.5.4	Auswertung als cross-over Versuch mit der Varianzanalyse	391
14.5.5	Varianzanalytische Auswertung mit wiederholten Messungen	393
14.6	Übungsaufgaben	394
14.7	Lösungen der Übungsaufgaben	395

15. Kapitel

Pharmakokinetische Modelle*E. Nüesch, SANDOZ AG, Basel*

15.1	Allgemeines über Modelle	399
15.1.1	Einführung und Übersicht	399
15.1.2	Verschiedene Einteilungsmöglichkeiten der Modelle	401
15.1.3	Modellbildung durch Iteration	402
15.2	Pharmakokinetische Modelle	403
15.2.1	Kompartiment-Modelle	403
15.2.2	Physiologische (hämodynamische) Modelle	404
15.2.3	Simulation pharmakokinetischer Modelle	407
15.3	Methoden zur Bestimmung pharmakokinetischer Parameter	409
15.3.1	Graphische Methode	409
15.3.2	Lineare Regression	411
15.3.3	Nichtlineare Regression	415
15.3.4	Parameter-Schätzmethoden	419
15.4	Die Auswertung pharmakokinetischer Versuche	420
15.4.1	Maße für die Güte der Anpassung eines Modells	420
15.4.2	Parameter und ihre Vertrauensintervalle	422
15.4.3	Die Gewichtung der Daten	423
15.4.4	Das Weiterrechnen mit Parameterschätzungen	425
15.4.5	Modellunterscheidung, Eindeutigkeit und Konsistenz	426
15.5	Übungsaufgaben	428
15.6	Lösungen der Übungsaufgaben	429

Anhang 1: Symbole und Abkürzungen	433
Anhang 2: Pharmakokinetische Begriffe und Definitionen	435
Literaturverzeichnis	441
Register	451

3. Kapitel Absorptionsmöglichkeiten

H. Hess, CIBA-GEIGY AG, Basel

Den natürlichen Absorptionsorganen (Gastrointestinal-Trakt für Nahrung, Lunge für Gase) steht eine Reihe von weiteren Absorptionsmöglichkeiten gegenüber, die einer Applikation von Wirkstoffen mehr oder weniger große Hindernisse in den Weg stellen. Bei dem in diesem Kapitel zusammengetragenen Material sind absichtlich krankhafte bzw. pathologische Zustände unberücksichtigt geblieben.

3.1 Absorptionsorte

Prinzipiell wird zwischen enteraler und parenteraler Absorption unterschieden. Der Gastrointestinal-Trakt (enteral) steht für die Mehrzahl der Wirkstoffe im Vordergrund. Neben der peroralen Anwendung durch Schlucken einer Arzneiform wird vereinzelt auch die orale oder sublinguale bzw. bukkale Anwendung zur systemischen Therapie ausgenützt. Von der rektalen Anwendung wird im Vergleich zur Verabreichung im Mund in wesentlich größerem Umfang Gebrauch gemacht. Die parenterale Absorption erfolgt unter Umgehung des Gastrointestinal-Trakts in der Regel durch Überwindung der Hautbarriere (Injektion, transkutane Applikation), über die Lunge oder durch nasale und vaginale Applikation. Nur die Injektion wird derzeit in größerem Umfang zur parenteralen Therapie benützt, für die übrigen Applikationsorte ist aber ein steigendes Interesse festzustellen, da bei diesen im Gegensatz zur peroralen Verabreichung die Wirkstoffe nicht den Verdauungssäften ausgesetzt werden und unter Umgehung der Leber in die allgemeine Zirkulation gelangen (kein First-Pass-Effekt). Wo vorhanden, werden im folgenden Beispiele von Blut- bzw. Plasmaspiegeln gegeben, die aus den verschiedenen Wegen resultieren. Auch werden Angaben über das Ausmaß der Absorption gemacht. Außerdem ist festzuhalten, daß eine reduzierte Bioverfügbarkeit nicht unbedingt von Nachteil sein muß, wenn beispielsweise dafür ein konstanter Blutspiegel erreicht wird, oder wenn pharmakologisch aktive Metabolite gebildet werden.

3.1.1 Enterale Absorption

Der Gastrointestinal-Trakt wird als natürlicher Absorptionsweg für die Mehrzahl der Wirkstoffe bevorzugt. Neben der peroralen Verabreichung wird die rektale Therapie noch verhältnismäßig häufig, die sublinguale Verabreichung nur in gewissen Fällen angewandt.

Herrn Prof. G. A. Stalder (Basel) sei für die Durchsicht des Abschnitts über den Gastrointestinal-Trakt herzlich gedankt.

Orale Verabreichung

Die Absorption von Wirkstoffen durch die dünne, reich durchblutete Mundschleimhaut kann entweder sublingual oder bukkal, d. h. zwischen Zahnfleisch und Wangenschleimhaut, erfolgen. Auch die Zunge ist ein gutes Absorptionsorgan. Der Wirkungseintritt kann sehr rasch sein; dieser Weg hat zudem den Vorteil, daß die Leber umgangen wird und die Wirkstoffe der Einwirkung der verdauenden Enzyme entzogen sind. Die Mundschleimhaut verhält sich wie die übrigen Schleimhäute als Lipidmembran, ist also vor allem für Substanzen mit einem genügend hohen Lipid bzw. Öl/Wasser-Verteilungskoeffizienten durchlässig. Das bedeutet, daß die Wirkstoffe in nichtionisiertem Zustand besser absorbiert werden (Abb. 3.1); entsprechend werden basische Stoffe aus neutralen bis alkalischen Lösungen

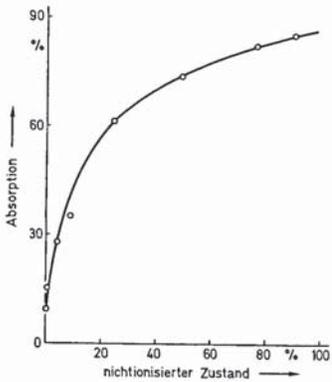


Abb. 3.1 Die Auswirkung des Anteils von nichtionisierter *p*-Chlorbenzoesäure auf die bukkale Absorption aus wäßriger Lösung (1 mg in 25 ml)¹

absorbiert (Abb. 3.2), während für Säuren das Umgekehrte gilt. Für die Membranoberfläche wird ein pH-Wert von 6,7 postuliert². Die stark variierenden Verweildauern im Mund sind einer exakten systemischen Therapie hinderlich³. Die begrenzte Absorptionsfläche und die verhältnismäßig kurze Verweildauer verhindern die Anwendung hoch dosierter und schwer löslicher Wirkstoffe, ferner ist diese Therapie bei vielen Wirkstoffen wegen der Geschmacksprobleme nicht möglich. Es besteht auch immer die Gefahr, daß ein Teil der Dosis mit dem Speichel verschluckt wird, wie überhaupt diese Verabreichungsart durch Essen, Trinken und Sprechen behindert wird, wenn nicht ein besonderes Applikationssystem zur Verfügung steht.

Therapeutisch wird die orale Absorption vor allem in Form organischer Nitrate für die Angina pectoris-Behandlung verwendet, eine beschränkte Anwendung besteht auch für Isoprenalin, Oxytocin sowie für Steroide. Für folgende Alkaloide ist eine gute orale Absorption gleichfalls nachgewiesen: Apomorphin, Strychnin, Nicotin. Insulin wird als Protein mit geringer Lipidlöslichkeit ungenügend absorbiert, während Oxytocin oral in ähnlicher Weise wie nasal absorbiert wird¹.

Für die sublinguale Therapie kommen neben Tabletten Flüssigkeiten in Form von Tropfen oder Weichgelatinekapseln in Frage; für die bukkale Therapie werden derzeit ausschließlich Tabletten verwendet. Abb. 3.3 zeigt die Plasmaspiegel nach sublingualer und peroraler Gabe von Isosorbiddinitrat-Tabletten an sechs Probanden. Die wesentlich höheren Werte nach

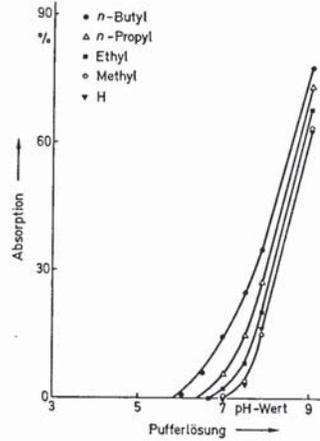


Abb. 3.2 Bukkale Absorption von *N*-Alkylamphetaminen aus wäßriger Lösung (1 mg in 25 ml)

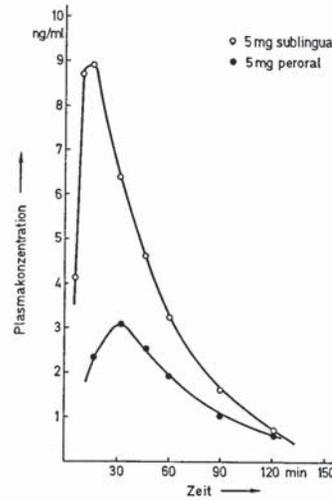


Abb. 3.3 Mittlere Plasmakonzentrationen von unverändertem Isosorbiddinitrat⁴

The material on this page was reprinted from the collection of the National Library of Medicine by a kind note and may be reprinted by U.S. Copyright Law

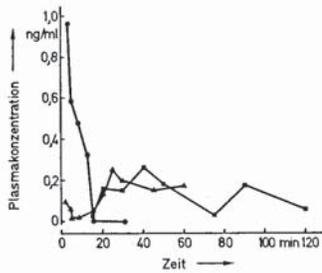


Abb. 3.4 Plasmakonzentrationen von Nitroglycerin nach Verabreichung von 0,3 mg in Form sublingualer Tabletten (●), 6,5 mg peroral als Kapsel (■) und Salbe mit 16 mg Nitroglycerin (▲)⁵

einer sublingualen Applikation sind auf den fehlenden First-Pass-Effekt zurückzuführen. Eine aus dem gleichen Grund wesentlich bessere Verfügbarkeit nach sublingualer Verabreichung ist auch bei Nitroglycerin trotz Abbau im Speichel vorhanden (Abb. 3.4). Die sehr kurze Halbwertszeit von wenigen Minuten bzw. die hohe Clearance deuten darauf hin, daß der Abbau von Nitroglycerin nicht nur in der Leber erfolgen kann, sondern auch in anderen Organen, vielleicht im Plasma selbst.

Perorale Verabreichung

Da der Gastrointestinal-Trakt in Abschnitt 3.2, s. S. 60, ausführlich behandelt wird und im weiteren Verlauf des Buches zahlreiche Beispiele über diesen Bereich angeführt werden, seien hier nur in Stichworten die wesentlichen Vor- und Nachteile zusammengefaßt.

Ihre Vorteile sind:

- Die perorale Verabreichung ist bequem und billig, es ist keine spezielle Technik erforderlich;
- Plasmaspiegel von rasch ausgeschiedenen Wirkstoffen sind besser aufrecht zu erhalten als nach i. v. Injektion;
- sehr hohe Plasmaspiegel mit ihren Nachteilen werden in der Regel nicht erreicht.

Als Nachteile sind zu nennen:

- Der Wirkungseintritt im Vergleich zu parenteraler, besonders intravenöser Anwendung ist verzögert;
- die Wirkung ist oft abhängig von physiologischen Faktoren bzw. Nahrung (Magenentleerung), es besteht ein großer biologischer Spielraum;
- dieser Weg ist nicht immer zugänglich, z. B. bei Erbrechen, pathologischen Veränderungen des Dünndarms;
- nicht alle Wirkstoffe werden aus dem Darm absorbiert, einige sind nicht genügend stabil in Gegenwart von Magensaft oder Enzymen, z. B. Peptide, gewisse Antibiotika;
- hohe Biotransformation während der ersten Leberpassage, aber auch während der Passage durch die Darmmucosa hat eine wirkstoff-spezifische unvollständige Bioverfügbarkeit zur Folge;
- bei gewissen Wirkstoffen ist die lokale Therapie erfolgreicher bzw. mit weniger Nebenwirkungen behaftet; z. B. Asthmabehandlung durch Inhalation.

Rektale Verabreichung

Wie die übrigen Schleimhäute des Gastrointestinal-Trakts verhält sich auch die Rektalschleimhaut wie eine Lipidmembran, d. h., sie ist gut durchlässig für lipophile und wenig durchlässig für hydrophile Wirkstoffe. Für eine gute rektale Verfügbarkeit ist aber auch eine

nicht zu geringe Wasserlöslichkeit Voraussetzung, da einerseits im Rektum kein freies Wasser vorhanden ist und sich andererseits der Wirkstoff in den üblicherweise als Suppositorien-Massen bevorzugten Fetten nicht zu stark lösen darf. Bei Verwendung von Polyethylenglykol-Massen zur Zäpfchen-Herstellung ist zu bedenken, daß diese Massen zur Auflösung etwa die zehnfache Wassermenge benötigen. Diese Menge ist normalerweise nicht vorhanden, doch entziehen die Polyethylenglykole das zur Lösung benötigte Wasser der Rektalschleimhaut. Dies führt in vielen Fällen zur Defäkation und damit zum Verlust des Zäpfchens. Die Voraussetzungen bei rektaler Absorption lassen sich an Salicylsäure bzw. Acetylsalicylsäure und den löslichen Salzen dieser Verbindungen zeigen. Der pH-Wert im Kontakt mit der Schleimhaut liegt bei 7,9⁶, da aber der Schleim nur eine sehr geringe Pufferkapazität aufweist, tritt in Anwesenheit von Säure eine pH-Senkung auf; somit wären die Säuren wegen ihres hohen Lipid/Wasser-Verteilungskoeffizienten vorzuziehen. Dem steht ihre geringe Wasserlöslichkeit entgegen. Die Salze haben den Vorteil genügender Wasserlöslichkeit, dafür ist wegen ihrer Ionisation die Permeationsfähigkeit durch die absorbierende Membran geringer. Entsprechend erhält man ähnliche Blutspiegel nach rektaler Verabreichung von wasserlöslichen Salzen in Fettgrundlagen sowie von freien Säuren in Polyethylenglykol-Grundlagen. In beiden Fällen werden die Wirkstoffe von der entsprechenden Grundlage, in der sie wenig löslich sind, gut freigegeben. Immerhin wird auch Acetylsalicylsäure aus Fettgrundlagen noch recht gut absorbiert. Deutlich tiefere Plasmaspiegel werden nur mit Natriumsalicylat in der wasserlöslichen Polyethylenglykol-Grundlage gemessen⁷. Die beste Verfügbarkeit erreichen gewisse Säuren bzw. deren Natriumsalze, wie z. B. Diclofenac-Natrium, Indometacin und Naproxen bei rektaler Anwendung. Bei der Wahl einer geeigneten Suppositorien-Grundlage können bei diesen Wirkstoffen rektal rasch hohe oder doch genügend hohe Plasmaspiegel erreicht werden (Abb. 3.5-3.7). Dabei können die Plasmaswerte nach rektaler Gabe eher geringeren Streuungen unterworfen sein als nach peroraler Verab-

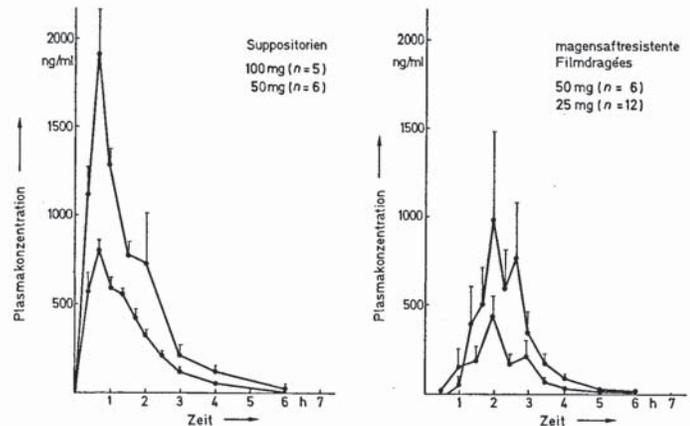


Abb. 3.5 Plasmakonzentrationen (Mittelwerte \bar{x} und $s(\bar{x})$) von unverändertem Diclofenac-Natrium nach Verabreichung von Suppositorien à 50 und 100 mg (links) sowie magensaftresistenten Filmtabletten 25 und 50 mg (rechts)⁸

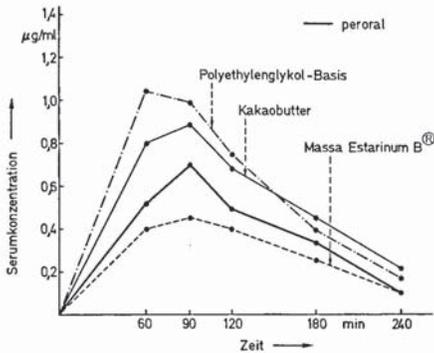


Abb. 3.6 Mittlere Serumkonzentrationen von Indometacin an 7 Patienten nach Verabreichung einer Kapsel (25 mg) sowie von Suppositorien (50 mg) aus verschiedenen Grundlagen (Polyethylenglykol, Kakaobutter und Massa Estarinum B®)⁷

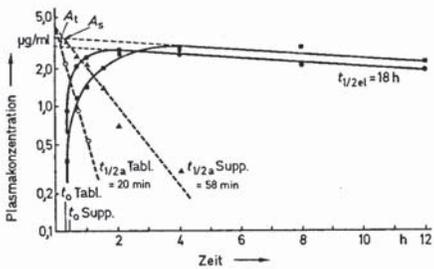


Abb. 3.7 Plasmakonzentrationen (logarithmischer Maßstab) von Vinylbital im gleichen Probanden nach Verabreichung einer Tablette à 150 mg (•) und eines Suppositoriums (■) à 200 mg in Polyethylenglykol. Die gestrichelten Linien kennzeichnen die mit der Abschälmethode erhaltenen Absorptionskurven mit den entsprechenden Absorptionshalbwertszeiten. A_t bedeutet die extrapolierte Konzentration bei t_0 (Lag-Zeit) für Tabletten, A_s das gleiche für Suppositorien⁹

reichung (Abb. 3.5). Eine Erklärungsmöglichkeit sind die im Vergleich zum oberen Gastrointestinal-Trakt konstanteren pH-Verhältnisse im Rektum. Die Kurven von Indometacin (Abb. 3.6) zeigen, daß trotz geringer Wasserlöslichkeit des Wirkstoffs die Verfügbarkeit einer rektalen Dosis fast ebenso gut ist wie die einer peroralen Dosis. Gleichzeitig ist an diesem Beispiel der Einfluß verschiedener Grundlagen demonstriert; nicht unerwartet schneidet bei diesem eher lipidlöslichen Wirkstoff die wasserlösliche Polyethylenglykol-Grundlage am besten ab. Auch Barbiturate können rektal gut absorbiert werden. Abb. 3.7 zeigt die Plasmakurven von Vinylbital nach peroraler und rektaler Gabe und zwar von 150 mg in Tabletten bzw. 200 mg in Form von Polyethylenglykol-Suppositorien beim gleichen Probanden. Die nach einem Prozeß 1. Ordnung verlaufende Absorptionsphase zeigt an sechs Probanden bei den Suppositorien einen Bereich der Absorptionshalbwertszeiten von 0,38 bis 0,95 h (Mittelwert 0,64 h) im Vergleich zu 0,15 bis 0,47 h (Mittelwert 0,24 h) für Tabletten. Die Absorption aus den Suppositorien verläuft somit etwas langsamer, und die rektale Verfügbarkeit beträgt 93% im Vergleich zu den Tabletten. Barbiturate in Form der freien Säuren werden aus Fettsuppositorien langsamer und weniger vollständig als aus den wasserlöslichen Polyethylenglykol-

Grundlagen absorbiert. Maßgebend ist in diesen Fällen wiederum die Löslichkeit der Wirkstoffe in der Fettgrundlage, die eine rasche und vollständige Freigabe aus der Grundlage erschwert.

Wirkstoffe von geringer Wasserlöslichkeit können aus geeigneten, d.h. wasserlöslichen Grundlagen bei reduzierter Absorptionsgeschwindigkeit noch vollständig verfügbar sein (Diazepam¹⁰), meist ist die Bioverfügbarkeit aber in mehr oder weniger großem Umfang reduziert (Nitrofurantoin und Sulfonamide bzw. Indometacin, s. Abb. 3.6).

Diejenigen Antibiotika, deren rektale Absorption untersucht wurde, Lincomycin-Hydrochlorid, Tetracyclin-Hydrochlorid, Penicillin G-Natrium, zeigen generell eine reduzierte Verfügbarkeit gegenüber peroraler Gabe¹¹. Interessanterweise können Peptide wie z. B. Insulin aus optimal formulierten Grundlagen zu einem gewissen Prozentsatz rektal absorbiert werden, wie an Ratten, Kaninchen und Hunden gezeigt wurde. Eine Voraussetzung scheint die Verwendung von oberflächenaktiven Hilfsstoffen bzw. einer oberflächenaktiven Suppositorien-Grundlage wie Polyethylenglykol-1000-monocetylother zu sein¹². In diesen Untersuchungen führte bei der Ratte die rektale Gabe von 27 i. E. Insulin (neutral) zu einer ähnlichen Blutzuckersenkung wie 4 i. E. bei peritonealer Verabreichung.

Eine Umgehung der Leber und damit die Vermeidung des First-Pass-Effekts ist mit der rektalen Verabreichung nicht möglich, wie aus den Beispielen in Tab. 3.1 hervorgeht. Die Leberpassage wäre bei dieser Verabreichung nur zu vermeiden, wenn die Arzneiform im untersten Teil des Rektums gehalten werden könnte, von wo der Wirkstoff in die untere Hohlvene gelangt. Normalerweise verteilen sich aber Suppositorien-Massen durch Spreitung

Tab. 3.1 First-Pass-Effekt bei rektaler Verabreichung

Wirkstoff/System	Resultat	Literatur
Salicylamidnatrium 1500 mg in Lösung peroral und rektal	rektaler First-Pass-Effekt mindestens so groß wie peroraler, Absorption vergleichbar	14
Lidocain-Hydrochlorid 300 mg in Lösung peroral und rektal	rektale Bioverfügbarkeit: 60% perorale Bioverfügbarkeit: 30% beide im Vergleich zu i.v.	14
Meptazinol-Hydrochlorid 50 oder 75 mg suspendiert in Witepsol W45® 1 g Suppositorien	peroral: vollständig metabolisiert rektal: 92-99% metabolisiert (90% der Dosis absorbiert) $C_{0,max}$ der Metabolite rektal etwa halb so groß wie peroral	15
Thiazinammethylsulfat 194,6 mg in Witepsol H 15® 2 g Suppositorien	relative Bioverfügbarkeit (im Vergleich mit i.m.) rektal: 5,8% ähnlich wie perorale Verhältnis unveränderter Wirkstoff: Hauptmetabolit i.m. 1 : 0,25, Bereich 1 : 0,16-0,34 (Dosis 12,5 mg) rektal 1 : 1, Bereich 1 : 0,47-1,67 peroral 1 : 0,94 (andere Probanden)	13
Natriumbenzoat 472 mg in Mikroklistier (10 ml) und peroraler Lösung (50 ml)	rektal: <10% unverändert im Plasma peroral: 31% unverändert im Plasma Begründung: Umwandlung in Hippursäure nach rektaler Applikation rascher als Absorption, pH-Wert im Rektum für Absorption von Benzoessäure ungünstig, peroral günstige Verhältnisse für schnelle Absorption	16

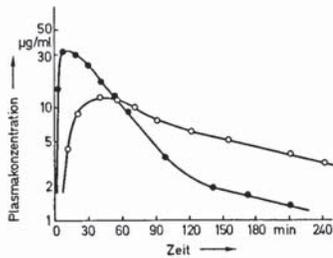


Abb. 3.8 Plasmakonzentrationen von Hippursäure nach Verabreichung von 472 mg Natriumbenzoat als perorale Lösung (●) und rektales Mikroklistier (○) an einem Probanden. Benzoessäure wird sowohl nach peroraler als nach rektaler Gabe weitgehend in Hippursäure umgewandelt, deren Konzentrationsverlauf somit die Absorptionsverhältnisse der Benzoessäure widerspiegelt¹⁶

auf der Rektalschleimhaut. Auf diese Weise gelangt ein Teil in höher gelegene Gebiete der Ampulle und damit in die obere Rektalvene, die zur Pfortader führt. Wahrscheinlich können die absorbierten Substanzen auch über Anastomosen von den unteren in die oberen Rektalven gelangen (Abb. 3.42).

Bei Klistieren ist eine Ausbreitung bis ins Sigmoid (Abb. 3.41, s.S. 67) und noch weiter nachgewiesen. Es ist nicht verwunderlich, daß auch nach der Verabreichung von Mikroklistieren der First-Pass-Effekt in Kauf genommen werden muß (Tab. 3.1). Eine Plasmakurve nach Verabreichung eines Mikroklistiers ist in Abb. 3.8 dargestellt.

3.1.2 Parenterale Absorption

Injektion

Unter den parenteralen Applikationsarten nehmen die Injektionen infolge ihrer Zuverlässigkeit bzw. voraussehbaren Wirkung, trotz der aufwendigen Sterilitätsanforderungen, den ersten Platz ein. Unter den verschiedenen Injektionsarten – intravenös, intramuskulär, intrakutan und subkutan, intraarteriell und als Implantation – werden die intravenöse und intramuskuläre Injektion bevorzugt. In einer Klinik wurden folgende Injektionen an stationärem Krankengut vorgenommen¹⁷:

1083 intramuskuläre Injektionen (i.m.) = 75,94%
297 intravenöse Injektionen (i.v.) = 20,84%
46 subkutane Injektionen (s.c.) = 3,22%

Die Vormachtstellung der i.m. Injektion beruht auf den Antibiotika-Verordnungen und der systematischen Prämedikation bei der modernen Narkose sowie darauf, daß diese Injektionen vom Pflegepersonal durchgeführt werden dürfen.

Vor- und Nachteile der verschiedenen Injektionsarten sind in Tab. 3.2 zusammengestellt. Im Vergleich zu den Muskeln ist das Unterhautgewebe weniger stark durchblutet. Deshalb bleibt bei der s.c. Injektion in höherem Maß als bei der i.m. Injektion eine hohe Wirkstoffkonzentration am Injektionsort bestehen. Die Gefahr lokaler Reizung bzw. Schädigung ist daher bei der s.c. Injektion vergleichsweise größer.

Die **intraarterielle** (i.a.) Injektion wird dann angewandt, wenn der Wirkstoff in bestimmte Gefäßgebiete gebracht werden soll, z.B. bei der Gefäßdarstellung durch Röntgenkontrastmittel für Angiogramme oder zur Therapie mit Vasodilatoren bei arteriellen Durchblutungsstörungen. Auch Zytostatika werden gelegentlich durch i.a. Infusion in die den Tumor versorgende Arterie zugeführt. Im Gegensatz zur i.v. Injektion, bei der der Wirkstoff durch das seitlich aus anderen Venen zuströmende Blut sehr schnell verdünnt wird, gelangt bei der i.a. Injektion der Wirkstoff in hoher, gegebenenfalls endothelschädigender Konzentration in die

Tab. 3.2 Vor- und Nachteile von intravenöser (i.v.) und intramuskulärer (i.m.) Injektion

Injektion	Vorteile	Nachteile
i.v. oder Infusion	<ul style="list-style-type: none"> – Wirkungseintritt rasch; – gut reproduzierbar; – relativ breiter pH-Bereich (ca. 4–10) und Abweichungen von Isotonie in Richtung Hypertonie bei langsamer Injektion durch Verdünnungseffekt tolerierbar, gilt nicht für Infusion 	<ul style="list-style-type: none"> – Steuerung des Wirkungsverlaufs nur durch Tropfinfusion möglich, wenig geeignet für Dauertherapie – Schädigung von Gefäßen und Organen durch hohe Konzentrationen möglich, vor allem bei sehr schneller Injektion – Verwechslungen und Zwischenfälle gefährlich – nur für wässrige Systeme, bevorzugt Lösungen
i.m.	<ul style="list-style-type: none"> – im Gegensatz zu i.v. keine so hohen Blutspiegel, somit ähnlich peroraler Anwendung – Steuerung der Wirkstoff-Freigabe möglich durch galenische Maßnahmen, z.B. auch Implantation oder durch Vasokonstriktion, Adrenalin bei Lokalanästhetika – für ölige Systeme geeignet – Injektion durch Pflegepersonal erlaubt 	<ul style="list-style-type: none"> – bereits geringe Abweichungen vom physiologischen pH-Wert und von Isotonie können zu Gewebsschädigungen und Nekrosen führen, häufig schmerzhaft

arteriellen Endgefäße. Die Folge kann Gefäßverschluß sein und z.B. nach irrtümlicher i.a. Injektion von Pentothal sogar zur Nekrose der betreffenden Extremität und Amputation führen¹⁷. Suspensionen und ölige Lösungen dürfen nie i.v. oder i.a. verabreicht werden, da sie eine Verstopfung der feinen Kapillaren bewirken würden. Werden solche Wirkstoffe i.m. verabreicht, besteht die gleiche Gefahr, falls versehentlich in ein Blutgefäß injiziert wird. Die **intrakutane** (i.c.) Injektion wird vor allem für Impfungen und Allergie- bzw. Sensibilisierungstege gebraucht. Die subkutane Region ist mit Kapillar- und Lymphgefäßen gut versorgt (Abb. 3.17, s.S. 43).

Die Absorption nach **subkutaner** Injektion scheint von derjenigen nach i.m. Injektion nicht allzu verschieden zu sein. So wird über eine vergleichbare Absorptionsgeschwindigkeit von ¹³¹I-markiertem Insulin aus subkutanem oder intramuskulärem Gewebe bei Kindern berichtet, wobei aber die Absorption aus der Armgegend rascher erfolgt als aus der Hüftgegend: für die halbe Dosis 3,8 bzw. 5,2 h¹⁸. Auch bei der i.m. und s.c. Injektion von Atropinsulfat wurde kein wesentlicher Unterschied im Wirkungseintritt gefunden¹⁹. Andererseits wird für das häufig s.c. injizierte Insulin bei einer Plasmahalbwertszeit von nur 4,5 min eine Halbwertszeit von ca. 4 h angegeben, während i.m. verabreichtes Insulin im Muskel eine Halbwertszeit von 2 h aufweist²⁰. Von s.c. injiziertem Insulin wird angegeben, daß etwa die Hälfte am Injektionsort zerstört wird²⁴.

Subkutan können ebenso größere Volumina in Form von Tropfinfusionen verabreicht werden, z.B. Glucose- und physiologische Elektrolyt-Lösungen. Die s.c. Verabreichung kommt zur Anwendung, wenn eine Venenpunktion unmöglich geworden ist.

Die **intramuskulären** Injektionen werden vorzugsweise in den Gesäßmuskel (Glutaeus) und in den Oberarmmuskel (Deltoideus) gemacht. Der Blutfluß zu diesen Muskeln schwankt im Ruhezustand zwischen 11,6 ml/100 g Muskel (Deltoideus) und 9,6 ml/100 g (Glutaeus)²¹. Bei Bewegung nimmt die Durchblutung und damit die Absorptionsgeschwindigkeit zu, wie am Beispiel von Phenylbutazon in Abb. 3.9 ersichtlich ist. Wird versehentlich zu wenig tief,

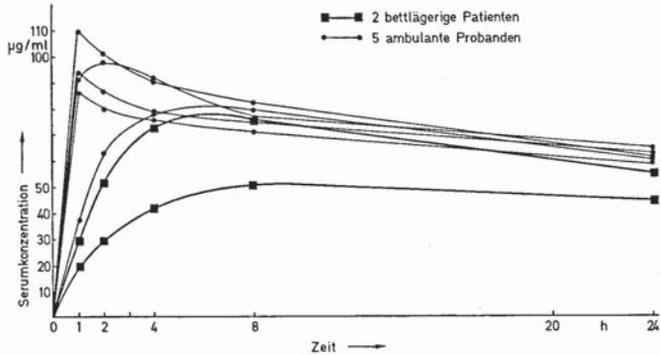


Abb. 3.9 Serumspiegel von Phenylbutazon nach i.m. Injektion von Butazolidin[®]-Ampullen (600 mg) an 7 Personen, davon 2 bettlägerige Patienten und 5 ambulante Probanden²²

d. h. in subkutanem Fettgewebe injiziert, bei adipösen Patienten bzw. durch ungenügend instruiertes Personal, kann die Absorption sehr langsam werden, wie am Beispiel von Diazepam gezeigt wurde²³. Die Annahme, daß i.m. Injektionen bei geringerem Risiko ebenso zuverlässig seien wie i.v. Injektionen, ist durch Beispiele von sehr langsamer oder sogar unvollständiger Absorption widerlegt worden²⁴. Das einfachste Absorptionsmodell nach intramuskulärer Injektion nimmt eine passive Diffusion vom Injektionsort in die kapilläre Zirkulation an. Die resultierende Geschwindigkeit folgt einer Reaktion 1. Ordnung und entsprechend läßt sich eine Absorptionshalbwertszeit angeben. Wie bei anderen biologischen Membranen spielt auch

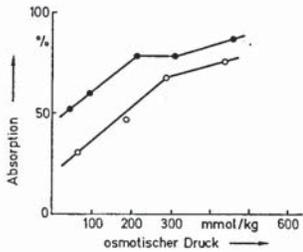


Abb. 3.10 Einfluß des osmotischen Druckes auf die nach 3 min absorbierten Mengen von Isonicotinamid (●) und Isonicotinsäure (○) nach i.m. Injektion von 50 mmol an der Ratte. Verwendet wurde eine modifizierte Krebs-Pufferlösung bei pH 7²⁵

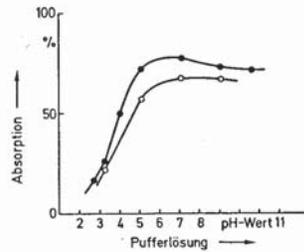


Abb. 3.11 Bei verschiedenen pH-Werten nach 3 min absorbierte Mengen von Isonicotinamid (●) und Isonicotinsäure (○) nach i.m. Injektion von 50 mmol an der Ratte. Die pH-Werte wurden mit Puffern eingestellt²⁵

bei den Kapillarwänden der Lipid/Wasser-(pH 7,4)-Verteilungskoeffizient eines Wirkstoffs eine Rolle, allerdings nicht im gleichen Umfang wie bei der Darmmucosa. Andererseits ist wegen der beschränkten Absorptionsfläche eine gewisse Wasserlöslichkeit essentiell. Parameter, welche in Versuchen an der Ratte die Absorption i.m. injizierter wäßriger Lösungen beeinflussen, sind der osmotische Druck (Abb. 3.10) und der pH-Wert (Abb. 3.11) sowie die Pufferkapazität (Abb. 3.12). Auffällig ist die starke Reduktion der Absorption aus sauren Lösungen, was auf eine Schädigung des Muskelgewebes zurückgeführt wird. Bei gleichzeitiger Anwesenheit von organischen Lösungsmitteln bzw. Lösungsvermittlern wird die Absorptionsgeschwindigkeit vor allem durch die Viskosität beeinflusst (Abb. 3.13, 3.14), wobei die Erhöhung der Viskosität zur Abnahme der Diffusionsgeschwindigkeit führt. Relativ niedermolekulare Lösungsmittel wie Propylenglykol werden mit gleicher Geschwindigkeit und offenbar auf gleichem Weg absorbiert wie der gelöste Wirkstoff. Aus Abb. 3.13 und 3.14 ist ersichtlich, daß das stärker lipidlösliche Methylisonicotinat schneller absorbiert wird als das hydrophilere Isonicotinamid. Höhermolekulare Stoffe wie Dextran oder Methylcellulose, die selbst sehr langsam durch die Kapillarwandungen diffundieren, beeinflus-

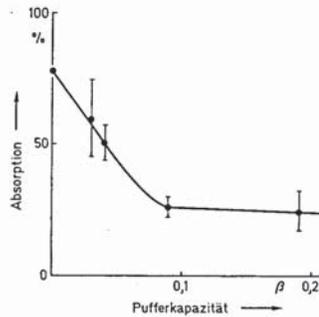


Abb. 3.12 Einfluß der Kapazität eines Citratpuffers von pH 3,2 auf die nach 3 min absorbierte Menge von Isonicotinamid nach i.m. Injektion von 50 mmol an der Ratte. Vertikale Striche zeigen die Standardabweichung²⁵

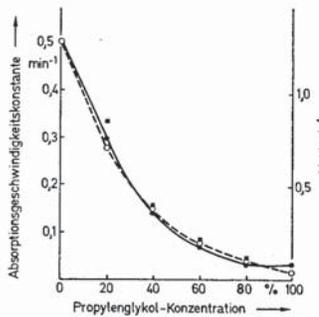


Abb. 3.13 Einfluß der Konzentration von Propylenglykol auf die Absorptionsgeschwindigkeitskonstanten von 50 mmol Isonicotinamid (●) und Propylenglykol (■) nach i.m. Injektion an der Ratte. ○ Reziprokwert der Viskosität, $cP = 10^{-3} Pa s^{25}$

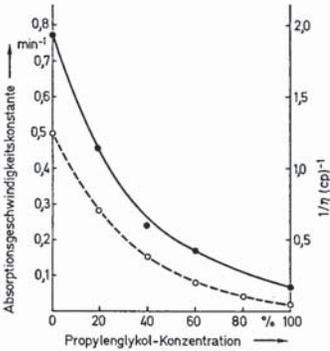


Abb.3.14 Einfluß der Konzentration von Propylenglykol auf die Absorptionsgeschwindigkeitskonstante von Methylisonicotinat (●) nach i.m. Injektion von 50 mmol an der Ratte²⁶. ○ Reziprokwert der Viskosität, cP = 10⁻³ Pa s

sen die Absorptionsgeschwindigkeit bei gleicher Viskosität wie die niedermolekularen Stoffe, nur in geringem Ausmaß²⁶. Von Bedeutung für die i.m. Verabreichung ist die Tatsache, daß – im Gegensatz zur Darmmucosa – auch größere wasserlösliche Moleküle die Kapillärwände durchdringen können, so z.B. Heparin (molare Masse ca. 20000). Allerdings nimmt die Permeationsgeschwindigkeit mit zunehmender Molekülgröße ab (Tab. 3.3). Man nimmt an, daß solche wasserlöslichen Stoffe die Kapillarmembran durch Poren passieren, deren Oberfläche jedoch nur ca. 0,1% der gesamten Kapillaroberfläche beträgt. Trotzdem ist die Diffusion durch die Membranen rasch und eben nur durch die Molekülgröße limitiert. Für größere, lipidunlösliche Moleküle wird der Abtransport durch die Lymphgefäße angenommen²⁵. Da die Fließgeschwindigkeit der Lymphe im Muskel aber geringer als 0,1% des Plasmaflusses ist²⁴, verläuft die Absorption solcher Stoffe nur langsam. Lipidunlösliche Stoffe und Partikeln können mitunter auch in Vesikel eingeschlossen werden und auf diese Weise Zellen durchwandern. Der Wirkstoff sollte bis zur Absorption in der interstitiellen Flüssigkeit des Muskelgewebes gelöst sein. Einige schwerlösliche Wirkstoffe wie Digoxin und Diazepam oder solche, die nur durch Salzbildung bei unphysiologischen pH-Werten in Lösung gebracht werden können, wie Chlordiazepoxid und Phenytoin, können nach Injektion im Muskelgewebe ausfallen und ein sich nur langsam auflösendes Depot bilden. Chlordiazepoxid muß in Form des Hydrochlorids sowie unter Zusatz von Lösungsvermittlern (1,5% Benzylalkohol, 4% Polysorbat 80, 20% Propylenglykol) in Lösung gebracht werden. Die Lösung muß auf einen pH-Wert von 3 eingestellt werden²⁸. Abb. 3.15 zeigt die Blutspiegel dieser Lösung nach i.m. Injektion im

Tab. 3.3 Einfluß der Molekülgröße wasserlöslicher Substanzen auf die Absorption aus dem Rattenmuskel²⁷

Substanz	molare Masse	% absorbiert (innerhalb von 30 min)
Mannitol	182	96,9
Saccharose	342	93,3
Carboxy-Inulin	3000– 4000	79,5
Methoxy-Inulin	3000– 4000	71,5
Dextran	60000–90000	22,7

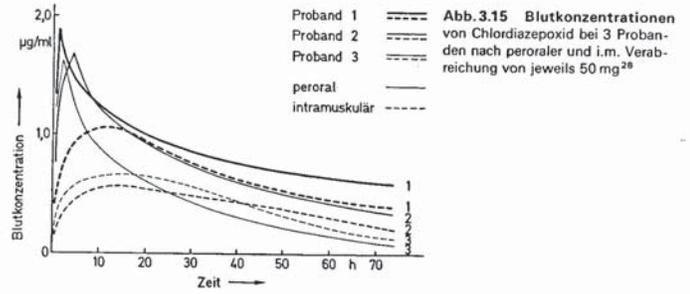


Abb.3.15 Blutkonzentrationen von Chlordiazepoxid bei 3 Probanden nach peroraler und i.m. Verabreichung von jeweils 50 mg²⁸

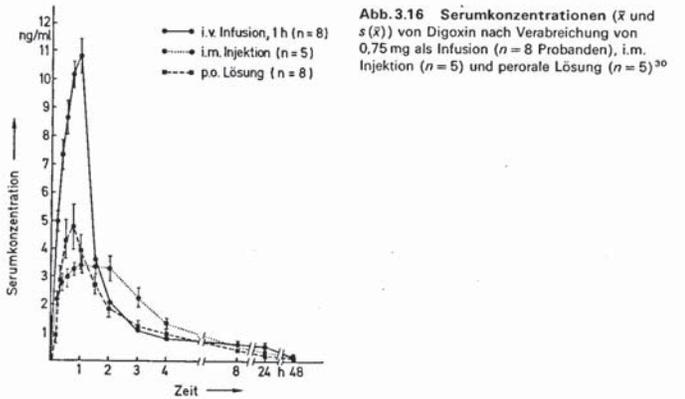


Abb.3.16 Serumkonzentrationen (\bar{x} und $s(\bar{x})$) von Digoxin nach Verabreichung von 0,75 mg als Infusion ($n = 8$ Probanden), i.m. Injektion ($n = 5$) und perorale Lösung ($n = 5$)³⁰

Gemessen an der Urinausscheidung über sechs Tage zeigte das i. m. verabreichte Digoxin im Vergleich zu i. v. infundiertem eine Verfügbarkeit von 82%, und die peroral verabreichte Lösung eine von 65%. Die Absorption von Digoxin aus festen, peroralen Arzneiformen kann bekanntlich noch geringer sein.

Zu Wirkstoffen mit Bioverfügbarkeitsproblemen nach i. m. Verabreichung gehören auch die Antibiotika Ampicillin, Cefaloridin, Cefradin und Dicloxacillin²⁴. Klinisch bedeutsam scheinen aber vor allem die genannten Beispiele von Digoxin und Phenytoin zu sein.

Auf die Absorption aus Depot-Injektionspräparaten soll hier nur andeutungsweise eingegangen werden. Erwartungsgemäß ist bei suspendierten Stoffen die Teilchengröße von Bedeutung, und aus viskosen Medien erfolgt die Absorption langsamer, desgleichen aus öligen Vehikeln im Vergleich zu wäßrigen³². Die i. m. Absorption von Wirkstoffen mit mäßiger Lipidlöslichkeit ist rascher als die des öligen Vehikels und erfolgt nach einer Reaktion 1. Ordnung. Dabei tritt der Wirkstoff zuerst aus der öligen in die wäßrige Phase über und wird dann durch die Kapillargefäße abtransportiert. In der Tat ist die Absorptionsgeschwindigkeit aus solchen öligen Lösungen am geringsten, bei denen der O/W-Verteilungskoeffizient am größten ist³³. Über die Absorption des öligen Vehikels selbst liegen verschiedene Angaben vor. Aus Studien mit ¹⁴C-Methyloleat am Rattenmuskel wurde geschlossen, daß der Abtransport vorwiegend über das Kapillarsystem erfolgt³³. Sesamöl mit ¹⁴C-Tripalmitin als Tracer wird aber offenbar vorwiegend durch das Lymphsystem aus dem Muskelgewebe entfernt, und zwar bi-exponentiell, d. h. mit einer anfänglich größeren Geschwindigkeit³⁴. Über die Absorption aus Emulsionen sei auf die Literatur verwiesen³⁴.

Transkutane Absorption

Bei transkutane Absorption (Penetration) gelangen Wirkstoff-Moleküle von der Oberfläche des Integuments durch die Oberhaut (Epidermis) in die darunterliegenden Schichten der Lederhaut (Korium) und von dort durch die Wände der Hautkapillaren in die allgemeine Zirkulation; in geringerem Umfang ist auch ein Übertritt in das lymphatische System denkbar. Im folgenden soll nur die erwünschte perkutan-systemische Absorption durch die intakte Haut besprochen werden.

Aufbau der Haut

Die menschliche Haut (Abb. 3.17) besteht, wenn man von der Subkutis absieht, im Prinzip aus zwei Hauptschichten. Die äußere Oberhaut, die Epidermis, ist je nach Lage 0,03 mm (Kopf, Rumpf, Arme) bis 1 mm dick (Fußsohlen) und enthält keine Blutgefäße, im Gegensatz zur darunterliegenden Lederhaut (Korium, Kutis, Dermis) mit einer Dicke zwischen 0,8 mm (Rumpf, Arme) bis 2,5 mm (Rücken)³⁶. Die Hautdicke ist altersabhängig; weitere Variable sind durch Geschlecht, Ernährungszustand, Lokalisation, Hautkonstitutionstyp, äußere Belastung etc. gegeben. Zwischen Epidermis und Korium befindet sich als Verankerungszone die Basalmembran. Von den Hautanhängen reichen die Schweißdrüsen und besonders auch die Haarfollikel (Haarbälge) bis zur Unterhaut (Subkutis, Hypodermis), wo sich das Fettgewebe befindet. Korium und Subkutis enthalten die großen Blut- und Lymphgefäßgeflechte der Haut; die obersten Kapillarschlingen im Korium nähern sich der Grenzfläche Korium/Epidermis bis auf etwa 100 µm, so daß die mittlere Distanz zwischen Hornschichtoberfläche und Kapillarbett wenig bis weit über 150 µm beträgt.

Die intakte Epidermis stellt als eines der undurchdringlichsten Körpergewebe auch für Wirkstoff-Moleküle ein sehr großes Hindernis dar. Das Haupthindernis liegt in der toten Hornschicht (Stratum corneum, Abb. 3.18) mit einer Dicke von ca. 10 bis 50 µm, auf Handflächen und Fußsohlen bis zu 600 µm. Die Besonderheit der Hornschicht ist sowohl architektonisch durch die parkettartige Struktur, d. h. stapelweise Anordnung der 10 bis 20 Zellagen als auch biochemisch bedingt durch den reduzierten Gehalt an Phospholipiden, den erhöhten Gehalt an Neutralfetten und Cholesterin von 10:90 gegenüber 40:60 im Stratum granulosum. Während in der lebenden Epidermis die Interzellularräume durchlässig sind, werden in der

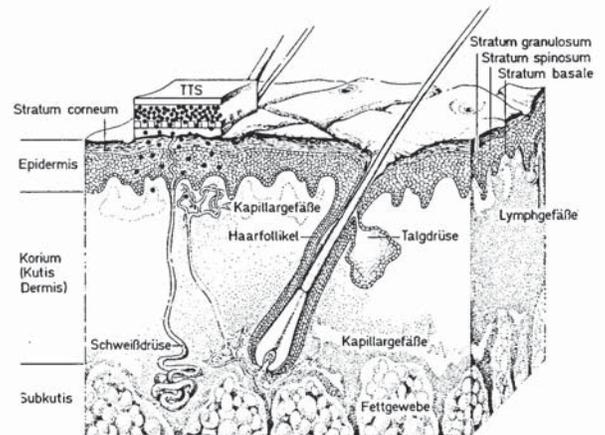


Abb. 3.17 Blockscheema durch die Haut mit aufgelegtem TTS (transkutanes therapeutisches System) zur systemischen Therapie (nach³⁵)

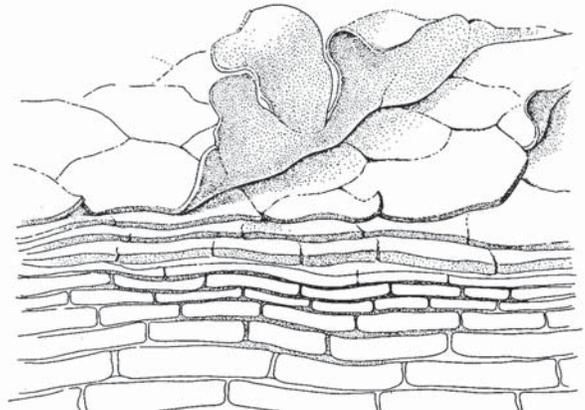


Abb. 3.18 Schematische Darstellung der Hornschicht. Oben Abstoßung von Hornlamellen (Schuppenbildung), die Umwandlung lebender Zellen (Keratozyten) in tote Keratinlamellen (Prozesse der Hautverhornung bzw. Keratinisation) findet an der Grenze zwischen Epidermiszellen (nicht eingezeichnet) und Hornschicht statt³⁵

Bildungszone der Hornschicht, also in der Körnerschicht (Stratum granulosum), lipid- und enzymreiche Zellbestandteile, die sogenannten Odlandkörper, in den Interzellularraum ausgestoßen. Diese Umwandlung führt zur Entstehung von lipidreichen Lamellen im nunmehr verdickten Interzellularraum und ist ein Hauptgrund für die Barrierefunktion der Hornschicht, die sich im übrigen gleichmäßig auf die gesamte Schicht erstreckt. Möglicherweise ist auch das Absterben der Hornschichtzellen auf ein Aushungern als Folge von Membran- und Interzellularraumverdickung zurückzuführen. Demgegenüber bilden die Stachelzellen (Stratum spinosum), Basalzellen (Stratum basale) und die Basalmembran der Epidermis sowie das elastische und kollagene Bindegewebe des Koriiums weniger große Hindernisse und können für Modellrechnungen in erster Annäherung in den meisten Fällen vernachlässigt werden. Für sehr gut penetrierende Substanzen wie Nitroglycerin ist die Dicke der gesamten Epidermis maßgebend, da bei diesem im Gegensatz zur Mehrzahl der Substanzen nicht die Durchdringung der Hornschicht der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist.

Die Epidermis wird durch Hautanhänge wie Haarfollikel, Talg- und Schweißdrüsengänge durchbrochen, die sich auf den ersten Blick als Eintrittspforten anbieten. Nun soll aber auf der haarlosen Haut die Fläche dieser natürlichen Öffnungen zu vernachlässigen sein (1%³⁸ bis 0,1%³⁹); zudem werden die Durchtrittsöffnungen (Poren) bis in eine gewisse Tiefe noch von verhorrnten Epidermiszellen ausgekleidet (Abb. 3.17), so daß insgesamt dieser Weg gegenüber der Penetration durch die intakte Hornschicht eher in den Hintergrund tritt. Große Bedeutung haben indessen die Hautporen für die Anfangsphase des Penetrationsprozesses sowie für seine ganze Dauer bei inhärent langsam und schlecht hautpenetrierenden Substanzen, wie es z. B. fast sämtliche externen Dermatopharmaka, aber auch eine ganze Reihe von Perkutapharmaka sind.

Die Hornschicht besteht zu ca. 40% aus Skleroproteinen (Keratin), zu ca. 15 bis 20% aus Lipiden und zu 40% aus Wasser³⁸. Der Wassergehalt ist aber sehr stark von der Umgebungsfeuchte abhängig: 10% bei 60% relativer Luftfeuchte, 80% bei 100% r. F., unter Zunahme der Dicke von 15 µm auf 50 µm. Nach Abdecken der Haut mit einer wasserundurchlässigen Folie kann die Hornschicht Wasser bis zum 6fachen ihres Trockengewichts aufnehmen. Dieser Okklusionseffekt kann die Permeabilität der Haut für einen gegebenen Wirkstoff stark verändern.

Perkutane Absorption nach einmaliger Applikation von Lösungen

Eine Reihe von Arbeiten hat sich mit der Penetration von Wirkstoffen bei einmaliger Applikation aus wäßrigen bzw. organischen Lösungen beschäftigt, die auf die Haut gebracht und dort eingetrocknet wurden. Bei dieser einmaligen Applikation ist der Einfluß der organischen Lösungsmittel auf die Hautgängigkeit der Substanzen verhältnismäßig gering. Diese Untersuchungen lassen eine starke Abhängigkeit der Perkutanaabsorption vom Applikationsort (Abb. 3.19) erkennen, trotzdem bestehen zwischen verschiedenen Spezies Unterschiede³⁷. Das verschiedenartige Verhalten einer Reihe von Substanzen kann aus den Tab. 3.4 bis 3.6 entnommen werden.

Für solche Untersuchungen wurden vielfach Steroide verwendet, so auch für die in Tab. 3.5 und Abb. 3.19 wiedergegebenen. Dabei ist zu beachten, daß Steroide die Hornschicht im allgemeinen schlecht durchdringen und – im Gegensatz zu anderen, niedermolekularen Substanzen – die Penetration durch die Hautanhänge, also Haarfollikel, Talg- und Schweißdrüsenausführungsgänge hier für den ersten Eintritt und die Aufrechterhaltung der Wirkung eine größere Rolle spielen dürften. Unter den leicht zugänglichen und gut penetralen Hautbezirken bietet sich die haarfreie Region hinter dem Ohr an. Bei gut penetrierenden Substanzen ist nach einmaliger Applikation die Absorptiongeschwindigkeit in den ersten Zeitabschnitten am größten; sie nimmt bei weniger gut hautgängigen Stoffen mit der Zeit erst zu, dann wieder ab, da eine langsame Akkumulation in der Hornschicht erfolgt (Tab. 3.4).

Bei niedrigen Dosen sind die aufgenommenen Mengen verhältnismäßig größer (Tab. 3.5); daraus kann abgeleitet werden, daß die Erhöhung der Dosis in diesem Bereich nicht mehr zu einer proportional höheren Konzentration in der für die Penetration maßgebenden Hautbar-

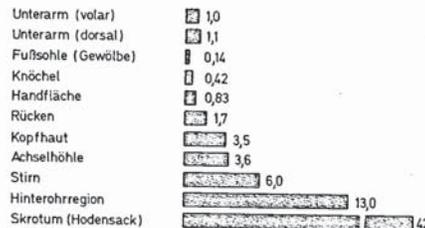


Abb. 3.19 Abhängigkeit der perkutanen Absorption des Hydrocortisons vom Absorptionsort beim Menschen. Applizierte Menge: 0,06 mg ¹⁴C-Hydrocortison in 0,1 ml Aceton, gemessen wurde die Urinausscheidung über 5 Tage. Es sind die relativ absorbierten Mengen aufgetragen (Unterarm = 1)³⁷

Tab. 3.4 Perkutane Absorption als Funktion der Zeit

Applikation: 4 µg/cm² Substanz in Aceton gelöst auf eine 13 cm² große Fläche am Unterarm aufgetragen, Absorption gemessen an der Urinausscheidung⁴¹

Verbindung	Absorptiongeschwindigkeit (% der applizierten Dosis/h)					Gesamtabsorption in % der Dosis	
	Zeit (h) 0-12	12-24	24-48	48-72	72-96		96-120
Dinitrochlorbenzol	3,450	0,565	0,134	0,045	0,018	0,009	53,14
Benzoesäure	3,036	0,340	0,055	0	0	0	42,62
Hippursäure	0,005	0,003	0,001	0,001	0,001	0,001	0,21
Nicotinamid	0,019	0,168	0,177	0,088	0,052	0,031	11,08
Nicotinsäure	0	0,002	0,001	0,001	0,002	0,007	0,34
Salicylsäure	0,116	0,535	0,356	0,156	0,080	0,033	22,78
Phenol	0,254	0,091	0,010	0,601	0	0	4,4
Hexachlorophen	0,029	0,031	0,020	0,028	0,034	0,03	3,1

Tab. 3.5 Perkutane Absorption als Funktion der applizierten Dosis

Applikation: in organischer Lösung (eingetrocknet) auf den Unterarm ohne Okklusion, Absorptionsmessung im Urin (Radioaktivität)⁴⁰

Zeit (h)	Testosteron (µg/cm ²)			Hydrocortison (µg/cm ²)		Benzoesäure (µg/cm ²)		
	3	30	400	4	40	3	400	2000
0-24	5,9	2,5	0,9	0,2	0,1	35,2	24,1	13,6
24-48	3,4	2,8	0,8	0,4	0,2	1,1	0,8	0,6
Gesamt bis 120	11,8	8,8	2,8	1,6	0,6	37,0	25,7	14,4
Gesamt µg	0,35	2,6	11,2	0,06	0,24	1,1	102,8	288,0

riere führt. Auch bei gut hautgängigen Substanzen wie Benzoesäure gelangt unter günstigsten Konzentrationsbedingungen weniger als die Hälfte in die allgemeine Zirkulation.

Modellmäßige Erfassung der perkutanen Penetration

Bei der modellmäßigen Betrachtung der Hautpenetration ist zu beachten, daß ein Wirkstoff aus einem auf die Haut gebrachten Vehikel zwei Grenzflächen zu durchdringen hat: die Vehikel/Hornschicht-Grenzfläche und die Hornschicht/Stratum granulosum-Grenzfläche. Die perkutane Penetration von in Wasser gelösten Substanzen wird durch die Lipidlöslichkeit bzw. einen hohen O/W-Verteilungskoeffizienten begünstigt. Es wäre naheliegend, den Übergang in das Stratum granulosum – und damit eine Diffusion durch den unter der Hornschicht liegenden Teil der Epidermis bis zu den Kapillaren im Korium – mit einer gewissen Wasserlöslichkeit in Zusammenhang zu bringen, die für eine gute Hautpenetration ebenfalls vorhanden sein muß. Dem steht aber entgegen, daß die Hornschicht wäßrige Lösungen bzw. Wasser besonders gut aufnimmt. Es ist demnach schwierig, die beiden Grenzflächen in bezug auf die Lipid- bzw. Wasserlöslichkeit der penetrierenden Substanzen zu lokalisieren. In der folgenden Betrachtung ist vorerst der Einfluß des Vehikels nicht berücksichtigt, die Beispiele (Tab. 3.6, Abb. 3.20) beziehen sich auf wäßrige Lösungen.

Tab. 3.6 Parameter für die Penetration verdünnter, wäßriger Lösungen von aliphatischen Alkoholen durch die Epidermis bei 25°C³⁹

Wasser bzw. darin gelöster Alkohol	K_p (cm/h) · 10 ⁻³	Δc_s mol/l	J μmol/cm ² · h	K	$D \cdot 10^9$
Wasser	0,5	0,1	0,05	0,88	0,57
Methanol	0,5	0,1	0,05	0,6	0,62
Ethanol	0,8	0,1	0,08	0,9	0,66
Propanol	1,2	0,1	0,12	1,1	0,80
Butanol	2,5	0,1	0,25	2,5	0,74
Pentanol	6,0	0,1	0,60	5,0	0,88
Hexanol	13,0	0,055	0,71	10,0	0,96
Heptanol	32,0	0,015	0,48	30,0	0,79
Octanol	52,0	0,0035	0,18	50,0	0,77
Nonanol	60,0	0,0014	0,08	–	–
Decanol	80,0	0,0003	0,02	–	–

Dicke der Hornschicht (h) für alle Substanzen: 26,6 μm
 Symbole: s. S. 47

Die Hornschicht kann modellmäßig als Dispersion von hydrophilem Protein in einer Lipid-Phase als kontinuierliche Matrix aufgefaßt werden³⁸, ähnlich einer Backsteinmauer mit den Steinen als diskontinuierliche Protein-Phase und dem verbindenden Mörtel, entsprechend dem Interzellularraum, als Lipid-Phase (Abb. 3.18, s.S. 43). Es ist denkbar, daß die Diffusion entweder abwechselungsweise durch Lipid und Protein erfolgen kann, oder aber entlang der gewundenen Lipidschichten (den Backsteinfugen). Der zweite Weg wird offenbar von Molekülen wie Nicotinsäuremethylester bevorzugt, die in der Lipid-Phase besser löslich sind als in den keratinisierten Zellen und die auch die Epidermisstruktur nicht verändern⁴². Die Diffusion von Wirkstoffen durch diese *strukturierte Lipid-Phase* ist um zwei bis vier Zehnerpotenzen geringer als durch eine isotrope Öl-Phase gleicher Dicke³⁸. Die Absorption durch die Haut und somit auch durch das Haupthindernis, die Hornschicht, ist ein passiver Vorgang. Für die Beschreibung läßt sich im Prinzip die Ficksche Diffusionsgleichung anwenden, z. B. in der folgenden Form für den steady-state Transport niedermole-

kularer Substanzen³⁹:

$$J = \frac{D \cdot K}{h} \Delta c_s = K_p \cdot \Delta c_s \quad \text{Gl. (3.1)}$$

- J = Substanzfluß von gelöster bzw. penetrierender Substanz
- D = Diffusionskonstante der gelösten Substanz im Stratum corneum
- K = Stratum corneum/Vehikel (z. B. Lösungsmittel) – Verteilungskoeffizient
- h = Dicke der Hornschicht
- Δc_s = Konzentrationsunterschied beiderseits der Hornschicht
- K_p = Permeabilitätskonstante
- $1/K_p$ = Diffusionswiderstand; in Abb. 3.20 als R bezeichnet

In Tab. 3.6 sind Daten für die Penetration aliphatischer Alkohole aus wäßriger Lösung durch die Epidermis zusammengestellt. Abb. 3.20 zeigt den Diffusionswiderstand gegenüber diesen Verbindungen in Epidermis und Korium mit der herausragenden Rolle der Epidermis.

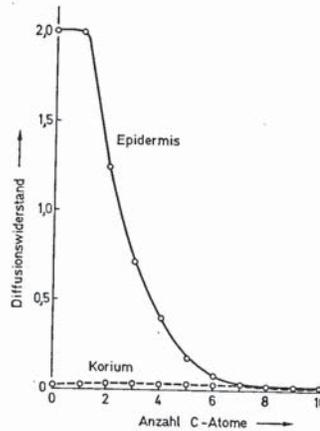


Abb. 3.20 Diffusionswiderstand (R (h/cm) · 10³) in Epidermis und Korium als Funktion der Kettenlänge von aliphatischen n -Alkoholen in verdünnter, wäßriger Lösung³⁹

Rolle des Vehikels und der Okklusion

Aus Gleichung (3.1) geht hervor, daß der Substanzfluß nicht nur von der Substanz allein abhängt, ausgedrückt durch D , sondern auch vom jeweiligen Vehikel, ausgedrückt durch den Verteilungskoeffizienten K . Dabei spielt das Ausmaß der Verteilung zwischen Vehikel und Stratum corneum eine wesentliche Rolle, im Fall von wäßriger Lösung ist auch deren Konzentration zu beachten. Wenn das Ausmaß der Verteilung in die Hornschicht gering ist, wird der Wirkstoff zusammen mit dem Vehikel absorbiert. Ist es hingegen beträchtlich, wird die perkutane Absorption des Wirkstoffs viel weniger vom Vehikel abhängig sein. Da viele der gebräuchlichen flüssigen Applikationsvehikel in die Hornschicht gut eindringen, kann dadurch die Permeabilität der Haut als Folge von Veränderungen ihrer Struktur nachhaltig beeinflusst werden. Dabei werden die Konstanten D und K simultan verändert. Der Okklu-

The material on this page was obtained from the collection of the National Bureau of Medicine and Health and may be reprinted by U.S. Government law

sionseffekt, d. h. die Aufquellung der Hornschicht durch Wasseraufnahme, die Erhöhung der Durchlässigkeit durch Netzmittel wie Natriumlaurylsulfat³⁹, aber auch ein Gleitschienenefekt von z. B. Dimethylsulfoxid sind Beispiele dafür. Durch Okklusion der Haut kann sich ihre Permeabilität für gewisse Substanzen um das 2- bis 5fache erhöhen; da die Dicke der Hornschicht bei dieser Wasseraufnahme etwa um das 4fache zunimmt, erhöht sich die spezifische Permeabilität dieser Grenzschicht um das 8- bis 20fache. Die Wirkung von Substanzen wie Dimethylsulfoxid ist im einzelnen ungeklärt, beruht aber offenbar auf einer Art Entfettung und Keratin- bzw. Interzellularkitt-Denaturierung. Das ist eine Auflockerung des Epidermisgefüges und des Hornschichtkeratins, während Netzmittel wie Natriumlaurylsulfat die Haut durch Entfettung und Entwässerung durchlässiger machen.

Tab. 3.7 *In vitro* Hautpenetration einiger Substanzen³⁸

Substanz (pK)	Wasserlöslichkeit (mg/ml) bei 30°C	Mineralöl/Wasser-Verteilungskoeffizient bei 30°C	pH-Wert der Lösung	J_s (max) ($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}$) bei 30°C
Ephedrin-Base (9,65)	50	1,0	10,8	300
Nitroglycerin	1,3	10,0	—	13
Scopolamin-Base (7,35) und Pufferlösungen	75	0,026	9,6	3,6
	—	—	6,6	2,2
	—	—	4,0	1,3
Atropin-Base	2,4	0,006	8,0	0,02
Estradiol	0,003	12,0	7,0	0,016
Digitoxin	0,01	0,014	7,0	0,00013

Haut: Leichenhaut (angenommene Stratum corneum-Dicke 40 μm) in Permeationszelle, außen gesättigte Substanzlösung, innen Ringerlösung pH 6,5

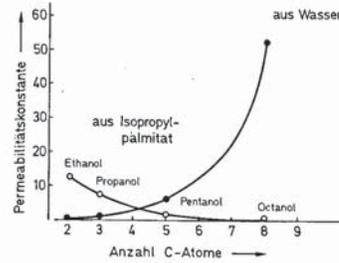
J_s (max) = maximaler Substanzfluß; Mittelwerte einiger Versuche

Tab. 3.7 zeigt anhand von *in vitro* Versuchen, daß zwischen den verschiedenen Substanzen sehr große Unterschiede in den maximal erreichbaren Penetrationsgeschwindigkeiten bestehen. Der Substanzfluß ist natürlich nicht nur proportional dem O/W-Verteilungskoeffizienten als Approximierung von K in Gl. (3.1), sondern auch der Wirkstoff-Konzentration. Am Beispiel des Scopolamins kann die Rolle des pH-Werts der applizierten Lösung abgelesen werden: aus einer wäßrigen Lösung hat erwartungsgemäß die nichtionisierte, lipophile Form eine höhere Penetrationsgeschwindigkeit.

Auch bei einmaliger Applikation (Tab. 3.4, s. S. 45) werden sehr große Unterschiede in der Absorptionsgeschwindigkeit und in der Gesamtabsorption als Funktion des O/W-Verteilungskoeffizienten gefunden, vergleiche Benzoesäure versus Hippursäure und Nicotinamid versus Nicotinsäure.

Die Bedeutung des Vehikels läßt sich an dessen Einfluß auf die Permeabilitätskonstante (K_p , $\text{cm}/\text{h} \cdot 10^{-3}$) von aliphatischen Alkoholen demonstrieren (Abb. 3.21). Die größte Penetration läßt sich mit Octanol aus wäßriger Lösung erzielen, dieser Alkohol hat den höchsten O/W-Verteilungskoeffizienten. Aus Isopropylpalmitat wird Octanol hingegen schlecht freigegeben, so daß eine ungenügende Verteilung in die Haut und damit eine geringe Penetration die Folge ist. Die Alkohole penetrieren somit rascher aus denjenigen Vehikeln, in denen sie schlechter löslich sind. Allerdings steigt bei höheren Alkohol-Konzentrationen die Absorptionsgeschwindigkeit als Folge einer Schädigung der Barrierefunktion der Hornschicht stark an.

Aus der Darstellung von Abb. 3.21 ist ersichtlich, daß eine lipophile Substanz entsprechend

Abb. 3.21 Einfluß von 2 Vehikeln (Wasser und Isopropylpalmitat) auf die Penetration verschiedener Alkohole aus verdünnten (0,2 mol) Lösungen³⁸

dem verwendeten Vehikel langsamer, gleich oder schneller als eine mehr hydrophile Substanz penetrieren kann.

Nicht unerwähnt darf bleiben, daß in vielen Fällen die Hornschicht eine Depotfunktion ausübt. Zeichnet man ein hypothetisches Querprofil der Wirkstoff-Konzentrationen vom Applikationsfilm an der Hautoberfläche über die Hornschicht, die übrige Epidermis bis zum Korium mit den Kapillargefäßen, so wird die Konzentration in der Hornschicht am größten und in den abtransportierenden Blutgefäßen am geringsten sein. Erhöhte Konzentrationen in der Hornschicht ließen sich denn auch mit Hilfe der Technik der Klebefolienabration (*stripping*), der schichtweisen Entfernung von Lagen der Hornschicht, nachweisen. In jeder der beiden Hauptkomponenten der Hornschicht, der Lipidkomponente und des wäßrigen Proteinanteils, können sich dabei Substanzen mit geeigneten Verteilungskoeffizienten anreichern.

Tab. 3.8 Permeabilitätskonstanten und Verteilungskoeffizienten von Steroiden aus wäßrigen Lösungen⁴³

Substanz	K_p	K_s	K_a
Progesteron	1,5	104	56
Hydroxyprogesteron	0,6	40	46
Cortison	0,06	8,5	8,5
Hydrocortison	0,003	7	7
Estron	3,6	46	80
Estradiol	0,3	46	66
Estriol	0,04	23	1,64

K_p = Permeabilitätskonstante (cm/h) $\cdot 10^{-3}$

K_s = Stratum corneum/Wasser-Verteilungskoeffizient

K_a = Amylcapronat/Wasser-Verteilungskoeffizient

Die Depotbildung ist besonders bei Steroiden von Bedeutung. In Tab. 3.8 sind Verteilungskoeffizienten sowie Permeabilitätskonstanten für einige Substanzen angeführt. Als Beispiel steht einem 15fachen Unterschied im Stratum corneum/Wasser-Verteilungskoeffizienten zwischen Hydrocortison und Progesteron ein 500facher Unterschied in der Permeabilitätskonstanten gegenüber. Die geringen Permeabilitätswerte sind nicht auf ungünstige Verteilungskoeffizienten zurückzuführen, sondern auf sehr niedrige Werte für die Diffusionskonstanten. Dies gilt besonders, wenn polare Gruppen wie z. B. Hydroxyl-Gruppen in die Steroidmoleküle eingeführt werden. Als zusätzlicher Grund für die geringe Diffusion solcher Mole-

küle wird eine Adsorption an Bestandteile des Stratum corneum angenommen. Dazu kommt bei den in der Dermatotherapie angewandten Corticosteroiden die Vasokonstriktion, die den Abtransport über die KapillargefäÙe verlangsamt.

Therapeutische Anwendungen

Therapeutisch wird die transkutane Applikation bislang nur in sehr beschränktem Umfang ausgenutzt. Erwähnenswert sind Dermatika mit Nitroglycerin und Isosorbiddinitrat; bei diesen Wirkstoffen handelt es sich um Substanzen, die nach peroraler Gabe während der ersten Leberpassage weitgehend metabolisiert werden. So lassen sich nach sublingualer Gabe von Isosorbiddinitrat wesentlich höhere Plasmaspiegel erreichen als nach peroraler Gabe. Nach transkutane Applikation einer 10%igen Emulsion resultieren im Vergleich zur sublingualen Gabe langsamer ansteigende und niedrigere Plasmaspiegel, die dafür über wesentlich längere Zeit anhalten (Abb. 3.22). Die mittlere Verfügbarkeit bei transkutane Applikation wird mit 30% im Vergleich zur sublingualen angegeben⁴⁴.

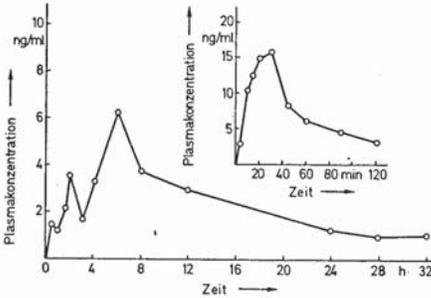


Abb. 3.22 Mittlere Plasmakonzentrationen von Isosorbiddinitrat bei 6 Probanden nach sublingualer Verabreichung einer 5 mg Tablette (oben rechts) und transkutane Anwendung eines Externums. Effektive Dosis im Dermatum: 77,5 mg (nominell 100 mg), aufgetragen auf 200 cm² Hautoberfläche (Brust)⁴⁴

Plasmaspiegel von Nitroglycerin nach sublingualer und peroraler Gabe sowie nach Applikation einer Salbe sind in Abb. 3.4, s. 32, dargestellt. Hier sind nach epikutane Anwendung, trotz höherer Dosis, die Plasmaspiegel wesentlich geringer als nach sublingualer Gabe.

Unter den Steroiden wird z. B. Estradiol in einer Gelgrundlage verwendet, doch sind über die Kinetik dieser Applikation keine genauen Untersuchungen vorhanden; empfohlen wird z. B. bei einem solchen Präparat die Applikation von 5 g Gel, entsprechend 3 mg Estradiol, wirksam sind absorbierte Mengen ab ca. 200 µg. Steroide zeigen, wie bereits erwähnt, eine wesentlich geringere Hautpenetration als kleine neutrale Moleküle. Dies ist auf die viel geringeren Diffusionskonstanten, also auf eine geringere Beweglichkeit (*in vitro*) zurückzuführen, wobei die Einführung polarer Gruppen zu einer nochmaligen Reduktion der Diffusionskonstanten führt⁴³. Es ist anzunehmen, daß für solche Moleküle die Absorption durch die natürlichen Eintrittsöffnungen der Haut (Haarfollikel, Drüsen) gegenüber dem Durchtritt durch die Hornschicht an Bedeutung zunimmt.

Eine Therapie mit über längere Zeit kontrollierter Penetration von Wirkstoffen durch die Haut ist mit dem TTS (transkutane therapeutische System) der ALZA Corporation möglich (Abb. 3.17, s. S. 43). Bislang ist vor allem ein System mit Scopolamin-Base ausgearbeitet, das z. B. hinter dem Ohr getragen werden kann. Mit einer in der Adhäsionsschicht untergebrachten Initialdosis von 200 µg wird eine schnelle Sättigung der Haut erreicht. Der durch anschließende Absorption erhaltene Plasmaspiegel wird durch Nachschub aus dem TTS aufrecht erhalten, wobei von einer Fläche von 2,5 cm²/h 6 µg Wirkstoff abgegeben werden (Abb. 3.23). Dabei wird die Abgabegeschwindigkeit durch die mikroporöse Membran des Systems und nicht durch das Stratum corneum bestimmt.

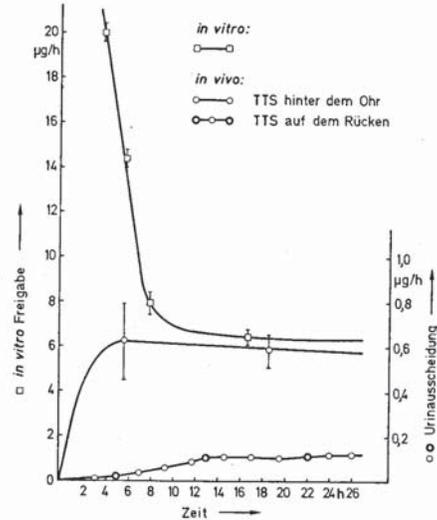


Abb. 3.23 *In vitro* Freigabe und Urinausscheidung von Scopolamin aus einem an verschiedenen Hautstellen applizierten TTS mit Scopolamin-Base. Urinausscheidung (\bar{x} und $s(\bar{x})$) von Scopolamin = 9,5% ($\pm 0,9\%$) der verabreichten Menge, ähnlich wie nach parenterale Applikation⁴⁵

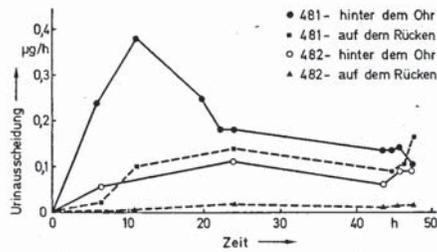


Abb. 3.24 Urinausscheidung von Scopolamin während 48 h Applikation eines TTS bei 2 Probanden und verschiedener Lage des Systems. Initialdosis = 80 µg Scopolamin-Base, Freigabegeschwindigkeit aus dem Reservoir = 1,2 µg/h (57,6 µg während 48 h)⁴⁵

The material on this page was scanned from the collection of the National Library of Medicine by a third party and may be protected by U.S. Copyright law

Abb. 3.24 zeigt nach Applikation eines Systems mit niedrigerer Initial- und Erhaltungsdosis, daß hier individuelle Unterschiede auftreten, die auf ein unterschiedliches Rückhaltevermögen für den Wirkstoff in der Haut bei diesen suboptimalen Konzentrationen hinweisen. Solche Systeme, die im Prinzip kontrollierte Plasmaspiegel unter Ausschaltung des First-Pass-Effekts erlauben, sind nur mit niedrig dosierten, gut penetrierenden Wirkstoffen möglich. Die perkutan absorbierte Menge läßt sich bis zu einem gewissen Grad durch Flächenvergrößerung und Verwendung von Penetrationsbeschleunigern bzw. Gleitschienen erhöhen.

Transpulmonale Absorption

Die Lunge dient dem Gasaustausch. Als Folge der rasch zunehmenden Querschnittsfläche im Bronchialbaum wird die eingeatmete Luft durch die Atembewegung nur bis zu den Alveolargängen getragen. An dieser Stelle hört die Luftbewegung auf, und die Bewegung der Gasmoleküle bzw. die Durchmischung des Gases in den Lungenbläschen erfolgt nur noch durch Diffusion. Der Übergang vom Alveolarvolumen ins Blut erfolgt gleichfalls durch Diffusion. Da diese langsam abläuft, sind große Austauschflächen nötig (Abb. 4.9, s. S. 103). Systemische Wirkungen werden vor allem bei der Anästhesie mit Gasen ausgenützt. Eine Narkose kann durch die Eigenschaften des Gases gesteuert werden. Lachgas ist wenig wasserlöslich und hat einen niedrigen O/W-Verteilungskoeffizienten, entsprechend ist die Wirkung rasch und die Narkose gering. Im Gegensatz dazu zeigt der besser wasserlösliche Diethylether einen hohen O/W-Verteilungskoeffizienten, er wird nur langsam eliminiert und führt zu tiefer Narkose. Halothan ($C_2HBrClF_3$) steht in seinen Eigenschaften dazwischen. Im Vergleich zur peroralen Anwendung können mit der Inhalation, bedingt durch den intensiven Gasaustausch, sehr hohe Plasmakonzentrationen erreicht werden.

Anatomie der Lunge

Die Lunge entwickelt auf kleinstem Raum die größtmögliche Oberfläche durch eine vielfältige Kammerung. Den eigentlichen Austauschorganen, den Lungenbläschen (Alveolen), wird die Luft über ein sich wiederholt verzweigendes Röhrensystem zugeführt (Bronchialbaum). Der Widerstand gegen den Luftstrom ist im oberen Respirationstrakt am größten, ca. 50% in der Nase, 20 bis 30% in Pharynx, Larynx und Trachea, ab etwa der 7. Verzweigung nimmt der Widerstand mit zunehmender Verzweigung und Oberflächenvergrößerung immer mehr ab, so daß die peripheren Luftwege (< 2 mm Durchmesser) nur noch 10 bis 20% zum Gesamtwiderstand in einer normalen Lunge beitragen.

Als schematisches Modell für die Lunge kann eine Trompete mit sehr schmalen Schaft angenommen werden, die sich an der Mündung innerhalb kurzer Distanz sehr stark ausweitet. Die Oberfläche wird erst in den letzten 3 cm des Bronchialbaums (ab ca. der 8. bis 9. Verzweigung) von ca. 6 cm^2 auf ca. 70 m^2 vergrößert. Die alveoläre Absorption spielt somit wegen der großen Oberfläche und der Nachbarschaft der Blutkapillaren sowie der geringen Dicke der Austauschfläche die Hauptrolle. Die Lunge enthält ca. $3 \cdot 10^8$ Alveolen mit einem Durchmesser von 100 bis 300 μm . Der Bronchialbaum ist von der 20. bis zur 22. Verzweigung, d. h. bis zum Bronchus terminalis mit Flimmerepithel ausgekleidet, dieses fehlt in den Alveolen.

Die Luft-Blut-Barriere setzt sich aus einem Alveolarepithel und einem Kapillarendothel zusammen, die durch ein Interstitium getrennt sind. Das Alveolarepithel besteht aus zwei Zelltypen, von denen der eine sehr dünn (ca. 0,1 bis 0,7 μm) und flach, der andere rund und dicker (7 bis 14 μm) ist. Etwa 95% der Alveolaroberfläche bestehen aus den dünnen Zellen. Das Kapillarendothel ist kontinuierlich und besteht aus Zellen mit dünnen zytoplasmatischen Fortsätzen; es enthält zahlreiche Pinozytosebläschen. Das Interstitium ist in großen Teilen der Lunge weniger als 0,1 μm dick. Im Gegensatz zu anderen kapillaren Grenzschichten müssen also transpulmonar absorbierte Stoffe zwei Grenzschichten durchdringen, deren für eine Diffusion maßgebliche harmonische mittlere Dicke 0,5 μm beträgt mit Poren von 1,2 bis 2 nm⁴⁶. Dabei hat das kapilläre Endothel mit Porendurchmessern von ca. 10 bis 12 nm eine

größere Permeabilität als das Alveolarepithel mit Poren von 1,2 bis 2 nm⁴⁶. An der Luft-Alveolar-Grenzfläche befindet sich noch zusätzlich ein Film, der u. a. oberflächenaktives Dipalmitoyllecithin enthält^{46,47}.

Absorptionsmechanismen

Als Absorptionsmechanismen werden neben der Diffusion auch die Pinozytose z. B. für Proteine und der Transport durch Makrophagen diskutiert, die als Phagozyten neben endogenen auch exogene unerwünschte Stoffe aufnehmen können. Von Makrophagen aufgenommenen Staubteilchen gelangen je nach Zusammensetzung zum größeren Teil entweder in die Lymphknoten oder werden Richtung Flimmerepithel transportiert und schließlich nach außen abgeschieden. Gegenüber der für Ionen und kleinere Moleküle maßgebenden Diffusion verlaufen diese Transportprozesse wesentlich langsamer.

Exakte Ergebnisse über die Absorption lassen sich durch intratracheale Verabreichung bei Tieren bzw. Menschen während der Bronchoskopie zu diagnostischen Zwecken erhalten⁵². Aus systematischen Untersuchungen mit verschiedenen Substanzen nach intratrachealer Applikation bzw. Aerosolverabreichung an der Ratte geht hervor, daß wasserlösliche Stoffe offenbar über wassergefüllte Poren ohne Sättigungskinetik absorbiert werden, wobei die Absorptionsgeschwindigkeit mit zunehmender Molekülgröße abnimmt. Die Absorptionsgeschwindigkeit ist für solche Stoffe höher als im Dünndarm. So werden innerhalb 1 h aus dem Dünndarm der Ratte weniger als 2% einer peroral verabreichten Mannitdosis absorbiert, während aus der Lunge in der gleichen Zeit 50% absorbiert werden.

Lipidlösliche Substanzen, darunter Antibiotika, Sulfonamide, Herzglykoside und verschiedene schwache Säuren sowie Basen werden entsprechend ihrem Lipid/Wasser-(pH 7,4)-Verteilungskoeffizienten absorbiert: je höher dieser ist, desto rascher die Absorption. Die Absorption durch die Lipidregionen der Alveolarmembran erfolgt bei solchen Stoffen wesentlich schneller als die oben geschilderte Porenabsorption rein wasserlöslicher Substanzen. Bei diesen Versuchen am Tier ist über den genauen Absorptionsort nichts bekannt. Das gleiche gilt für die bronchoskopisch verabreichten markierten Wirkstoffe am Menschen. In solchen Versuchen wurde für Dinatriumcromoglicat und Salbutamol eine zügige Absorption festgestellt (Abb. 3.25), die Metabolisierung war gering, während bei Salmefamol und Rimiterol, ebenso bei Isoprenalin, weniger hohe Plasmaspiegel und stärkere Metabolisierung gefunden wurden⁵³.

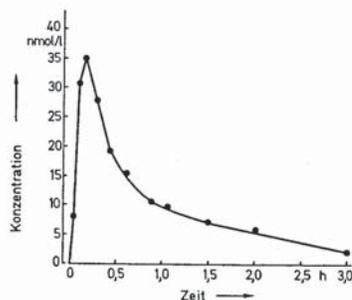


Abb. 3.25 Plasmaspiegel nach Verabreichung von 1 mg ¹⁴C-Dinatriumcromoglicat mittels Bronchoskop. Nach 24 h erschienen 46,1% der Dosis im Urin⁵³.

Inhalationsprobleme

Nichtflüchtige Substanzen müssen als Aerosol an die Austauschflächen gebracht werden. Dabei ist eine Tröpfchengröße bzw. Teilchengröße bei Pulvern von 0,5 bis 5 µm optimal (Abb. 3.26). Kleinere Tröpfchen bzw. Partikeln werden wieder ausgeatmet, während größere nicht bis in die Alveolen, dem Hauptabsorptionsort, inhaliert werden. Die Atemtechnik spielt eine wichtige Rolle, indem aus stabilen Aerosolen mit Tröpfchen von $\leq 1 \mu\text{m}$ die Abscheidung durch sehr langsames und tiefes Atmen bzw. Anhalten der Atmung verbessert werden kann. Heftiges Atmen begünstigt die Abscheidung von Teilchen $\geq 0,5 \mu\text{m}$ im Nasen-

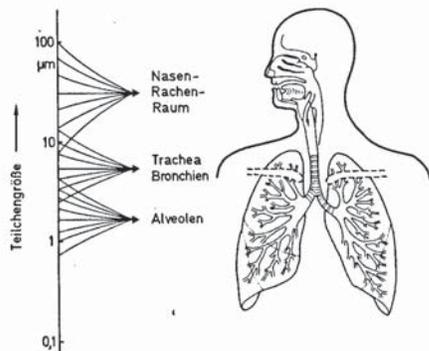


Abb. 3.26 Ablagerung von Aerosolpartikeln im Respirationstrakt in Abhängigkeit von der Teilchengröße⁴⁸

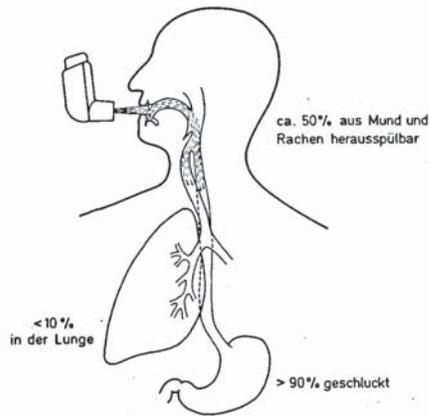


Abb. 3.27 Ablagerung von Isoprenalol aus einem Druckgas-aerosol⁵⁰

Rachen-Raum⁴⁹. Die Abscheidung feinsten Teilchen in den Alveolen stellt sich nur noch als Folge der Brownschen Bewegung ein.

Bei der Verabreichung des Wirkstoffs in einem Druckgas-aerosol gelangt selbst bei optimaler Tröpfchengröße die Hauptmenge nicht in die Alveolen, sondern wird geschluckt (Abb. 3.27). Dieser verschluckte Anteil beeinflusst das pharmakokinetische Bild und erschwert eine Beurteilung der Rolle der Lunge als Absorptionsorgan. Nach Verabreichung von 20 mg mikronisiertem, radioaktiv markiertem Cromoglicinsäure-Dinatriumsalz (mehr als 50% der Teilchengröße zwischen 2 und 6 µm) mittels Spinhaler[®] wurde gleichfalls nur ein Bruchteil der Dosis durch die Lunge absorbiert (Abb. 3.28). Allerdings wird diese stark ionisierte, wasser-

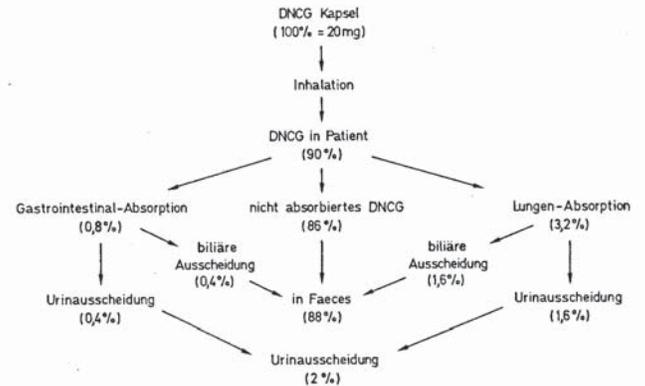


Abb. 3.28 Absorption, Verteilung und Exkretion von ¹⁴C-markiertem Dinatriumcromoglicat (DNCG) nach Inhalation in Pulverform mit dem Spinhaler^{®51}

lösliche, aber wenig lipidlösliche Substanz ($pK_1 = pK_2 = 1,9$) aus der Lunge noch wesentlich besser absorbiert als nach peroraler oder bukkaler Verabreichung⁵¹. Auch für Isoprenalol wird eine pulmonale Absorption von weniger als 10% angenommen (Abb. 3.27). Trotzdem reicht dies therapeutisch aus, da dieser Wirkstoff bei peroraler Applikation wegen vollständiger Metabolisierung inaktiv ist. Dies ist einer der Befunde dafür, daß auch qualitative Unterschiede zwischen dem Stoffwechsel des Lungengewebes und dem des Gastrointestinal-Trakts bestehen.

Therapeutische Anwendungen

Die Mehrzahl der therapeutisch verwendeten Aerosole soll eine vorwiegend lokale Wirkung in der Lunge ausüben, systemische Effekte sind deshalb unerwünscht. Der Anwendung von Aerosolen zur systemischen Therapie steht entgegen, daß bei einem Teil der Patienten nicht nur Hustenreiz, sondern sogar bronchospastische Reaktionen zu erwarten sind. Diese sind vermutlich auf physikalische Reize, bei wäßrigen Systemen auf stark erhöhte Feuchtigkeit, zurückzuführen. Ein weiteres, ernst zu nehmendes Hindernis ist die Tatsache, daß in der Lunge eine sehr rasche Allergisierung möglich ist, was z.B. bei der Penicillin-Inhalation nachgewiesen wurde. Die Allergisierung macht für die Mehrzahl der Antibiotika eine systemische Therapie auf diesem Wege unmöglich. Schließlich wurde im vorangehenden Abschnitt

darauf hingewiesen, daß eine genaue Dosierung bei der Inhalation, nicht zuletzt wegen des großen Einflusses der Atemtechnik, nur schwer zu erreichen ist. Nach Inhalation sind bronchialerweiternde Substanzen sehr viel wirksamer als nach peroraler Verabreichung. Um nach einer Inhalation eine vergleichbare Bronchodilatation zu erreichen, mußten von Salbutamol in Pulverform 400 µg inhaliert werden, gegenüber 200 µg in einem Druckgaserosol⁵⁴. Bei einem Vergleich mit Dinatriumchromoglicat verschiedener Teilchengröße (2,6 und 11,7 µm) wurden die feinsten Pulverpartikeln am besten absorbiert⁵⁵. Ähnliche Verhältnisse sind für Stoffe mit vorwiegend systemischer Wirkung zu erwarten. Als Inhalationsaerosole für die systemische Therapie sind Ergotamin- und Isosorbiddinitrat-Dosier-Druckgaserosole im Handel. Die Therapie mit Nitraten dürfte dadurch erleichtert werden, weil von diesen Stoffen keine Allergisierung zu erwarten ist. Gewisse Möglichkeiten für diesen Absorptionsweg scheinen sich für Peptide, z. B. Insulin zu eröffnen⁵⁵, wobei aber nur ca. 1/10 der inhalierten Dosis überhaupt absorbiert wird und die Gefahr einer Allergisierung nicht unterschätzt werden darf.

Transnasale Absorption

Bei der Verwendung der Nasenschleimhaut als Absorptionsort ist eine Reihe von Problemen vorhanden, so daß dieser Ort nur für eine geringe Zahl von Wirkstoffen in Frage kommt. Problematisch sind vor allem die folgenden Faktoren:

- Reinigungsfunktion der Nasenschleimhaut, dadurch geringe Verweilzeit;
- Absonderung von Schleim, zusätzliche Diffusionsbarriere, Möglichkeit der Wirkstoff-Bindung;
- Reaktion auf Infektionen durch Schwellung etc., unterschiedliche Durchblutung am Absorptionsort.

Die respiratorische Funktion der Nase dient der Anwärmung, Befeuchtung und Reinigung der Atemluft. Der größte Anteil der Schleimhaut wird von der Regio respiratoria eingenommen, die durch ein rachenwärts schlagendes, mehrschichtiges Flimmerepithel, durch zahlreiche Schleimdrüsen sowie durch venöse Schwellkörper als Erweiterung der kapillären Venen charakterisiert ist. Im Bereich der oberen Muschel findet sich die Regio olfactoria mit der Durchtrittsstelle der Riechnerven, sie ist mit zahlreichen Drüsen und einem spezifischen Riechepithel ausgekleidet. Im Bereich der unteren Nasenhöhle ist die Luftströmung weitgehend wirbelfrei. Um an die Riechzone zu gelangen, muß ein Stoff gasförmig sein oder als

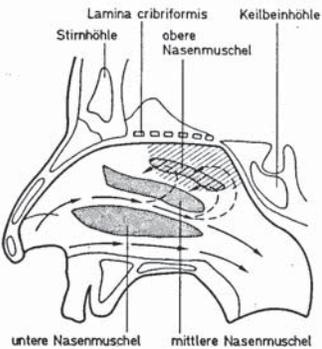


Abb. 3.29 Luftströmungen in der Nasenhöhle. Die schraffierte Fläche stellt die Regio olfactoria dar⁵⁶

Aerosol vorliegen (Abb. 3.29). Die beiden Zonen können für den Weg, den die Wirkstoffe nehmen, bedeutsam sein. Für gewisse, als Sprühlösung applizierte Wirkstoffe wird eine Absorption entlang der Nervenscheiden in den Subarachnoidal-Raum und damit in die Cerebrospinal-Flüssigkeit postuliert⁵⁷.

Entsprechend der Funktion der Nase ist die Applikationsform für eine definierte systemische Therapie entscheidend. Dabei ist eine möglichst gute Verteilung, z. B. mittels Sprühlösung, anzustreben, da der Abtransport durch die Zilien erfolgt. Die Tröpfchen sollten nicht zu fein sein, ca sie sonst eingeatmet werden und in die Lungen gelangen bzw. verschluckt werden (Abb. 3.26, s. S. 54). Ein großes Hindernis für die Absorption stellt der abgeschiedene Schleim dar, und bei Schnupfen ist mit stark reduzierter Absorption zu rechnen.

Die meisten quantitativen Untersuchungen liegen von Steroid- und Peptidhormonen vor, für die diese Applikationsart von besonderem Interesse erscheint, und bei denen auch eine geringe Absorption wegen der hohen Wirksamkeit in Kauf genommen werden kann. Norethisteron, das an Rhesusaffen in Form von Nasentropfen appliziert wurde, führte innerhalb von 20 bis 30 min zu maximalen Plasmaspiegeln (Abb. 3.30). Die Konzentration in der Cerebrospinal-Flüssigkeit (CSF) stieg bei diesem Versuch nur langsam an, so daß ein Übertritt aus dem Plasmakompartiment angenommen wurde und nicht eine Absorption aus der Riechzone entlang den Nerven. Um ähnliche Plasmakonzentrationen zu erreichen, mußte nasal eine 5mal größere Menge Wirkstoff appliziert werden als i. v..

Die nasale Applikation ist auch bei Peptidhormonen untersucht worden. Bei Peptiden kann mit einer Absorption von höchstens ca. 10% gerechnet werden. So wurde für das Vasopressin-Analoge 1-Desamino-8-D-arginin-Vasopressin (DDAVP) eine wirksame nasale Dosis zur Diabetes insipidus-Behandlung gefunden, die etwa 10mal höher war als eine i. v. wirksame Dosis⁵⁹. Oxytocin muß intranasal zur Einleitung der Wehen in einer etwa 100mal höhe-

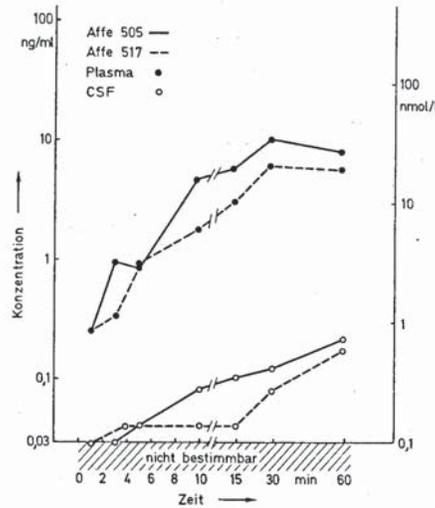


Abb. 3.30 Konzentrationen von Norethisteron in Plasma und Cerebrospinal-Flüssigkeit (CSF) nach intranasaler Verabreichung von 2,5 mg als 5%ige Suspension in isotonomischer Natriumchlorid-Lösung mit 0,5% Methylcellulose an 2 Rhesusaffen⁵⁸

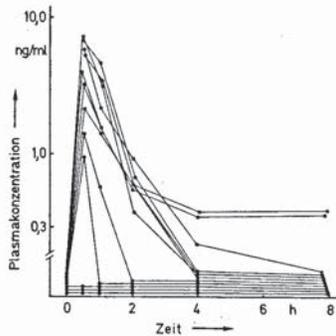


Abb. 3.31 Plasmakonzentrationen von Adrenocorticotropin (α^{1-18} ACTH) nach intranasaler Applikation von 1 mg bei 11 Probanden⁶¹

ren Dosis als i. v. gegeben werden. Immerhin ist es auf diesem Weg noch wirksamer als nach bukkaler Verabreichung, wo eine nochmals 20mal höhere Dosis nötig ist⁶⁰. Ein für die Empfängnisverhütung geprüftes, hochaktives Analoges von LH-RH (Hormon, das luteinisierendes Hormon freisetzt) ergibt nach Applikation von 800 μ g intranasal als Salbe einen vergleichbaren LH-Anstieg wie 5 μ g nach i. v. Injektion¹²³. Die Plasmaspiegel von intranasal verabreichtem Adrenocorticotropin (α^{1-18} ACTH) sind in Abb. 3.31 dargestellt. Obwohl bei drei Probanden keine Plasmawerte meßbar waren, zeigten alle Personen eine länger andauernde Erhöhung an Plasmacorticosteroiden⁶¹. Aus Abb. 3.31 kann auf eine Absorption zwischen 1 und 10% geschlossen werden. Für die Absorption von Peptiden eher hinderlich dürften Bindungen an bzw. Umhüllung durch viskosen Schleim sein.

Transvaginale Absorption

Die Venen der Utero-Vaginal-Region münden unter Umgehung der Leber in die allgemeine Zirkulation (Abb. 3.42, s. S. 68). Somit erscheint dieser Absorptionsort vor allem für solche Stoffe von Interesse, die bei der ersten Leberpassage bzw. in der Darmwand stark metabolisiert werden. Aus Untersuchungen an Rhesusaffen mit intravaginal applizierten Lösungen der natürlichen Estrogene, Estradiol und Estron, geht hervor, daß die Vaginalmucosa diese Stoffe zum Teil metabolisiert. So erscheint Estradiol zu ca. 61% in Form der aktiven Estrogene (je zur Hälfte Estradiol und Estron) im Blut; der Rest wird zu polaren Metaboliten konjugiert¹²². Im Vergleich dazu ist bei peroraler Verabreichung aber mit wesentlich höherer Metabolisierung zu rechnen. Die prinzipiell gute Absorptionsfähigkeit der Vaginalschleimhaut mit einer Oberfläche von 100 bis 150 cm² ist auch durch Vergiftungserscheinungen nach Vaginalduschen mit desinfizierenden Stoffen belegt.

- Einer gezielten systemischen Therapie stehen einige wesentliche Nachteile entgegen:
- Die Vaginalmucosa ist zyklischen Variationen unterworfen, zur Zeit des Estrus fällt die Absorption stark ab.
 - Die Epithelzellen werden kontinuierlich nach außen abgestoßen.
 - Die Mucosa ist von einer nach außen abfließenden Schleimschicht überzogen, die ein Heranbringen von Wirkstoffen auf das absorbierende Epithel erschwert.
 - Die Vagina ist von einer Bakterienflora besiedelt und weist schwankende pH-Werte zwischen 4 und 8 auf.
- Systemische Therapieversuche liegen vor allem mit Steroidhormonen vor, die in niedrigen Dosen wirksam sind. Dabei erweist sich die Verwendung von Wirkstoff-Trägern, z. B. von

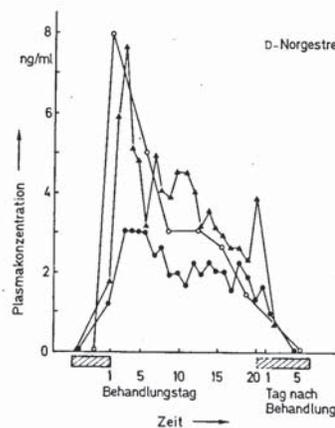


Abb. 3.32 Plasmakonzentrationen von D-Norgestrel während 21tägiger Applikation eines Vaginalringes aus Polysiloxan mit 50 mg DL-Norgestrel an 3 Probanden. Schraffierte Flächen = Vaginalblutungen⁶²

Vaginalringen (VR) aus Polysiloxan, als vorteilhaft. Als Beispiel zeigt Abb. 3.32 die Plasmakurven nach Applikation eines VR mit 50 mg DL-Norgestrel bei drei Probanden. Bei den Versuchen mit Progesteron und synthetischen Gestagenen zur Ovulationshemmung wurden die VR während 21 Tagen in der Vagina belassen. Nach Entfernen des Rings hörte die Steroidabsorption auf, und es trat eine Entzugsblutung auf. Am Ende der 21tägigen Behandlung verblieben beim Beispiel von Abb. 3.32 zwischen 73 und 79% Wirkstoff im VR. Die tägliche Abgabe schwankte zwischen 0,25 und 0,32 mg D-Norgestrel und der mittlere Plasmaspiegel lag im Bereich der Plasmaspitzenwerte nach einmaliger peroraler Gabe von 0,25 mg DL-Norgestrel. Dieser Wirkstoff diffundiert verhältnismäßig langsam aus dem VR. Mit anderen synthetischen Gestagenen, die schneller aus dem VR diffundieren, lassen sich

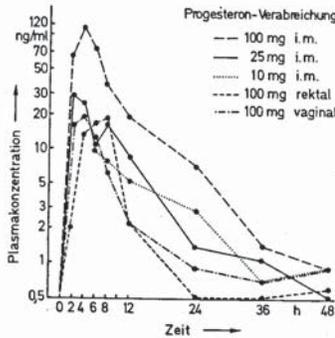


Abb. 3.33 Plasmakonzentrationen von Progesteron an 1 Probanden nach Applikation von 10, 25 und 100 mg als i.m. Lösung (2,5% in Erdnußöl) und von 100 mg vaginal und rektal in Suppositorien (Kakaobutter). Verabreichung jeweils am 7. Tag in der Follikelphase des Zyklus⁶³

aus diesem Grund höhere Plasmakonzentrationen erreichen, und der VR enthält am Ende der Behandlung entsprechend weniger Wirkstoff.
 Auch aus Vaginal-Suppositorien ist für geeignete Wirkstoffe wie Estradiol und Progesteron eine gute Absorption möglich. Abb. 3.33 zeigt am Beispiel von Progesteron, daß die Absorption vaginal etwa gleich rasch verläuft wie i. m., nach rektaler Applikation aber etwas langsamer ist. Für eine genügende therapeutische Wirkung werden rektal und vaginal etwa viermal höhere Dosen gebraucht als nach i. m. Applikation. Als Gründe für die schlechtere Verfügbarkeit aus den Körperhöhlen kann stärkere Metabolisierung und ungenügende Absorption vermutet werden.

3.2 Anatomie und Physiologie des Gastrointestinal-Trakts

Abb. 3.34 gibt eine schematische Übersicht über die gastrointestinale Absorptionstrecke.

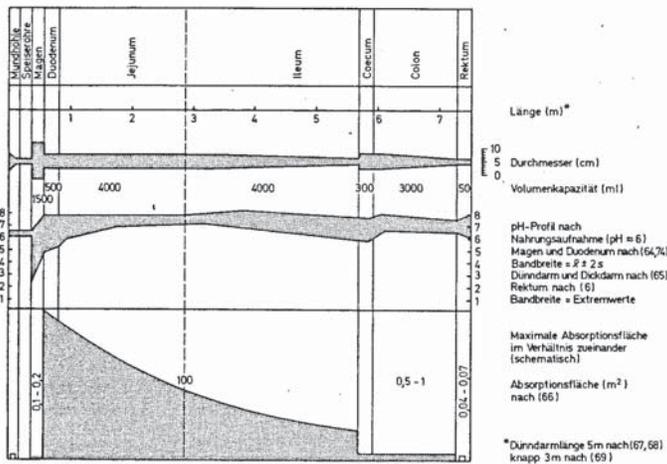


Abb. 3.34 Schematisches Profil des Magen-Darm-Kanals

Die Funktion des Gastrointestinal-Trakts besteht in der Überführung der Nahrung in absorptionsfähige Bestandteile und deren Aufnahme über das Pfortadersystem und die Lymphe in den allgemeinen Kreislauf.

3.2.1 Anatomische Gliederung

Mundhöhle (Cavum oris) und Rachenraum (Pharynx)

Durch Kauen erfolgt eine Zerkleinerung der Nahrung und ihre gleichzeitige Durchmischung mit Speichel. Speichel, der in einer Menge von 1 bis 1,5 l pro Tag produziert wird, enthält neben Wasser das Ptyalin (eine α -Amylase von geringer Bedeutung) sowie den für den

Schluckvorgang wichtigen Schleimstoff Mucin. Der pH-Wert liegt bei ca. 6, der Feststoffgehalt bei ca. 0,5% (0,3% Protein). Die Oberflächenspannung beträgt $15 \text{ bis } 20 \cdot 10^{-3} \text{ N/m}$. Die Nahrungsbestandteile werden durch Kauen auf eine Größenordnung von Millimetern gebracht, nur selten werden Bestandteile von mehr als 12 mm Durchmesser geschluckt. Damit der Bissen den Knotenpunkt mit der Lufttröhre problemlos passieren kann, erfolgt eine Steuerung des Gaumensegels und Kehldeckels durch die Kehlkopfbewegung mit der koordinierten Tätigkeit vieler Muskeln. Der Eingang in die Speiseröhre ist eine physiologische Enge mit einem Durchmesser von ca. 13 mm.

Speiseröhre (Oesophagus)

Sie ist ca. 25 cm lang und ca. 2 cm breit, im Ruhezustand liegen die Innenflächen eng aneinander. Beim Schluckakt ist eine Ausweitung bis zu 3 cm möglich. Die innere Auskleidung erfolgt durch ein nicht verhornendes Plattenepithel als Schutzschicht, dann folgen Ring- und ganz außen Längsmuskeln. Die Muskelfasern sind im oberen Teil für willkürliche Bewegungen quergestreift, darunter glatt (autonom). Der Eingang ist normalerweise durch den oberen Sphinkter verschlossen, der 0,2 bis 0,3 s nach Beginn des Schluckvorgangs reflektorisch erschlafft. Eine peristaltische Welle als Teil des Schluckreflexes befördert die Nahrung in den Magen. Die letzten 2 bis 5 cm des Oesophagus sind als funktioneller Sphinkter (*Cardiasphinkter*) ausgebildet, besondere Strukturen sind aber nicht erkennbar. Der Cardiasphinkter ist geschlossen, die Öffnung erfolgt reflektorisch 1,5 bis 2 s nach Schluckbeginn.

Magen (Ventriculus)

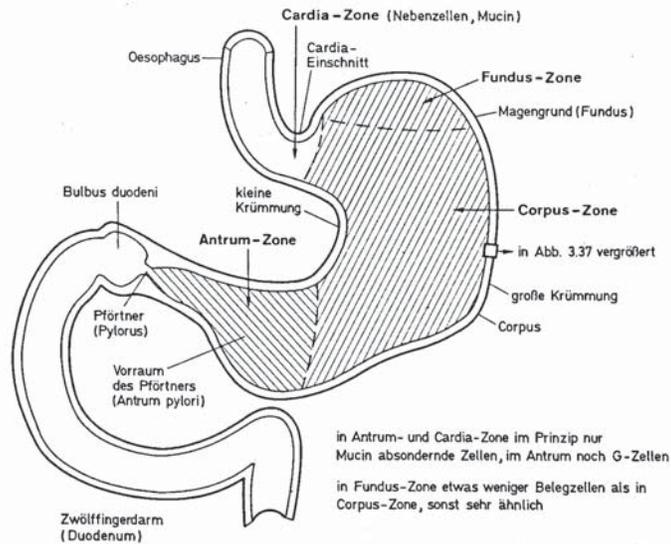


Abb. 3.35 Die verschiedenen Abschnitte des Magens

This material on this page was scanned from the collection of the National Library of Medicine by a third party and may be protected by U.S. Copyright law

Die Form und die Bezeichnungen der einzelnen Abschnitte des Magens lassen sich aus der Abb. 3.35 ersehen. Die Muskulatur ist im wesentlichen eine Fortsetzung der Oesophagus-Muskulatur: außen finden sich Längs-, innen Quer(Ring)-Muskeln, die sich im Pylorus verdicken, dazu kommt eine wenig ausgeprägte innere Muskelschicht. Die Größe des Magens ist bis zu einem Volumen von ca. 1500 ml vom Füllungsgrad abhängig.

Dabei tritt kein erhöhter Druck auf. Erst bei größeren Volumina steigt der Mageninnen- druck, und es folgt eine schnelle Entleerung ins Duodenum. Die Schleimhaut ist in Falten gelegt (Abb. 3.36), die sich bei der Ausdehnung des Magens verflachen. Die Schleimhaut weist in der Cardia- und Antrum-Zone schleimbildende Zellen auf, in der Antrum-Zone zusätzlich G-Zellen, die Gastrin absondern (Abb. 3.37). Die Sekretion des eigentlichen Magen-saftes erfolgt in der Corpusschleimhaut durch Hauptzellen (Pepsinogen), Belegzellen (Salzsäure und intrinsic factor) und Nebenzellen (Schleim). Die Lipidschicht der Schleim-hautmembran schützt die Zellen wirksam gegen die Verdauung durch den eigenen Magen-saft. Die Lipidschranke kann durchbrochen werden durch Netzmittel, z. B. Gallensalze, die aus dem Duodenum in den Magen gelangen, oder durch lipophile Stoffe, z. B. Acetylsalicyl-säure, aber auch durch Ethanol, was zu ausgedehnten Blutungen und schließlich zu Magen-geschwüren führen kann, obgleich die Schleimhautzellen des Magens etwa alle drei Tage erneuert werden.

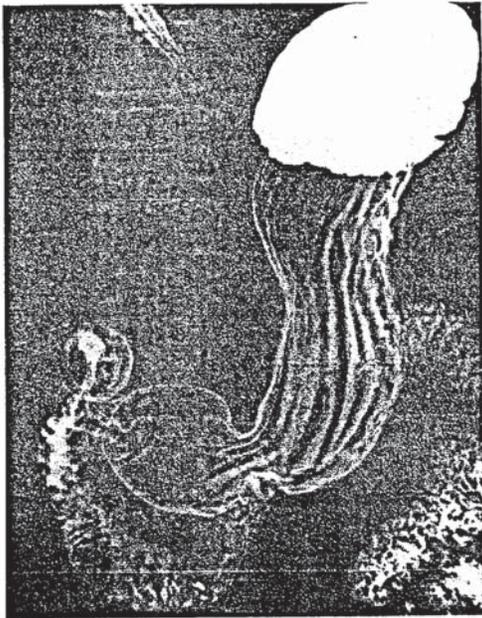


Abb. 3.36 Schleimhaut-relief des Magens . unmittelbar nach Ein-nahme von Bariumsulfat. Patient in Rückenla-ge, deshalb Ansamm-lung von Kontrastmittel im Fundus, wo sich normalerweise eine Luftblase befindet. Sichtbar sind ferner ein Teil des Oesophagus, die hinter dem Magen durchgehende Duode-nalschleife mit dem Bul-bus oben links (über Pylorus) und das ober-ste Jejunum (unten rechts). Aufnahme: Kantonsspital Basel (mit freundlicher Geneh-migung von Prof. H. Hartweg)

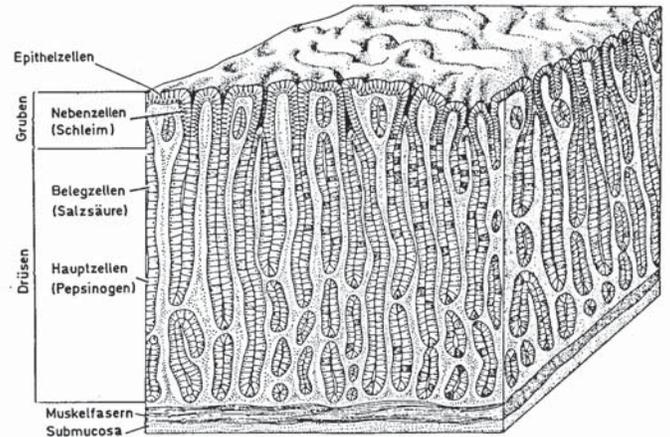


Abb. 3.37 Magenschleimhaut der Corpus-Zone. Die Sekrete der Beleg- und Hauptzellen erreichen die Oberfläche durch die Magengrubchen (Foveolae gastricae) (nach ⁷⁰)

Dünndarm (Intestinum tenue)

Nach dem Pylorus beginnt der ca. 20 cm lange Zwölffingerdarm (Duodenum) mit einer Erweiterung (Bulbus), hier ist die Schleimhaut noch glatt. An der ersten Biegung, das Duodenum hat die Form eines nicht ganz geschlossenen, nach oben geöffneten Kreises, s. Abb. 3.35, 3.36, treten die ersten Kerckringschen Falten auf. Etwa 10 cm vom Pylorus entfernt mündet der zumeist vereinigte Gallen- und Pankreasgang, darüber ein zweiter, kleinerer Pankreas-gang in das Duodenum. Ohne erkennbare Übergänge folgen der Leerdarm (Jejunum) und der Krummdarm (Ileum) ohne Kerckringsche Falten, letzterer endet mit einer Einstülpung in das Coecum (Bauhinsche Klappe, besser als Sphinkter bezeichnet). Die Gesamtlänge des Dünndarms beträgt 3 m⁶⁹ bis 5 m^{67,68}, davon etwa ²/₅ Jejunum und ³/₅ Ileum. Die größeren Längen werden in der Regel nach Autopsie, also ohne Tonus gemessen. Unter Tonus kann sich der Dünndarm auf wesentlich weniger als 3 m verkürzen, wobei bei der gleichen Person von Tag zu Tag starke Unterschiede feststellbar sind. Der Dünndarm ist nur bei Durchgang von Nahrung gefüllt, sonst liegen die Innenflächen aneinander.

Die Dünndarmwand (Abb. 3.38) besteht von innen nach außen aus folgenden Schichten: Mucosa, Submucosa, Ringmuskeln, Längsmuskeln und Serosa. Das Ileum hat einen kleineren Durchmesser und ist dünnwandiger als das Jejunum, auch nehmen die Kerckringschen Falten an Zahl und Größe nach unten ab.

Die Kerckringschen Falten vergrößern die Oberfläche um den Faktor 3, die 0,5 bis 1,5 mm langen Darmzotten (Villi) um den Faktor 10 und schließlich die mikroskopischen 1 µm langen Ausstülpungen (Bürstensaum von Mikrozootten) jeder einzelnen Epithelzelle nochmals um den Faktor 20. Insgesamt wird die Oberfläche, ausgehend von einem Zylinder von 280 cm Länge und 4 cm Durchmesser (Fläche = 3000 cm²), auf 2 · 10⁶ cm² oder 200 m² vergrößert (Abb. 3.39). Die Zotten sind im Duodenum und Jejunum am höchsten und zahlreichsten. Sie werden im Ileum kürzer und seltener (Abb. 3.40). Die größere Oberfläche des

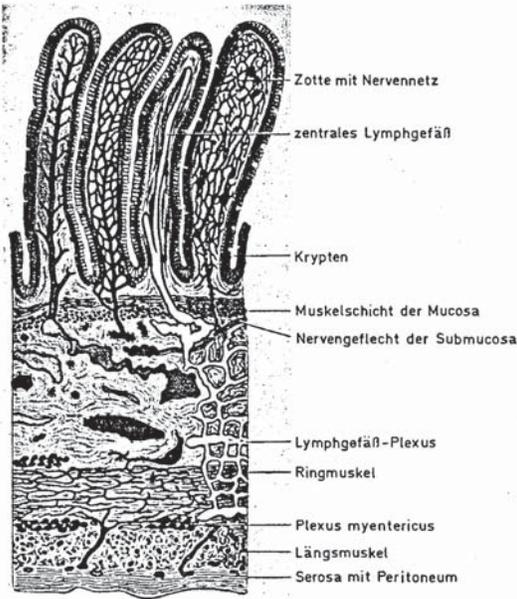


Abb. 3.38 Querschnitt durch einen Teil des menschlichen Dünndarms. Die Zotte ganz links zeigt die venöse Entleerung, die Zotte daneben die arterielle Versorgung. In der Zotte ganz rechts ist das Nervennetz sichtbar, in der Zotte links daneben ein Lymphgang. Die Zotten sind von säulenförmigen Epithelzellen mit Mikrozotten bedeckt, dazwischen befinden sich Schleimzellen⁷¹

oberen Dünndarms ist auch in Röntgenaufnahmen nach Bariumsulfat-Verabreichung sichtbar, wo das Jejunum ein gefiedertes Aussehen hat (Abb. 3.36, s. S. 62). Zwischen den Basen der Zotten (Villi) liegen die Lieberkühnschen Krypten, in die verschiedene Drüsen münden. Jede Zotte enthält ein arterielles und ein venöses Gefäßnetz sowie ein blind endendes Lymphgefäß und parallel dazu verlaufende Muskelfasern. Die Venen münden letztlich in die Pfortader (Vena portae), die das Blut der Bauchhöhle der Leber zuführt. Die Durchfließgeschwindigkeit liegt bei ca. 1,4 l/min und steigt um $\frac{1}{3}$ während der Verdauung. Die Zellen auf der Oberfläche der Zotten werden laufend von unten her erneuert, die Zeit für den Ersatz der gesamten Epithelmasse des Dünndarms beträgt nur einige Tage. In der Submucosa des Duodenums liegen die Brunnerschen Drüsen, die wahrscheinlich nur Schleim absondern. Die in das Darmlumen abgegebene Proteinmenge dürfte insgesamt größer sein als die mit der Nahrung zugeführte.

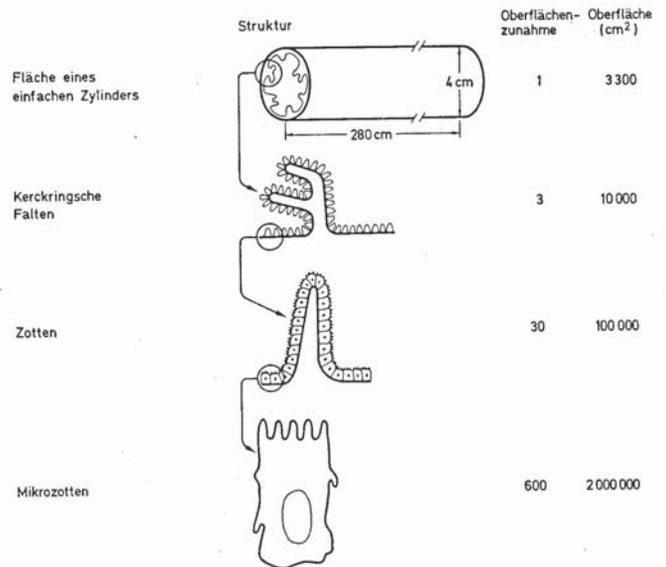


Abb. 3.39 Schematische Darstellung der Vergrößerung der Absorptionsfläche im oberen Dünndarm⁷²

Dickdarm (Colon) und Mastdarm (Rektum)

Der Dickdarm (Abb. 3.41) hat die Form eines nach unten geöffneten Hufeisens und ist wie folgt unterteilt: Blinddarm (Coecum), aufsteigender (Colon ascendens), querverlaufender (Colon transversum), absteigender (Colon descendens) und S-förmiger Abschnitt (Colon sigmoideum).

Im Gegensatz zum Dünndarm sind Form und Lage wesentlich konstanter. Sein Kaliber ist am größten im Blinddarm, es wird gegen das Sigmoid enger und ist im Rektum wieder weit. Das anatomisch nicht genau definierbare Coecum hat ein Volumen von 200 bis 400 ml. Der Dickdarm ist im Gegensatz zum Dünndarm mehr oder weniger gefüllt. Wie der Dünndarm hat auch der Dickdarm eine innere Ring- und eine äußere Längsmuskulatur. Diese ist in drei Längsbändern oder Tánien angeordnet und schließt sich beim Eintritt in das Becken zu einem festen Rohr zusammen. Durch die Kontraktion der Ringmuskulatur bilden sich die typischen halbmondförmigen Falten des Colons, zwischen den Tánien ist die Darmwand kuppelförmig vorgewölbt (Haustren; Abb. 3.41). Die Colonschleimhaut ist frei von Zotten, enthält aber Krypten mit zahlreichen Schleimzellen.

Der an das Sigmoid anschließende Mastdarm (Rektum) hat eine Länge von ca. 15 cm, bei Frauen ist das Rektum kleiner als bei Männern und ist S-förmig gekrümmt. Man unterscheidet einen oberen Ampullenteil und einen unteren Analtail von ca. 3 cm Länge. Normalerweise

This material on this page was scanned from the collection of the National Library of Medicine by a third party and may be protected by U.S. Copyright law

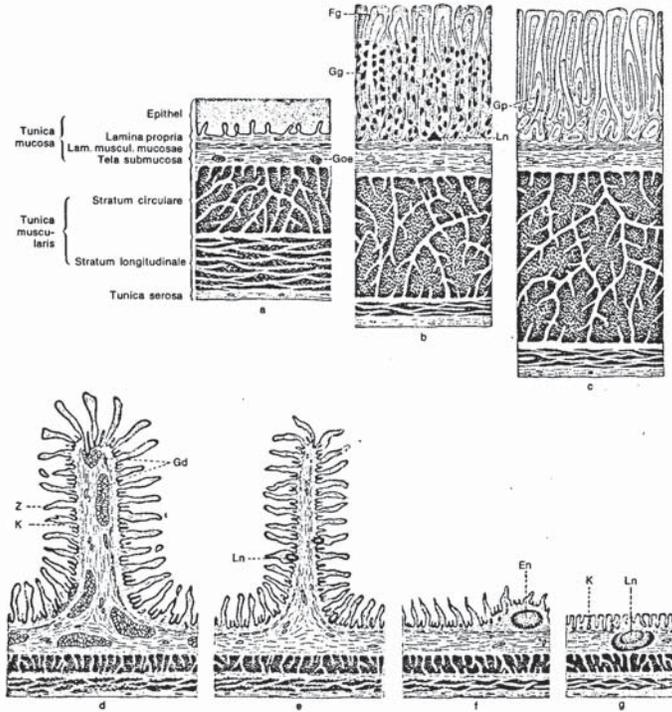


Abb. 3.40 Übersicht über den Aufbau des Gastrointestinal-Trakts⁷³. Um die Dicke der Schichten in den einzelnen Darmabschnitten zu zeigen, sind alle Schnitte auf die Lamina muscularis mucosae ausgerichtet. Vergr.

- Goe = Glandula oesophagea;
- Gd = Glandula duodenalis;
- Gg = Glandula gastrica;
- Fg = Foveola gastrica;
- Gp = Glandula pylorica;
- K = Krypte;
- Fl = Folliculus lymphaticus;
- Z = Zotte

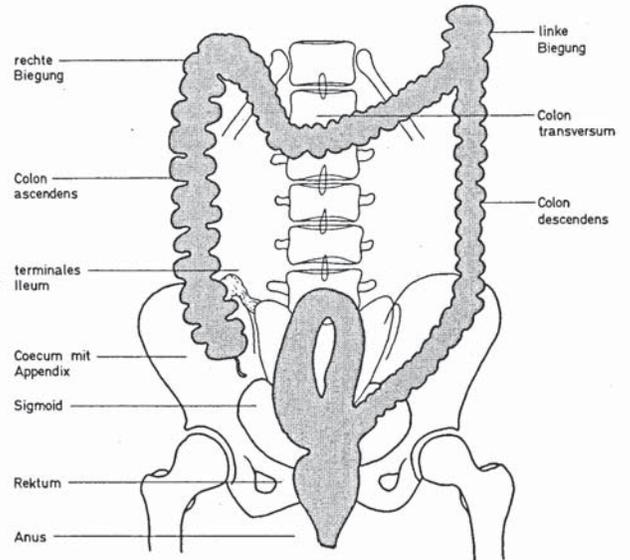


Abb. 3.41 Colon, mit Bariumsulfat gefüllt. Zeichnung von M.Simon nach einer Röntgenaufnahme (mit freundlicher Genehmigung von Prof. H.Hartweg, Kantonsspital Basel)

se ist das Rektum leer, und die Wände sind in der Mittellinie flach aneinandergelegt. Die Verschiebung der Kotsäule in das Rektum löst den Stuhl drang aus. Das Rektum enthält geringe Mengen (1 bis 3 ml) wässriger, viskoser Flüssigkeit, die über die Rektalschleimhaut verteilt ist. Der Hauptanteil der Flüssigkeit findet sich aber im Fundus der Ampulla recti. Die Rektalschleimhaut ist dicker als diejenige des Sigmoids und beherbergt gleichfalls Schleimdrüsen; dieser Schleim hat einen pH-Wert von 7,2 bis 7,4. Von Bedeutung für die Therapie mit Suppositorien ist die Anordnung der Rektalvenen (Abb. 3.42). Die obere Rektalvene führt zur Pfortader und damit in die Leber (Metabolisierung!), während Verzweigungen der mittleren und unteren Rektalvenen letztlich zur unteren Hohlvene und damit in den rechten Vorhof des Herzens münden. Die verschiedenen Rektalvenen sind aber durch zahlreiche Anastomosen miteinander verbunden. Aus diesem Grunde und wegen der Ausbreitung der Suppositorien-Masse über die Rektalschleimhaut ist eine vollständige Umgehung der Leber bei dieser Therapie nicht möglich.

The material on this page was scanned from the collection of the National Library of Medicine by a third party and may be protected by U.S. Copyright law

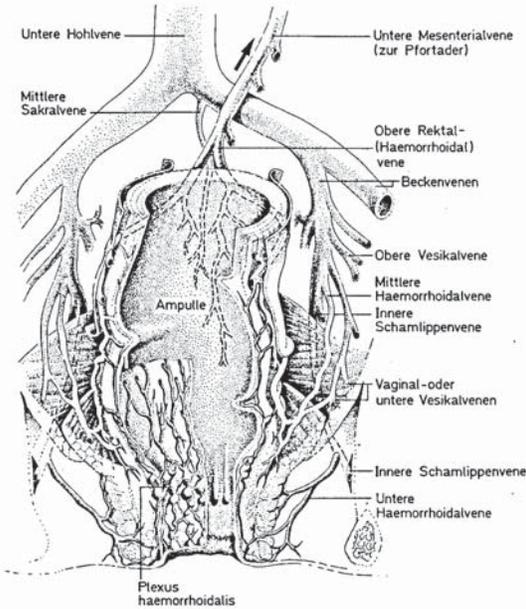


Abb. 3.42 Rektum mit venöser Entleerung⁶⁷

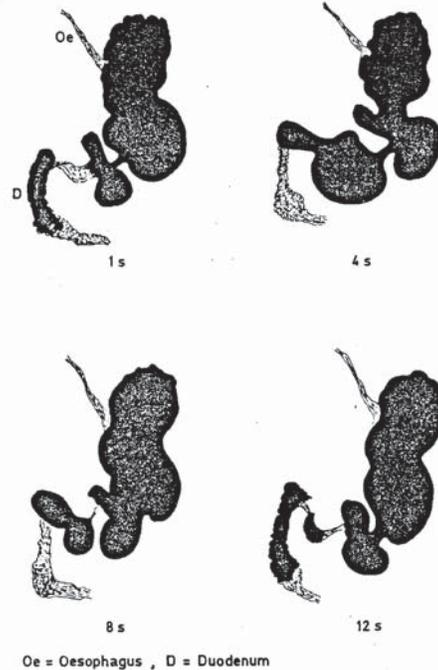
3.2.2 Physiologie des Magens, Magenentleerung

Die Hauptaufgabe des Magens ist die Vorbereitung der Nahrung für die Absorption. Er ist gleichzeitig Sammelbecken und für die kontrollierte Weiterbeförderung des Nahrungsbreis verantwortlich. Von Bedeutung sind auch Temperierung und Sterilisation bzw. Keimreduktion der Nahrung. Die Durchmischung mit Sekreten führt zur Aufweichung und einer gewissen Zerkleinerung. Den verschiedenen Magenabschnitten (Abb. 3.35, s. S. 61) fallen unterschiedliche Funktionen zu. Der Fundus ist ein Reservoir, er dehnt sich nach Nahrungsaufnahme stark aus. Auch der Corpus, die größte Region, dehnt sich nach Zufuhr von Nahrung aus, unterstützt somit die Funktion des Fundus. Seine Hauptaufgabe ist aber das Mischen des Inhalts mit den Sekreten und die Fortbewegung entsprechend der Art und dem Volumen der Nahrung. Das Antrum mit seinem distalen Teil, dem Pylorus, ist kein Reservoir, sondern treibt die Nahrungsbestandteile vorwärts und zurück, wobei sie wirkungsvoll zerkleinert werden. Man kann den oberen Teil des Magens mit einem Fülltrichter und den unteren, die Antrum-Zone, mit einer Mühle vergleichen.

Motorik

Die Wände des leeren Magens liegen dicht aneinander, sein Innenraum beträgt 50 ml oder weniger. Im Hungerzustand treten mit einer Frequenz von 3 pro min Kontraktionswellen auf, die im Antrum an Intensität zunehmen. Bei Nahrungsaufnahme erfolgt eine Vergrößerung des Magens durch Ausdehnung der großen Krümmung ohne Spannung. Je größer die Ausdehnung, desto mehr versucht der Magen, seinen Inhalt ins Duodenum zu entleeren. Die Entleerungstätigkeit wird jedoch vom Duodenum aus in wechselnder Intensität gebremst, und zwar erfolgt die Steuerung durch nervöse und humorale Mechanismen ausgelöst durch den in den Bulbus duodeni gelangenden Speisebrei.

Die Peristaltikwellen nehmen unmittelbar nach der Nahrungsaufnahme an Intensität ab, werden aber dann langsam wieder stärker, und zwar umso eher, je weniger Fett die Mahlzeit enthält. Gegen Ende der Magenentleerung werden die Bewegungen schwächer und verstär-



Oe = Oesophagus , D = Duodenum
Abb. 3.43 Peristaltikwellen im Magen unmittelbar nach Einnahme von Bariumsulfat. Zeichnung von M. Simon nach Röntgenaufnahmen (mit freundlicher Genehmigung von Prof. H. Hartweg, Kantonsspital Basel)

ken sich erst wieder bei Hungergefühl. Die Nahrung füllt den Magen vorerst Schicht um Schicht, eine Durchmischung mit Sekreten erfolgt erst im Antrum bzw. durch die Tätigkeit der Antrum-Muskulatur. Die Propulsion knetet den Mageninhalt, trägt zu seiner Homogenisierung bei und treibt ihn schließlich durch den düsenförmigen Pylorus. Pylorus und Antrum bilden eine funktionelle Einheit, der Pylorus ist der letzte Anteil der Antrum-Muskulatur. Der Pylorus ist im Nüchternzustand einige mm geöffnet und schließt sich erst, wenn er von einer peristaltischen Welle erreicht wird. Die Peristaltikwellen beginnen mit der gleichen Frequenz wie im Nüchternzustand (3/min) unterhalb der Cardia und laufen zunehmend ausgeprägt gegen den Pylorus. Zu einer bestimmten Zeit lassen sich im Antrum gleichzeitig 2 bis 3 Kontraktionsringe erkennen. Da der dem Magenausgang zustrebende Kontraktionsring immer enger wird, ohne sich allerdings ganz zu schließen, und der Pylorus selbst sich mit der herankommenden Peristaltikwelle mehr und mehr schließt, entleeren sich Nahrungspartikeln mit über 4 mm Durchmesser kaum ins Duodenum. Sie prallen vielmehr am Magenausgang ab und gleiten wieder in den Corpus zurück. Der als „Retropulsion“ bezeichnete Rückstoß des Nahrungsbreis hat eine sehr ausgeprägte Mischwirkung zur Folge. Wenn eine kräftige peristaltische Welle den Pyloruskanal erreicht, steigt dort der Druck bis gegen 100 mbar. Voraussetzung ist ein vorübergehender Verschluss des Pylorus. Während 3 bis 4 s vor dem Verschluss ist dort der Druck höher als im Bulbus duodeni, so daß in diesem Zeitraum Speisebrei (Chymus) ins Duodenum gepumpt wird. Die Pumpfrequenz kann auch an den pH-Schwankungen am Pylorus und im Duodenum abgelesen werden (Abb. 3.44). Mit jedem Stoß gelangen maximal ca. 7 ml (bei einer Füllung von 750 ml entspricht dies 1% des Mageninhaltes) in den Bulbus duodeni, bei kleinerer Füllung werden mit jeder Welle nur noch 1 bis 2 ml entleert. Nach Abklingen der Druckwelle kann andererseits etwas Duodenalinhalt in den Magen zurückfließen.

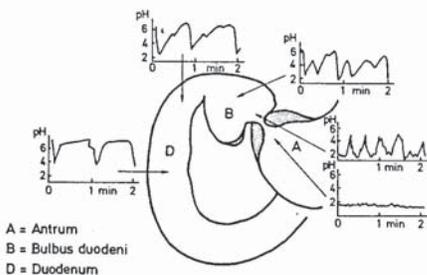


Abb. 3.44 pH-Werte im Antrum und an verschiedenen Stellen im Duodenum, registriert mit einer Glaselektrode in der Spätphase der Verdauung einer Mahlzeit (Mageninhalt sauer). Beachtenswert sind die Schwankungen am Pylorus und im Duodenum, die mit einer Frequenz von 3 min erfolgen⁷⁴

Die geschilderten Verhältnisse treffen für die Verdauungsphase nach der Einnahme von Nahrung zu. Hat der Magen die letzten Reste des Nahrungsbreis abgegeben und haben diese auch den Dünndarm zum größeren Teil passiert, tritt der Magen in einen Nüchternzustand über, der als „interdigestive migrating motor complex“ bzw. als „interdigestive housekeeper“ bezeichnet wurde^{75, 76}. Dieser Zustand besteht aus einer zyklisch wiederkehrenden Welle peristaltischer Kontraktionen, die von einer starken Erhöhung des elektrischen Potentials (Aktivitätsfront) in der Magenwand begleitet bzw. ausgelöst sind. Im Gegensatz zu den Kontraktionen in Anwesenheit von Nahrung sind die Nüchternkontraktionen so stark, daß der Magen vollständig eingeschnürt wird (Abb. 3.43). Wie auf S. 77 diskutiert, erfaßt dieser Zustand auch den Dünndarm. Auf diese Weise wird mit der distal fortschreitenden Kontraktionswelle der Magen auf wirksame Weise gesäubert. Beim besonders gut untersuchten Hund treten die Wellen regelmäßig alle 90 bis 120 min auf⁷⁶. Sie werden erst unterbrochen, wenn

wieder über ca. 10 ml Nahrung oder eine größere Flüssigkeitsmenge in den Magen gelangt. Beim Menschen sind die Verhältnisse analog. Die erste Kontraktionswelle im Nüchternzustand beginnt beim Hund wie beim Menschen teils im Magen und im Duodenum, teils aber auch im Jejunum. Die zweite und die folgenden Aktivitätsfronten erfassen in der Regel dann Duodenum und Magen. Dabei findet eine erhöhte Sekretion von Pepsin und Salzsäure statt, und es scheint, daß in der „housekeeper“-Phase zusätzlich zur mechanischen eine chemische Säuberung des Magens erfolgt⁷⁷.

Jedenfalls werden – im Gegensatz zur Verdauungsphase – im Nüchternzustand auch unverdaubare größere, feste Körper wie magensaftresistente Dragées oder druckempfindliche Kapseln⁷⁸, deren Standort durch telemetrische Signale festgestellt wurde, aus dem Magen befördert, falls sie von der Kontraktionswelle am richtigen Ort erfaßt wurden. Nach⁷⁸ kann eine unmittelbar vor einem Standardfrühstück verabreichte druckempfindliche Kapsel (20 · 9 mm) beim gleichen Patienten verschieden lange im Magen bleiben, z. B. 0,5 oder 4,5 h bei einer Person bzw. 1,2 oder 6 h bei einer anderen. Auffällig ist hier die teilweise zügige Entleerung trotz Anwesenheit von Nahrung, die allerdings kein Fett enthielt. Diese Untersuchung steht im Gegensatz zu vielen anderen Beobachtungen (vor allem am Hund), daß größere Fremdkörper vom Pylorus zurückgewiesen werden, solange noch Nahrung im Magen ist. Die recht zufällige Pyloruspassage solcher Körper geht auch aus Abb. 3.50 (s. S. 82) hervor.

Regelung der Magenentleerung nach Nahrungsaufnahme

Die Geschwindigkeit der Entleerung wird wie erwähnt durch die peristaltische Pumpe des Antrums bestimmt und deren Tätigkeit wiederum durch das Volumen und die Zusammensetzung des Mageninhalts. Im allgemeinen hängt die Entleerungsgeschwindigkeit von Stärke und Frequenz der Kontraktionen im Antrum ab. Der Zusammenhang zwischen Kontraktionen im Antrum und Magenentleerung ist komplex. Die Entleerung von Flüssigkeiten wird vermutlich von der Körper-Fundusgegend (Dehnung) gesteuert, während das Antrum mehr für die Abgabe von festen Körpern verantwortlich ist. Dabei verhindert der Pylorus offenbar vor allem die Abgabe von zu großen Feststoffen, ist hingegen an der Abgabe von Flüssigkeiten kaum beteiligt.

Die Regelung von Antrum-Muskulatur und Pylorusverengung erfolgt durch Rezeptoren im Duodenum (vermutlich im Bulbus lokalisiert), die auf Faktoren wie pH-Wert, Fett und osmotischen Druck ansprechen. So wird die Magenentleerung durch die Anwesenheit von Säure und in noch größerem Ausmaß von Fett und Protein im Duodenum verlangsamt. Auch die Osmolarität spielt eine Rolle; die Magenentleerung ist am schnellsten bei isotonischem Duodenalinhalt.

Wirkung von gastrointestinalen Hormonen

Für die Regelung der Magenentleerung sind neben nervösen ebenso humorale Mechanismen verantwortlich, von denen eine große Vielfalt nachgewiesen ist. Die meisten der bislang identifizierten Hormone verlangsamen die Magenentleerung, u. a. Gastrin, Cholezystokinin und Sekretin, welche Peptide mit molaren Massen zwischen 2000 und 4000 sind. In den G-Zellen des Magens setzt der Nahrungsbrei zunächst das Gastrin frei, das die Salzsäure- und Pepsinproduktion zur Einleitung der Eiweißverdauung in Gang setzt. Als Nebeneffekt stimuliert Gastrin bereits die Galle- und Pankreassekretion. Galle und Pankreas werden aber besonders durch Cholezystokinin und Sekretin stimuliert, die beide aus der Duodenalschleimhaut freigesetzt werden. Hauptstimuli sind der saure pH-Wert sowie Eiweißabbauprodukte für Sekretin und zusätzlich Fette bzw. freie Fettsäuren für Cholezystokinin. Nebeneffekt dieser Hormone ist eine Stimulierung der gastrointestinalen Durchblutung.

Beeinflussung der Magenentleerung

Eine ganze Reihe von Faktoren kann die Entleerung beeinflussen. Dazu gehören:

- Art der Nahrung

Stärke verlangsamt die Magenentleerung im Vergleich zu Flüssigkeit nur wenig. Die Verlangsamung ist bei Proteinen stärker ausgeprägt und ist am stärksten bei Fetten. Das in 30 min entleerte Volumen hängt von der Energiedichte (J/ml) ab, je größer die Energiedichte ist, desto geringer ist das entleerte Volumen⁷⁹. Dabei entsprechen 4 g Fett (39 kJ/g) 9 g Kohlenhydrat oder Protein (ca. 17 kJ/g). Das ursprüngliche Volumen der Mahlzeit war für die Entleerungsgeschwindigkeit (ml/min) nicht maßgebend. Die langsame Entleerung durch Fett hängt möglicherweise auch mit einer Schichtung zusammen, indem das spezifisch leichtere Fett zuerst oben aufschwimmt und erst mit zunehmender Entleerung in die Antrum-Gegend und von dort durch den Pylorus gelangt.
- Konsistenz der Nahrung

Flüssige Nahrung wird schnell entleert, eine Ausnahme bildet Milch, aus der das Kasein ausgefällt wird. Feste Stoffe werden langsamer entleert, da sie zuerst verflüssigt werden müssen.
- Temperatur der Nahrung

Aufgrund einer Reihe von älteren Studien⁸⁰ scheint die Magenentleerung durch eiskalte Getränke sowie durch sehr warme Nahrung im Vergleich zur Nahrung von Raumtemperatur mehr oder weniger stark verlangsamt zu werden. Als maximale Verzögerung werden 30 bis 45 min für Eis bzw. Eiswasser angegeben, teilweise war der Unterschied aber nicht so ausgeprägt.
- Lage

Liegen auf der rechten Seite beschleunigt, Liegen auf der linken Seite verlangsamt die Entleerung. Dies kann von Bedeutung für die Absorption von Wirkstoffen sein. So ist beim Liegen auf der linken Seite die Absorption von Paracetamol im Vergleich zu der bei aufrechter Haltung verzögert⁸¹.
- Gefühlszustand

Bei starkem Schmerz (z. B. Migräne) und bei Angst ist die Entleerung verlangsamt, bei Erregung beschleunigt.
- Arzneimittel

Atropin und Anticholinergica sowie Propanthelin, aber auch trizyklische Antidepressiva hemmen die Magenentleerung, Cholinergica wie Metoclopramid oder Chinidin beschleunigen sie. Aluminiumhydroxid-Gel hemmt die Magenentleerung: freigesetztes Al^{3+} führt zur Erschlaffung der glatten Muskulatur, im Gemisch mit Magnesiumtrisilicat ist der Einfluß gering⁸².

Geschwindigkeit der Magenentleerung

Zur Bestimmung der Entleerungsrate steht eine ganze Reihe von Methoden zur Verfügung. Die Verabreichung von Bariumsulfat ergibt nur qualitative Resultate, außerdem hat diese Substanz eine gegenüber dem normalen Mageninhalt hohe Dichte. Quantitative Untersuchungen können mit der Intubationstechnik und mit von außen erfassbaren markierten Substanzen ausgeführt werden. Es wird die Szintigraphie-Technik verwendet, bei der man Szintigramme erhält, die den zeitlichen Wechsel der Radioaktivität über eine größere Fläche in verhältnismäßig kurzer Zeit darstellen. Die Szintigraphie mit Markierung des flüssigen Bestandteils, z. B. Natriumchromat mit ^{51}Cr , gibt nur Information über die Entleerung flüssiger Anteile. Als beste Technik für die Lokalisierung fester Nahrungsbestandteile hat sich die *in vivo* markierte Hühnerleber erwiesen. Dazu wird ^{99m}Tc technetiumhaltiger kolloidaler Schwefel in die Flügelvene eines Huhns injiziert, das nach 30 min getötet wird. Die nunmehr radioaktive Leber wird gekocht⁸³. Aus der umfangreichen Literatur läßt sich entnehmen, daß der Magen den Hauptanteil

geschluckter Flüssigkeiten bzw. flüssiger Nahrung nach einer Reaktion 1. Ordnung entleert. Am Ende erfolgt jedoch die Entleerung rascher, so daß eine lineare Beziehung beim Auftragen der Quadratwurzel aus der Menge der verbleibenden Mahlzeit gegen die Zeit erhalten wird⁸⁴. Aufgrund dieser Beziehung konnte gezeigt werden, daß die Entleerung bei einem bestimmten Volumen unabhängig vom ursprünglichen Volumen der flüssigen Mahlzeit erfolgt. Feste Anteile, die natürlich in Form eines mehr oder weniger dickflüssigen Breis vorliegen, verlassen den Magen eher nach einer Reaktion 0. Ordnung. Diese wird auch angenähert erreicht, wenn Speichel und Magensekret zum Volumen der eingenommenen Mahlzeit addiert werden⁸⁵, s. Abb. 3.45.

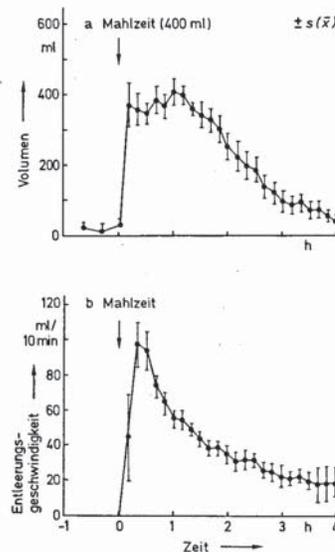


Abb. 3.45 Volumen des Mageninhalts nach Mahlzeiteinnahme (a) und seine Entleerungsgeschwindigkeit ins Duodenum (b) an 6 Probanden, Mittelwert \bar{x} und Standardabweichung des Mittelwerts $s(\bar{x})$. 400 ml einer gemischten Mahlzeit von pH 6 mit 1920 J (40% Kohlenhydrat, 40% Fett und 20% Protein)⁸⁴

Unter der Annahme exponentieller Entleerung können Halbwertszeiten angegeben werden, die rund 15 min für Wasser und 0,5 bis 1 h für zuckerhaltige Flüssigkeiten und leichtere, gemischte Mahlzeiten betragen.

Magenentleerungen von festen Mahlzeiten (Fleisch) mit ^{99m}Tc -markierter Hühnerleber waren linear mit einer abgegebenen Menge von 21 bis 36%/h (Mittel 28%)⁸⁶. Eine flüssige Mahlzeit (Fett, Protein, Glucose) ergab bei den gleichen Probanden ebenfalls eine lineare Entleerung mit einer Abgabe von 37%/h⁸⁷. Bei der Entleerungsgeschwindigkeit einer Testmahlzeit mit Fleisch konnte ein klarer Zusammenhang mit dem Gewicht der Probanden festgestellt werden: Probanden mit 70 kg Körpergewicht entleerten, nach einer anfänglichen Verzögerungsphase, linear ca. 50%/h, solche mit 80 kg nur ca. 30%/h⁸⁸, wobei über Ursache und Wirkung derzeit keine Klarheit herrscht. Wie der Magen feste Körper, z. B. Tabletten u. dgl. entleert, wird auf Seite 82 beschrieben.

Magenschleimhaut und Sekretion

Der Aufbau der Magenschleimhaut ist in Abb. 3.37 (s. S. 63) dargestellt. Bei der Magensaftsekretion sind Nüchternphasen von Verdauungsphasen zu unterscheiden. Nüchtern wird vor allem Schleim sezerniert, aber keine oder nur geringe Mengen von Magensaft. Die Sekretion in der Verdauungsphase wird durch Nahrungsaufnahme ausgelöst, wobei drei Mechanismen bzw. Phasen unterschieden werden, die sich gegenseitig unterstützen:

- a) Die nervöse oder psychische Phase wird ausgelöst durch Vorstellung, Sehen, Riechen und Schmecken von Nahrung, ebenfalls durch Vagusstimulierung mit Acetylcholin-Ausschüttung an den Nervenenden (Einfluß der Anticholinergica!).
 - b) Die gastrische Phase wird ausgelöst durch Anwesenheit von Nahrung vor allem von Proteinen im Magen, mechanische Dehnung und pH-Wert > 2 im Lumen. Die Auslösung erfolgt in der Antrum-Gegend und wird durch Gastrin auf dem Blutweg zu den Drüsen in der Corpus- und Fundusgegend übertragen.
 - c) Die intestinale Phase wird ausgelöst durch Dehnung des Duodenum und durch Anwesenheit von Nahrungsbrei im Duodenum.
- Die Phasen a) und b) dienen der Stimulierung der Sekretion, während in Phase c) die Hemmwirkung im Vordergrund steht. Die Sekretion wird gehemmt durch: pH-Wert < 2 im Antrum, Emotionen, starken Schmerz, starke körperliche Tätigkeit oder Anticholinergica. Sie wird gefördert durch leichte körperliche Tätigkeit, Hunger oder Coffein.

Tab. 3.9 Zusammensetzung des Magensaftes⁶⁹

Nüchterninhalt	24 ml	sehr variabel Erwachsene unstimuliert
tägliche produzierte Menge	2-3 l	Erwachsene unstimuliert nüchtern 54 ml/h, nach maximaler Stimulierung ca. 200 ml/h
pH-Wert	ca. 1,9 (s = 1,3) ca. 2,6 (s = 2,1)	bei Männern bei Frauen
Belegzellensekret Sekret der übrigen Zellen	ca. 0,9 ca. 7,7	ca. 140 mmol H ⁺ /l ca. 20 mmol HCO ₃ ⁻ /l
Mucine Mucoproteine und Mucopolysaccharide	0,6-15 g/l	
Oberflächenspannung	35-50 · 10 ⁻³ N/m	

s = Standardabweichung
Aufgrund epidemiologischer Studien in den USA haben gegen 30% der älteren Personen ohne erkennbare Krankheitssymptome eine reduzierte Salzsäure-Sekretion und dadurch einen pH-Wert, der kaum unter 4 sinkt¹²⁵

Die Blutzirkulation durch die Magenschleimhaut beträgt ca. 50% der gesamten Magendurchblutung. Meßwerte hierfür erhält man z. B. mit Basen wie Aminophenazon oder ¹⁴C-Anilin, die vom Plasma sofort in das Magenlumen diffundieren und dort ionisiert werden, so daß eine Rückabsorption aus dem Magen nicht möglich ist.

Verhältnisse nach der Mahlzeiteinnahme

Nach einer normalen Mahlzeit⁶⁴ mit 40% Kohlenhydraten, 40% Fett und 20% Proteinen treten die in Abb. 3.46 und 3.47 aufgeführten Verhältnisse auf. So steigt der pH-Wert vom Nüchternzustand (ca. 2) unter dem Einfluß der Mahlzeit auf 4 bis 5 an, sinkt jedoch nach 1 h

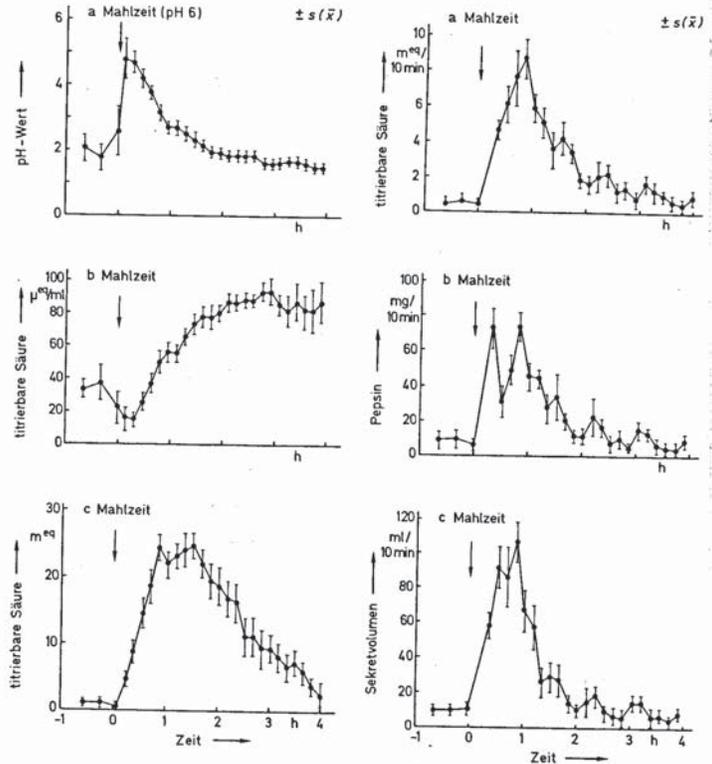


Abb. 3.46 pH-Wert (a), Konzentration von titrierbarer Säure (Gesamtazidität) (b) und Menge an titrierbarer Säure (c) im Magen nach Einnahme der gleichen Mahlzeit wie in Abb. 3.45, s. S. 73, bei 6 Probanden⁶⁴

Abb. 3.47 Produktion von Säure (a), Pepsin (b) und Sekretvolumen (c) nach Einnahme der gleichen Mahlzeit wie in Abb. 3.45, s. S. 73, bei 6 Probanden⁶⁴

bereits wieder unter 3 ab und nähert sich schließlich nach weiteren 1 bis 2 h dem pH-Endwert von ca. 1,5. Sekretvolumen, Pepsin- und Säureproduktion sowie Serungastrin nehmen gleichmäßig zu und erreichen innerhalb ca. 1 h nach Einnahme der Mahlzeit das Maximum. Nach leichteren Mahlzeiten ist die Säureproduktion geringer. Die genannten pH-Werte stimmen im großen und ganzen mit den übrigen Literaturangaben überein: der pH-Wert im ruhenden Magen liegt bei 1,1 bis 1,8⁷² bzw. bei 1 bis 1,5⁶⁸; nach Nahrungsaufnahme erfolgt

The material on this page was reprinted from the collection of the National Library of Medicine by a third party and may be protected by U.S. Copyright law

ein pH-Anstieg auf $\geq 3^{72}$ bzw. 3 bis 5^{68} ; der pH-Wert des letzten Anteils von Speisebrei, der den Magen verläßt, beträgt ca. 2^{68} .

Absorption aus dem Magen

Der Magen ist von Natur aus kein Absorptionsorgan für Nahrungsbestandteile. Es sind keine Mechanismen für den aktiven Transport von Glucose oder Aminosäuren vorhanden. In Anwesenheit von Wasserstoff-Ionen werden keine Natrium-Ionen absorbiert. Andererseits sind die Lipidmembranen der Schleimhautzellen des Magens wie die der anderen Körperzellen für die Diffusion lipophiler Stoffe durchlässig, so z. B. für Ethanol oder für undissoziierte, lipidlösliche Säuren wie Acetylsalicylsäure oder Barbitursäuren. Die im Vergleich zum Dünndarm geringere Absorption solcher Stoffe ist lediglich auf die ca. 200mal geringere Oberfläche zurückzuführen. Gelöste Acetylsalicylsäure wird sehr viel schneller absorbiert, wenn sie direkt ins Duodenum gebracht wird⁹⁰; in der gleichen Zeit werden aus dem Magen 10%, aus dem Duodenum aber 90% absorbiert. Auch Ethanol wird aus dem Duodenum rascher absorbiert. Alkoholdestillate werden nüchtern innerhalb von 10 min absorbiert, und zwar 20% vom Magen, der Rest vom Dünndarm⁹¹. Ethanol wird in kleinen Dosen aus dem Magen nach einer Reaktion 0. Ordnung absorbiert⁹². Stark verdünnte oder sehr konzentrierte ethanolische Lösungen werden langsamer absorbiert, und zwar offenbar wegen der verlangsamen Magenentleerung durch ein großes Volumen bzw. Hemmung der Magenmotorik durch die hohe Konzentration.

Verdauung im Magen

Nur Eiweiß wird im Magen zu ca. 15% verdaut, Pepsin wirkt auf nicht denaturierte Proteine bei einem pH-Wert von 1 bis 2 am besten. Wird Eiweiß durch geringes Kochen denaturiert, erfolgt eine Verdauung noch bei wesentlich höherem pH-Wert. Die Magenlipase kann nur kurzkettige Fettsäuren abspalten und ist ohne Bedeutung. Auch die Säurespaltung von Kohlenhydraten durch das Ptyalin des Speichels ist nicht bedeutend. Die Magensäure stellt eine Barriere gegen die Überwucherung des Magens durch eingenommene Bakterien dar, für die Verdauung ist sie nicht notwendig.

3.2.3 Physiologie des Dünndarms

Dünndarm, Bauchspeicheldrüse (Pankreas) und Gallenblase sind für die Verdauung der Nahrung und Absorption der Nährstoffe, vor allem im oberen Dünndarmabschnitt, verantwortlich, im Dünndarm beginnt bereits die Rückabsorption des Wassers.

Motorik

Wie beim Magen sind Nüchternphasen von den Verhältnissen nach Nahrungsaufnahme zu unterscheiden. Nach der Einnahme der Mahlzeiten bleibt der Dünndarm vorerst ca. 15 min ruhig, dann beginnen die Sekretion der Flüssigkeit und die segmentweisen Kontraktionen der Ringmuskulatur. Diese Kontraktionen erfolgen mit einer Frequenz von ca. 12 pro min im Duodenum und ca. 9 pro min im Ileum⁹³, und sie führen zu eiförmigen Einschnürungen. Dabei wird der Darminhalt in beide Richtungen befördert, womit eine intensive Durchmischung und ein inniger Kontakt mit der Mucosa erreicht wird. Durch leicht unsymmetrisches Einschnüren findet ein stetiges, langsames Vorrücken des Inhalts statt. Die Bewegungen sind im Duodenum verhältnismäßig rasch und nehmen gegen das Coecum kontinuierlich ab. Der Speisebrei benötigt vom Pylorus bis zum Coecum durchschnittlich 6 bis 8 h. Zu den Kontraktionen kommen Bewegungen der einzelnen Darmzotten, die der Weiterbeförderung der Lymphe und damit des absorbierten Fettes dienen. Der ileocökale Sphinkter ist normalerweise geschlossen, er öffnet sich, wenn eine fortschreitende Welle die letzten Zentimeter des

Ileums erreicht hat, wobei eine geringe Menge Nahrungsbrei durch die Öffnung gelangt. Bei Magenentleerung als Folge einer Mahlzeit erhöht sich die Aktivität des Ileums und deshalb tritt eine vermehrte Entleerung des Ileuminhalts durch den Sphinkter auf (gastroilealer Reflex).

Der nüchterne Zustand (interdigestive housekeeper, s. S. 70) ist durch die sich rhythmisch in Abständen von ca. 2 h (nach⁷⁵ 85 bis 112 min, nach⁹⁴ 137 min) wiederholenden Peristaltikwellen gekennzeichnet, die vom Magen, Duodenum oder vom oberen Jejunum ausgehen und im genannten Zeitpunkt den Dünndarm durchlaufen. Beim Hund enden die Kontraktionswellen im terminalen Ileum⁷⁶, beim Menschen sind erst die oberen Dünndarmabschnitte näher untersucht⁷⁵, doch ist anzunehmen, daß die Verhältnisse ähnlich sind wie beim Hund. Das Intervall zwischen einem Frühstück aus Brot, Butter und Marmelade (ca. 2000 J) und dem Erscheinen der ersten Aktivitätsfront mit entsprechender Peristaltikaktivität betrug beim Menschen 213 ± 48 min (Mittelwert und Standardabweichung bei 18 Probanden). Die registrierten Druckwellen hatten eine Frequenz von 11 bis 12/min, eine Amplitude von ca. 25 mbar, und sie bewegten sich mit einer Geschwindigkeit von 7,65 cm/min (Duodenum-Jejunum) bzw. 5,9 cm/min (Jejunum) fort⁷⁵. Nach größeren und vor allem nach fettreichen Mahlzeiten ist das Intervall bis zum erneuten Auftreten der Nüchternperistaltik entsprechend verlängert. Zwischen diesen Kontraktionswellen, die zusammen mit der oben erwähnten erhöhten Sekretion von Fermenten den Dünndarm wirkungsvoll säubern, herrscht weitgehend Ruhe bzw. es treten nur schwache Kontraktionen segmentweise auf. Wie bereits beim Magen angegeben, wird die starke Nüchternperistaltik nach Aufnahme von Nahrung (über ca. 10 ml) unterbrochen. Infolge der Eßgewohnheiten der meisten Menschen dürfte der Dünndarm nur zwischen etwa 2 Uhr morgens und dem Frühstück im nüchternen Zustand sein. Es ist durchaus möglich, daß eine gestörte bzw. fehlende Nüchternperistaltik eine bakterielle Überwucherung des Dünndarms zur Folge hat.

Pankreassaft

Die Bauchspeicheldrüse bildet als wichtigste Verdauungsdrüse eine große Zahl von Enzymen für die Verdauung der Nahrungsbestandteile Eiweiß, Fett und Kohlenhydrat.

Täglich werden 700 bis 2500 ml Pankreassaft produziert⁸⁹, der pH-Wert beträgt nach Stimulation 7,7 durch Anwesenheit von 85 mmol/l Bicarbonat. An Enzymen bzw. Enzymvorstufen enthält der Pankreassaft vor allem Proteasen und Peptidasen wie Trypsinogen, Chymotrypsinogen, Procarboxypeptidasen, daneben geringere Mengen Lipasen und Amylasen. Ein reichlicher Fluß setzt meist einige min nach Einnahme einer Mahlzeit ein und hält ca. 3 h an. Die Pankreassekretion wird reflektorisch durch die Vagusnerven eingeleitet.

Die weitere Steuerung erfolgt weitgehend humoral nach Freisetzung des gastrointestinalen Hormons Sekretin. Die annähernd neutrale Reaktion des Duodenalinhalts ist auf den Pankreassaft zurückzuführen, desgleichen die verhältnismäßig starke Abpufferung des sauren Mageninhalts nach Eintritt ins Duodenum (Abb. 3.44, s. S. 70, und Abb. 3.48).

Galle

Die Galle wird ständig in der Leber produziert und über Kapillaren und kleine Gallengänge zum großen Gallengang geführt. Dieser tritt aus der Leber und leitet die Galle vorwiegend zur Gallenblase, wo sie durch Wasserabsorption eingedickt und unter Beimengung von Schleim als Blasengalle als Vorrat gespeichert wird. Gelangt Nahrungsbrei in das Duodenum, so kontrahiert sich die Gallenblase und preßt größere Gallenmengen in das Duodenum. Besonders wirksame Reize für die Sekretion von Cholezystokinin und damit für die Ausschüttung von Galle sind die Anwesenheit von Fetten im Speisebrei sowie von Eigelb (Cholagoga). Sekretin und Gallensalze im Blut fördern hingegen die Produktion der Galle in der Leber (Choleretica). Wenn die Galle nicht in der Gallenblase gespeichert wird, gelangt sie direkt ins Duodenum. Die Galle ist gleichzeitig Sekret und Ausscheidungsprodukt. Ihre wesentlichen

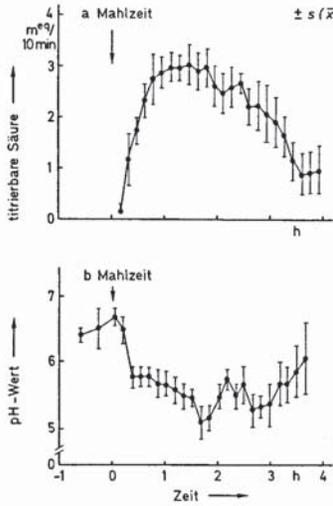


Abb. 3.48 Abgabe von Säure ins Duodenum (a) und pH-Wert des Duodenalinhalts (b) nach Einnahme der gleichen Mahlzeit wie in Abb. 3.45 bei 6 Probanden⁶⁴

Bestandteile sind die Gallensäuren, die Gallenfarbstoffe, Cholesterin und Lecithin. Der für die Fettverdauung wesentliche Anteil der Galle sind die Gallensäuren. Sie sind mit Glycin und Taurin konjugiert. Die Konzentration im Darmlumen beträgt ca. 1 bis 3 mg/ml, und die Gesamtmenge, die mit einer Testmahlzeit vermischt wird, dürfte mindestens 4 bis 8 g betragen⁹⁵. Die Leber ist das Hauptentgiftungsorgan für Wirkstoffe und andere Fremdstoffe. Selbst diese, meist veränderten Stoffe, werden über die Galle ausgeschieden. Dabei werden sowohl die körpereigenen Stoffe als auch gewisse Fremdstoffe bzw. deren Umwandlungsprodukte zum Teil im Ileum rückabsorbiert; bei den Gallensalzen beträgt dieser Anteil des sog. enterohepatischen Kreislaufs 90% oder mehr. Die Gallensalze haben folgende Funktionen: Aktivierung der Wirkung von Pankreaslipase durch Adsorption an der Oberfläche von Lipidtröpfchen und Netzmittelwirkung, indem polare Lipide wie Phospholipide und Monogly-

Tab. 3.10 Produktion und Eigenschaften der Galle⁹⁹

Fassungsvermögen der Gallenblase	50-65 ml	Erwachsene
täglich produzierte Galle	ca. 600 ml	nachts und morgens geringer, nach Mahlzeiten gesteigert
pH-Wert	6,5-8,6 Lebergalle 6,1-8,6 Blasengalle	jeweils Extrembereich
Konzentration an Gallensalzen	6,5-14 g/l Lebergalle 32-115 g/l Blasengalle	
Oberflächenspannung	42 · 10 ⁻³ N/m	

ceride in Mizellen übergeführt werden (kritische Mizellkonzentration von Gallensalzen: 2 mmol). Gleichzeitig wird die aus dem Magen kommende, grobe Fettemulsion in eine feiner disperse Emulsion übergeführt, die von der Pankreaslipase hydrolysiert werden kann. Schließlich erhöhen die Gallensalze die Freisetzung von Enterokinase aus den Oberflächenzellen des Duodenums.

Verdauung und Absorption im Dünndarm

Im Dünndarm findet der wesentliche Teil der Verdauung und der Abtransport der Abbauprodukte statt (Abb. 3.49). Dabei erfolgt im Duodenum eine 3 bis 5fache Verdünnung, wie an einer mit Polyethylenglykol markierten 500 g Testmahlzeit mit Fett, Protein und Kohlenhydrat festgestellt wurde⁹⁵. In diesem Darmabschnitt ist der Stoffaustausch am intensivsten, wie aus der Anatomie hervorgeht (Abb. 3.40, s. S. 66). Im Verlauf der weiteren Darmpassage wird der Inhalt dann konzentriert. Die Eiweißverdauung erreicht im Magen ca. 15%, im unteren Duodenum ist der hydrolysierte Anteil bereits auf ca. 60% angewachsen. Auch Fettspaltung und Kohlenhydratverdauung finden zum größeren Teil im oberen Dünndarm statt. Die Absorption von Fett, Kohlenhydrat und Protein beginnt schon im Duodenum und ist normalerweise in den proximalen 100 cm des Jejunums weitgehend abgeschlossen, und zwar in der Reihenfolge Fett > Kohlenhydrat > Protein⁹⁵. Im Duodenum werden 70% der Fette, 60% der Kohlenhydrate und 30% der Proteine absorbiert. Für die Absorption von Nahrungsbestandteilen -

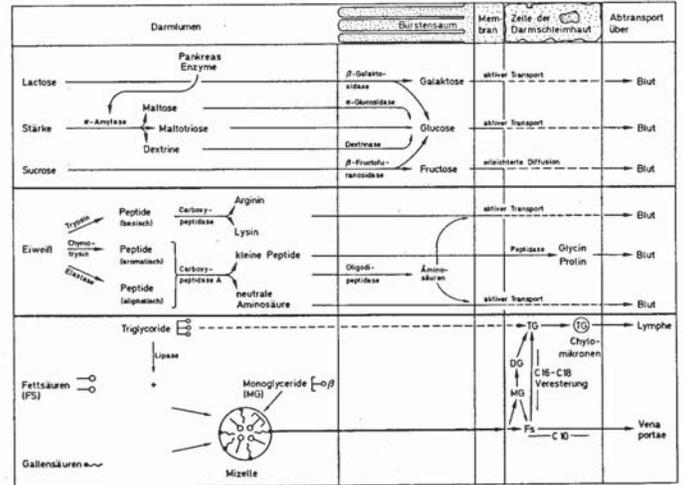


Abb. 3.49 Intraluminale, zelluläre und Abtransportphase bei der Verdauung von Kohlenhydrat, Fett und Eiweiß im Darm (nach ⁹⁹)

z.B. von Aminosäuren, Glucose usw. – spielt die passive Diffusion nur eine sehr untergeordnete Rolle, maßgebend sind vielmehr erleichterte Diffusion, z.B. für Fructose bzw. der aktive Transport unter Energieaufwand bei Aminosäuren und Glucose, s. Abb. 3.49.

Wie Abb. 3.49 zeigt, erfolgt der Transport der Fettabbauprodukte vorwiegend durch Einbau in Mizellen, die aus Monoglyceriden, freien Fettsäuren und Gallensalzen bestehen. Die langkettigen Fettsäuren werden in den Zellen der Darmschleimhaut zu Triglyceriden resynthetisiert und in Form von Chylomikronen, das sind mit einer Lipoproteinschicht stabilisierte Tröpfchen, über die Lymphgefäße in den Brustmilchgang (Ductus thoracicus) und in die allgemeine Zirkulation abgeführt. Die mittel- und kurzkettigen Fettsäuren gelangen hingegen über die Kapillaren direkt ins Pfortadersystem. Eine Aufnahme in Tröpfchenform durch die Darmwandzellen ist für wasserunlösliche Substanzen wie Cholesterin, die Vitamine A, D, E, K, Kohlenwasserstoffe und bestimmte ölige Wirkstoffe erwiesen. Dieser Weg kann zur Absorptionsverbesserung schwerlöslicher Wirkstoffe beschritten werden.

Der Darmsaft (succus entericus), der durch die Brunnerschen Drüsen im Duodenum und die Drüsen der Lieberkühnschen Krypten im ganzen Dünndarm abgeschieden wird, hat einen pH-Wert von ca. 7,6; der Gehalt an anorganischen Salzen beträgt ca. 1%. Der pH-Wert des Dünndarminhalts liegt zwischen 5 und 8, im Duodenum wurden Werte zwischen 6 und 6,5 gemessen⁹⁵.

Die Oberfläche des Dünndarms nimmt vom proximalen zum distalen Teil stark ab (Abb. 3.34 und 3.40, s. S. 60), wobei fast die Hälfte der gesamten Oberfläche im ersten Viertel angetroffen wird. Der proximale Abschnitt des Dünndarms hat im Prinzip die größte Absorptionskapazität nicht nur für Nahrungsbestandteile, sondern auch für Wirkstoffe. Demgegenüber steht allerdings, daß die Geschwindigkeit beim Transport durch den Dünndarm stetig abnimmt, so daß z.B. das Ileum der Ratte mit einer Passagehalbwertszeit von 120 min eine Absorptionskapazität von 62% besitzt, im Gegensatz zum Duodenum, das eine Kapazität von 15% bei einer Halbwertszeit von 6 min hat und zum Jejunum, das eine Kapazität von 23% bei einer Halbwertszeit von 42 min hat⁹⁷. Der untere Dünndarm kann im wesentlichen die Funktionen des oberen Dünndarms übernehmen, z.B. nach chirurgischer Resektion des oberen Abschnitts. Eine Resektion des terminalen Ileums wird hingegen schlecht ertragen, da dadurch die Stelle der Gallensalz-Rückabsorption verloren geht; die Folge sind Durchfall und Malabsorption.

3.2.4 Physiologie des Dick- und Mastdarms

Die Aufgabe des Dickdarms besteht in der Eindickung des Darminhalts und der Steuerung der Entleerung. Aus dem Dickdarm werden keine Nährstoffe mehr absorbiert, sondern nur noch Wasser und Salze, und zwar besonders in der proximalen Hälfte, d. h. im rechten Colon. Die pro Tag in das Coecum eintretende Flüssigkeitsmenge von ca. 400 bis 1000 ml, entsprechend 30 g Trockensubstanz, wird vor allem im Coecum und im aufsteigenden Colon auf ca. 70 bis 150 ml Wasser reduziert. Allerdings wird im Dünndarm eine wesentlich größere Wassermenge, ca. 7 l pro Tag, rückabsorbiert. Rektal zugeführte Stoffe werden lediglich durch Diffusion absorbiert, aktive Prozesse sind im Dickdarm nicht beobachtet worden. Über die Absorption der Wirkstoffe aus dem Colon liegen nur wenige Angaben vor. Bei intrasigmoidaler Applikation von 500 µg Digoxin als Lösung (20 ml) mittels Katheter erschienen nach 6 h ca. 50% der Dosis im Pfortaderblut, nach peroraler Verabreichung der gleichen Lösung waren es 64%¹²¹. Digoxin und vermutlich auch viele andere Wirkstoffe werden demnach ebenfalls aus dem Dickdarm absorbiert, jedoch langsamer als nach peroraler Gabe. Bei den Versuchen mit Digoxin war das Sigmoid leer. Es ist anzunehmen, daß die Absonderung von Schleim, eine zunehmende Viskosität und die Einhüllung in Faeces, vorwiegend im linken Teil sowie ein größeres Volumen im Darmlumen einer Absorption entgegenwirken. Der pH-Wert des Coloninhalts liegt um 7.

Die motorische Aktivität des Colons ist relativ gering; es lassen sich prinzipiell zwei Bewegungsarten unterscheiden: segmentweise Haustrenkontraktionen und Peristaltik (d). Haus-

Tab. 3.11 Anzahl der verschiedenen Bewegungen im Colon⁹³

Anzahl Probanden	nüchtern (%) (innerhalb 1 h)	nach Mahlzeit (%)
	101	63
a) lokale Haustrenkontraktionen, ohne Fortbewegung	38	13
b) segmentweise Propulsion, von einem Haustrum zum nächsten	36	57
c) gleichzeitige Kontraktion mehrerer Haustren	9	17
d) Peristaltik, progressiv mit 1–2 cm/min fortschreitende Kontraktionswelle	6	8

tren sind Ausbuchtungen der Dickdarmwand = (a) – (c) in Tab. 3.11, die ein oder mehrere Segmente umfassen können. Auftreten und Funktion der Bewegungen sind in Tab. 3.11 zusammengestellt.

Die Colonbewegungen werden durch den Übertritt von Nahrungsbrei aus dem Ileum ins Coecum stark erhöht, dies gilt besonders für den aufsteigenden Abschnitt des Colons. Die Folgen davon sind sogenannte Massenbewegungen, die oft in der Mitte des querverlaufenden Colons beginnen und durch eine Serie von multiaxialen Bewegungen ((c) in Tab. 3.11) oder durch Peristaltik verursacht werden. Die Geschwindigkeit des Darminhalts ist bei der Massenbewegung unterschiedlich und beträgt meist ca. 2 bis 5 cm/min, diese Bewegungen transportieren den Inhalt bis gegen das Sigmoid. Bei normal reagierenden Personen liegt die durchschnittliche Geschwindigkeit des Inhalts bei ca. 8 cm/h, da aber die Retropulsion den Inhalt auch wieder mit etwa 3 cm/h zurückstößt, bleibt eine Nettobewegung von 5 cm/h. Nach Nahrungsaufnahme kann die Nettobewegung bis auf 14 cm/h ansteigen⁹³. Neben Nahrungsaufnahme bzw. Eintritt von Nahrung in den Dünndarm ist vielfach eine körperliche Tätigkeit ein auslösender Faktor für die Massenbewegungen⁹⁸. Die bekannte Stuhlentleerung nach dem Frühstück ist offenbar auf die Kombination von Magenentleerung und somatischer Aktivität zurückzuführen.

Der Dickdarminhalt ist im Coecum und im Colon ascendens noch weitgehend flüssig, im Colon transversum erfolgt eine zunehmende Verdickung; die Eindickung zu den Faeces benötigt rund 36 h. An der Oberfläche weisen die Faeces einen pH-Wert von 7 bis 7,5 auf, sie bestehen bei einem Trockenrückstand von ca. 1/4 hauptsächlich aus Rückständen von Galle und anderen Sekreten, Schleim, Leukozyten, abgestoßenen Epithelzellen und einer enormen Zahl von Bakterien, die ca. 1/3 des Trockengewichts ausmachen. Je nach Nahrung findet sich mehr oder weniger unverdautes Material, z.B. Cellulose. Ein hoher Celluloseanteil begünstigt die Peristaltik und beschleunigt die Darmpassage, gleichzeitig wird auch weniger Wasser rückabsorbiert.

Die Fäkalflora setzt sich überwiegend aus anaeroben, sporenlösen Stäbchen zusammen, und zwar handelt es sich einerseits um gramnegative Keime der Gattung *Bacteroides* (*Fäulniskeime*), andererseits um grampositive Laktobazillen (*L. bifidus*). Pro g Stuhl sind bis zu 10¹¹ Keime zählbar, davon aber nur ca. 10% züchtbar. Die coliformen Anteile überschreiten nie einen Anteil von 10% der gesamten kultivierbaren Flora, die übrigen Keimarten treten weit zurück. Der untere Dünndarm ist mit 10³ bis 10⁵ Keimen pro g nur schwach besiedelt, die Flora des unteren Dünndarms ähnelt der des Colons. Die Bakterien tragen zu Gärungs- und Fäulnisvorgängen bei und können dabei Wirkstoffe verändern. Ihre Stoffwechselprodukte dürften für das leichte Absinken des pH-Werts im Verlauf der Dickdarmpassage verantwortlich sein.

3.2.5 Zeiten für die Magen-Darmpassage

Wie bereits erwähnt, ist die Kinetik von Magenentleerung und Dünndarmpassage nach dem Essen im Vergleich zum Nüchternzustand verschieden. Generell sind Magenentleerung und Dünndarmpassage nach Nahrungsaufnahme verlangsamt. Allerdings erreicht die Front des wäßrigen Anteils einer Testmahlzeit das mittlere Ileum bereits nach 20 min¹²⁶. Die Verlangsamung der Magenentleerung in Anwesenheit von Nahrung gilt auch für unverdauliche bzw. nicht zerfallende feste Körper wie Tabletten u. dgl., die größer sind als einige mm. Sie werden vom Pylorus zurückgehalten, solange noch Nahrungsbestandteile im Magen sind. Gelöste Anteile werden aber unabhängig von der Anwesenheit fester Bestandteile in der oben geschilderten Weise entleert. Im Nüchternzustand kann die Entleerung in das Duodenum als Folge der periodisch auftretenden starken Kontraktionen wesentlich zügiger vor sich gehen. Während die Dünndarmpassage von Nahrung mit 6 bis 8 h relativ konstant ist, bewirken die starken Peristaltikwellen, daß im Nüchternzustand („interdigestive housekeeper“) die Passagezeiten kürzer sein können.

Die Verzögerung in der Magenentleerung fester Körper nach der Aufnahme von Nahrung geht aus Abb. 3.50 hervor, wo die Magenentleerungszeiten von nüchtern verabreichten, magensaftresistent lackierten Acetylsalicylsäure-Tabletten auf 1 bis 4 h geschätzt werden können, nach dem Essen steigen sie aber auf bis 8 h.

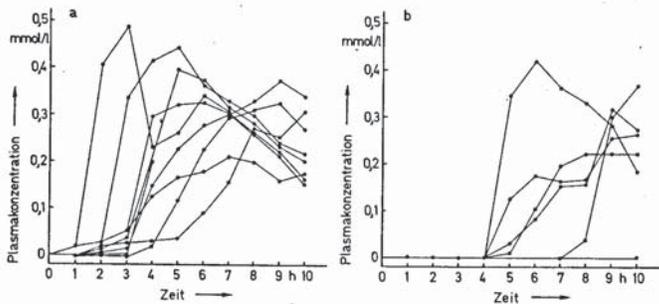


Abb. 3.50 Plasmakonzentrationen von Salicylat nach magensaftresistent lackierten Acetylsalicylsäure-Tabletten nüchtern (a) bzw. nach dem Essen (b). Einnahme von jeweils 2 Tabletten à 500 mg, Einzelkurven von Probanden⁹⁹

Bei magensaftresistent lackierten Prednisolon-Tabletten von 6 mm Durchmesser, die 2 h nach einem leichten Frühstück verabreicht wurden, war das Erscheinen des Wirkstoffs im Plasma um ca. 0,5 bis maximal ca. 4 h verzögert¹⁰⁰. Ähnliche Verzögerungen beim Anstieg der Plasmakonzentrationskurve ergaben sich nach Verabreichung von insgesamt acht solcher Tabletten, 1 h nach einem leichten Frühstück¹⁰¹.

Vergleichbare Entleerungen wurden bei noch kleineren Körpern festgestellt. So wurde ein magensaftresistent lackiertes Bariumsulfat-Granulat (0,5 bis 3 mm), das zusammen mit einem Frühstück eingenommen wurde, innerhalb von 4 bis 8 h vollständig ausgestoßen¹⁰². Bei radioaktiv markierten Polystyrol-Kügelchen (0,14 bis 0,42 mm), die mit einer leichten Kohlenhydratmahlzeit eingenommen wurden, verlief die Entleerung exponentiell mit einer Halbwertszeit von 45 bis 60 min¹⁰³.

Die Magenentleerung fester Körper ist somit eine von der Nahrungsaufnahme abhängige

Variable: sie ist im nüchternen Zustand am schnellsten und wird umso langsamer, je schwerer und fettreicher die Mahlzeit ist.

Nach der Nahrungsaufnahme ist die Dünndarmpassage insgesamt recht konstant, wobei die Geschwindigkeit vom Duodenum bis zum Ileum stark abnimmt. Der Dünndarminhalt wird rasch, aber unregelmäßig durch die Bauhinsche Klappe in das Coecum entleert.

Die meisten Untersuchungen über die Dünndarmpassage wurden mit Bariumsulfat-Suspensionen und der Röntgentechnik bei nüchternen Probanden durchgeführt. Die Angaben beziehen sich entweder auf die Spitze des Bariumsulfatbreis (Erreichen des Coecums) oder auf die vollständige Entleerung des betreffenden Darmabschnitts. Auffällig sind die großen Unterschiede zwischen verschiedenen Personen. Zahlen aus einer größeren Untersuchung können aus Tab. 3.12 entnommen werden. Für die Entleerung des entsprechenden Abschnitts sind bei Gesunden folgende Zeiten repräsentativ⁶⁸:

Magen: 3 h, Dünndarm: 8 h,
Coecum: 24 h (90% der Fälle) bzw. 48 h (10%),
gesamter Darm: 24 h (0,8%), 24 bis 48 h (28,5%), 48 bis 72 h (52%), 72 bis 96 h (13,5%), 96 bis 120 h (4%).

Tab. 3.12 Dünndarmpassage von Bariumsulfat-Brei, stabilisiert mit Natriumcarboxymethylcellulose. Die Zeiten beziehen sich auf das 1. Erscheinen im Coecum nach Einnahme⁶⁸

Zeit (h)	Anzahl	Prozent (%)
1/4	8	4,6
1/2	9	5,2
1	14	8,1
1 1/2	32	18,1
2	26	15,0
3	34	19,6
4	20	11,6
5	19	11,0
>5	11	6,4
gesamt	173	100,0

mittlere Zeit = 2 h

Wie bei der Messung der Magenentleerung ist auch für die quantitative Erfassung von Dünndarm- und Gesamtpassage die Bariumsulfat-Methode wegen der unphysiologisch hohen Dichte nicht optimal. Neben der schon erwähnten Szintigraphie-Technik mit radioaktiv markiertem, gelöstem Natriumchromat können radioopake Pellets bzw. druckempfindliche oder mit ⁵¹Cr-markierte Kapseln verwendet werden, die eine genaue Lokalisation gestatten. Mit ⁵¹Cr-markierte Perspex-Kapseln (Durchmesser 10 mm)⁹⁸ haben ähnliche Passagezeiten

Tab. 3.13 Gesamtpassagezeiten verschiedener Systeme⁹⁸

Anzahl Probanden	System	Mittel	Passagezeiten (h)	
			Standardabweichung	Bereich
11	druckempfindliche Kapsel	57,9	± 14,0	15-180
	80% der Pellets	63,1	± 13,6	15-185
8	⁵¹ Cr-Perspex-Kapsel	62,9	± 15,6	14-137
	80% der Pellets	67,0	± 17,4	14-137

wie radioopake Pellets (Durchmesser 3 mm, Dichte 1,03 g/ml) und druckempfindliche Kapseln (20 · 9 mm, Dichte ca. 1,7 g/ml), deren Lage aufgrund der unterschiedlichen Druckverhältnisse in den verschiedenen Darmabschnitten telemetrisch bestimmt werden kann⁷⁴ (Tab. 3.13). Bei Untersuchungen mit Pellets wird bevorzugt eine Ausscheidung von 80% angegeben, da diese exponentiell erfolgt und die letzten Marker eine wesentlich längere Zeit als die Hauptmenge benötigen können. Auch pulverförmige Marker, wie z. B. Chromoxid, werden in den Faeces nach einer Reaktion 1. Ordnung ausgeschieden¹⁰⁴. Die Gesamtpassagezeit der verschieden großen Körper ist demnach vergleichbar (Tab. 3.13). Im Vergleich zu einer ⁵¹Cr-Natriumchromat-Lösung passieren Bariumsulfat-impregnirte Polyethylen-Pellets mit ähnlicher Geschwindigkeit (Tab. 3.14).

Tab. 3.14 Gesamtpassagezeiten von radioopaken Polyethylen-Pellets (Durchmesser 3 mm, Dichte 1,19 g/ml) und ⁵¹Cr-Natriumchromat-Lösung¹⁰⁵

Anzahl Probanden	System (%) Pellets ⁵¹ Cr		Dünndarmpassage (h) Pellets ⁵¹ Cr		Patienten- gruppe
10	50	50	3,50–4,75	1,25–7,75	Ileostomie
	80	80	4,25–9,50	5,00–9,25	
Magen-Darmpassage					
13	50	50	10–59	22–85	
	80	80	22–95	22–94	
Pellets (%) Magen-Darmpassage Mittelwert (h) (± Variationskoeff. (%))					
25	erste		29,9 (49)		
	20		31,0 (53)		
	50		37,0 (43)		
	80		45,5 (61)		
	letzte		70,0 (46)		
6 (5 A Wie- der C holun- D gen) E F	erste	80	erste	80	
			26,6 (22)	32,2 (33)	
			33,8 (36)	48,6 (34)	
			38,2 (41)	53,0 (34)	
			17,2 (58)	40,4 (51)	
			26,4 (54)	34,0 (34)	
		17,4 (65)	42,0 (27)		

Aus einer Untersuchung der Gesamtpassagezeit von radioopaken Pellets (30 mg, Dichte 1,3 g/ml) mit Karmin (500 mg) ergaben sich wiederum ähnliche Werte. Wie in Tab. 3.14 dargestellt, wurden die ersten Pellets und das erste Karmin nach ca. einem Tag ausgeschieden, während die Ausscheidung von 80% der Pellets bis zu 70 h dauerte. Für die vollständige Pellets- und Karminausscheidung wurden bis zu 3,5 Tage gebraucht¹⁰⁶. Bei all diesen Versuchen sind große Streuungen festzustellen.

Ein Vergleich der Dünndarm- und Gesamtpassagezeiten von Patienten mit Diarrhoe und Obstipation ist in Tab. 3.15 zusammengestellt. Die Dünndarmpassage ist demnach unverändert, die Unterschiede sind lediglich auf die Colongassage zurückzuführen, und zwar sind bei Diarrhoe offenbar die Haustrenkontraktionen, welche insgesamt die Fortbewegung des Dickdarminhalts verlangsamen, stark reduziert bzw. sie fehlen. Nicht nur pathologische Zustände, sondern auch die Art der Nahrung hat auf die Gesamtpassagezeit Einfluß. So betrug in einer steady-state Langzeitstudie mit radioopaken Pellets die mittlere Passagezeit

Tab. 3.15 Passagezeiten von ⁵¹Cr-markierten, druckempfindlichen Kapseln und radioopaken Pellets (Mittelwert h, Standardabweichung ±s, Bereich B)⁷⁸

System	Patienten- gruppe	Mund-Coecum- passage (h)		Colon- passage (h)			Gesamt- passage (h)		
		h	±s	h	±s	B	h	±s	B
⁵¹ Cr	Diarrhoe	11,0	5,3	17,5	4,1	8–33			
⁵¹ Cr	Obstipation	10,6	3,4	18,0	4,1	43–189			
Pellets 50%	Diarrhoe						17,2	9,6	4,5–31,5
	Obstipation						134,0	53,5	73,0–189
Pellets 80%	Diarrhoe						31,0	16,7	12,5–48
	Obstipation						131,5	47,2	94,5–189

bei normaler Ernährung 2,3 Tage (Bereich 0,7 bis 4 Tage), während sie nach Übergang auf rohfaserreiche Kost auf 1,6 Tage (Bereich 0,7 bis 2,7) sank¹⁰⁷.

Unter dem Einfluß der oben geschilderten Darmbewegungen können individuelle Nahrungsteilchen in gewissem Umfang hin und her geschoben werden, was zur Folge hat, daß mehrere miteinander eingenommene Teilchen zu stark unterschiedlichen Zeiten entleert werden können. Es kann auch vorkommen, daß die Reste einer Mahlzeit diejenigen der vorangegangenen einholen und sich mit dieser vermischen.

Aus dem vorgenannten ist zu schließen, daß die für die Absorption von Wirkstoffen wichtige Verweilzeit unter Nahrungsaufnahme im Magen und Dünndarm etwa im Bereich von 6 bis 12 h liegt. Diese Zeiten gelten für die Hauptmenge der gelösten oder fein suspendierten Stoffe. Dabei gelten die kürzeren Zeiten für Verhältnisse mit schneller Magenentleerung, z. B. Pellets bzw. rasch zerfallende Tabletten u. dgl. Es ist aber nicht auszuschließen, daß nüchtern bzw. nach längerem Fasten eingenommene Medikamente den Dünndarm auch in wesentlich kürzerer Zeit passieren können. Für die Gesamtpassage Mund-Anus kann eine Zeit von mindestens einem Tag angenommen werden. Diese Passagezeit kann offenbar nur durch eine starke Erhöhung der Dichte signifikant verlängert werden, wie Resultate mit Glaskügelchen (Dichte 2,6 g/ml: ca. 40 h) und vor allem Stahlkügelchen (Dichte 7,7 g/ml: ca. 80 h) im Vergleich zu Nahrungsbestandteilen (Dichte 1 bis 1,5 g/ml: 25 bis 30 h) zeigen¹⁰⁸.

3.3 Beeinflussung der Wirkstoff-Absorption durch die Nahrung

Nach Nahrungsaufnahme tritt gegenüber dem nüchternen Zustand eine Reihe von Veränderungen auf, von denen vor allem die folgenden die Absorption gleichzeitig oder unmittelbar danach aufgenommener Wirkstoffe beeinflussen können:

- Der Mageninhalt wird verdünnt, gleichzeitig treten starke pH-Änderungen auf (Abb. 3.46, s. S. 75).
- Die Magenentleerung bereits gelöster Wirkstoffe wird verlangsamt.
- Das Darmgewebe wird stärker durchblutet (bis zu 35% mehr nach eiweißhaltiger Nahrung), damit erfolgen ein rascherer Abtransport absorberter Stoffe und die Aufrechterhaltung eines großen Konzentrationsgradienten als Motor für die passive Diffusion.
- Es erfolgt eine Ausschüttung von Galle und damit von Gallensalzen mit ihren emulgierenden und solubilisierenden Eigenschaften.
- Der Blutfluß in die Leber ist erhöht.
- Der pH-Wert des Urins wird durch Eiweißnahrung erniedrigt, während er durch Pflanzenkost erhöht wird, dies kann einen Einfluß auf die Kinetik renal ausgeschiedener Wirkstoffe haben (s. Kap. 5.2.2).

Zu diesen physiologischen Veränderungen kommen spezifische Reaktionen zwischen Wirkstoffen und Nahrungsbestandteilen; das wohl bekannteste Beispiel ist die Chelatbildung zwischen Calcium- bzw. Magnesium-Ionen und Tetracyclin, z.B. bei gleichzeitiger Einnahme von Milch.

Die Auswirkungen auf die Pharmakokinetik können wie folgt gruppiert werden:

- Aufnahme verlangsamt, Gesamtaufnahme unverändert,
- verringerte Gesamtaufnahme,
- vermehrte Gesamtaufnahme.

Eine beschleunigte Absorption unter Nahrungseinfluß tritt nur sehr selten auf. Bei der nachfolgenden Diskussion einzelner Beispiele sollte beachtet werden, daß, von wenigen Ausnahmen abgesehen, z.B. Ethanol, die klinische Bedeutung dieser Einflüsse nicht überschätzt werden sollte.

Unter allen Faktoren spielen die verlangsamte Magenentleerung und die damit verbundenen Ereignisse die größte Rolle, weil sie verantwortlich dafür sind, wie schnell der Wirkstoff in den oberen Dünndarm mit seiner großen Absorptionsfläche gelangt. Die entscheidende Rolle dieses Darmabschnitts ist bereits im Zusammenhang mit der Absorption neutraler Stoffe wie Ethanol oder schwacher Säuren wie Acetylsalicylsäure, die nur in undissozierter Form absorbiert werden, besprochen worden. In diesem Zusammenhang sollte auch erwähnt werden, daß schwer wasserlösliche Wirkstoffe, aber auch schwache Säuren und Basen höhere Plasmaspitzenkonzentrationen erreichen können und damit im Tierversuch toxischer sind, wenn sie mit einer größeren Flüssigkeitsmenge bzw. in verdünnter Lösung verabreicht werden. Dies wurde z.B. mit Atropinsulfat (1,5- und 30%ige Lösung), Aminophenazon (2- und 10%ige Suspension) und Natriumsalicylat (1,6- und 64%ige Lösung) an der Ratte gezeigt, wo

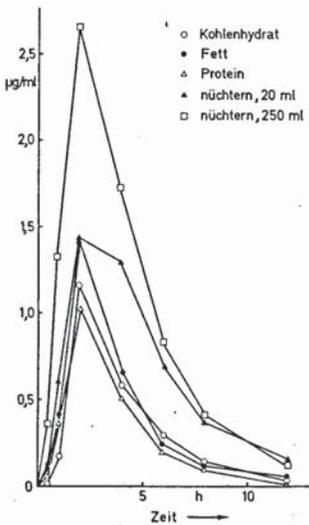


Abb. 3.51 Serumkonzentrationen von Erythromycin nach Einnahme von Erythromycinstearat unter verschiedenen Bedingungen. Eingenommen wurden jeweils 2 Filmtabletten à 250 mg mit 20 bzw. 250 ml Wasser sowie mit 250 ml Wasser und jeweils einer kohlenhydratreichen, fettreichen oder proteinreichen Mahlzeit ($n = 6$ Probanden). Eine ungenügende Menge Flüssigkeit, besonders die Mahlzeiten reduzieren die insgesamt absorbierte Menge an Erythromycin, wobei die Absorptionsschwindigkeiten nicht signifikant voneinander verschieden sind¹¹⁰

die verdünnten Lösungen bzw. Suspensionen signifikant toxischer waren¹⁰⁹. Die beobachteten Wirkungen lassen sich auf raschere Magenentleerung zurückführen, wobei der im größeren Flüssigkeitsvolumen befindliche Wirkstoff in kurzer Zeit mit einer größeren Absorptionsfläche in Kontakt treten kann. Der Einfluß des Flüssigkeitsvolumens geht aus Abb. 3.51 hervor.

Eine Anzahl von Antibiotika wird unter Nahrungseinfluß langsamer bzw. ungenügend absorbiert. Dazu gehören Erythromycinstearat (Abb. 3.51), Rifampicin (Abb. 3.52), Cefra-

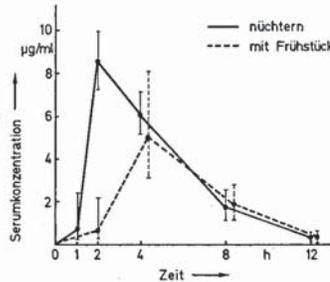


Abb. 3.52 Serumkonzentrationen von Rifampicin (600 mg, als Kapseln) nüchtern und nach einem Frühstück eingenommen. Mittelwerte und 95% Konfidenzintervalle ($n = 17$ Probanden). Signifikante Unterschiede sind nach 1 und 2 h vorhanden; die insgesamt absorbierte Menge ist nach dem Essen signifikant geringer, was sich durch eine kleinere Fläche unter der Serumkonzentration-Zeit-Kurve sowie durch eine geringere im Urin ausgeschiedene Menge erkennen läßt. Die Zeit, während der die minimale Hemmkonzentration für *Mycobacterium tuberculosis* aufrecht erhalten wird, ist bei beiden Behandlungen nahezu gleich¹¹¹

din, Ampicillin, Phenoxymethylpenicillin (Kaliumsalz), Tetracyclin-Hydrochlorid und Demethylchlortetracyclin-Hydrochlorid¹¹². Das gleiche gilt auch für Isoniazid¹¹³, bei dem die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) nach Nahrungsaufnahme auf ca. 50% reduziert war. In einer anderen Arbeit¹¹⁴ war allerdings die Verfügbarkeit von Erythromycinstearat-Tabletten (500 mg) bei nüchterner Einnahme signifikant geringer als bei Verabreichung unmittelbar vor einem Frühstück, doch fehlen Angaben über die Flüssigkeitsmengen. Ein Teil der schlechteren Verfügbarkeit von Erythromycinstearat könnte auf seiner Zersetzung durch längeren Aufenthalt im sauren Bereich des Magens beruhen, während Rifampicin bei stark sauren pH-Werten, wie sie vor allem im nüchternen Magen auftreten, besser löslich ist.

Verlangsamte Absorption führt zu niedrigeren Konzentrationen im Pfortaderblut, z. B. auch von Ethanol bei Konsum alkoholischer Getränke mit oder nach Nahrungsaufnahme als Folge verlangsamer Magenentleerung. Bei Stoffen mit starker Biotransformation, zu denen ebenfalls Ethanol gehört bzw. mit ausgeprägtem First-Pass-Effekt kann dies zu stark erniedrigten Plasmakonzentrationen führen (Abb. 3.53). Bei mäßigem Konsum alkoholischer Getränke kann die Verfügbarkeit, gemessen als AUC, bis um 96% erniedrigt sein. Bei größerem Konsum ist die Reduktion der AUC-Werte nicht so groß. Als Grund für die schlechtere Verfügbarkeit von geringeren Mengen, welche in einer bestimmten Zeit die Leber erreichen, wird angenommen, daß in solchen Fällen die Enzyme einen Großteil des die Leber erreichenden Ethanol metabolisieren können. Bei höheren Konzentrationen tritt eine Enzymsättigung ein und somit kann der Ethanol ungehindert in die allgemeine Zirkulation gelangen. Ein anderer Fall ist L-DOPA, das im Dünndarm durch aktiven Transport absorbiert wird. Gleichzeitige Verabreichung von größeren Proteinmengen reduziert die therapeutische Wirkung, es wird eine Konkurrenz am Absorptionort durch Aminosäuren aus der Eiweißverdauung angenommen¹¹².

Recht komplizierte Verhältnisse herrschen bei Acetylsalicylsäure, von der bekanntlich nur ein geringer Anteil als unveränderter Wirkstoff im Plasma erscheint. Acetylsalicylsäure wird schon während der Absorption teilweise zu Salicylat umgewandelt. Die in Abb. 3.54 gezeigt

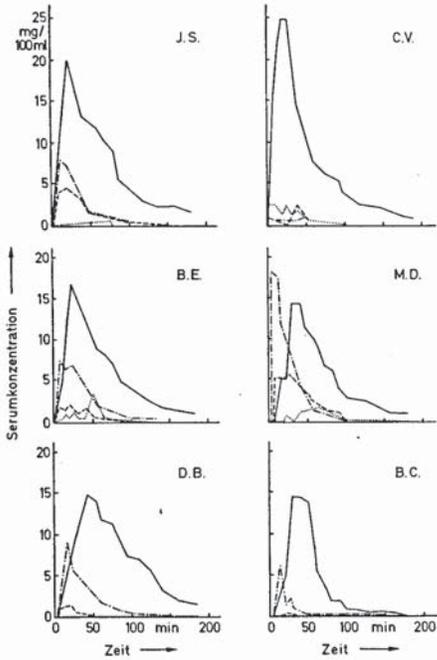


Abb. 3.53 Serumspiegel von Ethanol bei 6 Probanden unter verschiedenen Bedingungen. Einnahme von 0,2 ml 95%igem Ethanol pro kg Körpergewicht, — nüchtern, nach dem Essen von kohlenhydratreicher Mahlzeit, - - - - fettreicher Mahlzeit, - · - · - proteinreicher Mahlzeit¹¹²

ten Plasmaspiegel von Acetylsalicylsäure sind unter optimalen Bedingungen nüchtern, mit großem Flüssigkeitsvolumen am höchsten; nach Nahrungsaufnahme sind die Spitzenwerte reduziert und nur ca. 5 bis 8% des absorbierten Wirkstoffs erreichen die allgemeine Zirkulation in Form von unveränderter Acetylsalicylsäure gegenüber 16 bis 18% im nüchternen Zustand¹¹⁵.

Gemessen am Salicylat (Abb. 3.55) steigen zwar die Plasmawerte bei nüchterner Einnahme am schnellsten an, doch ist die Verfügbarkeit nach der Fettmahlzeit mindestens gleich gut und signifikant besser als nach Kohlenhydrat- und Proteinmahlzeiten¹¹⁵. Dies ist ohne Zweifel auf die chemische Stabilität und die im Vergleich zur Acetylsalicylsäure längere Halbwertszeit zurückzuführen. Die etwas erhöhte Gesamtabsorption nach der Fettmahlzeit hat möglicherweise ihre Ursache in einer durch Gallensalze verursachten Solubilisierung. Nun werden Fälle besprochen, bei denen die Absorption durch Nahrung verbessert wird. Bereits seit längerer Zeit bekannt sind die Beispiele von schwerlöslichen Verbindungen wie Griseofulvin und Nitrofurantoin. Griseofulvin wird nach dem Verabreichen fettreicher Nahrung wesentlich besser absorbiert⁷² als nach einem Standardfrühstück, das gleiche gilt für Nitrofurantoin¹¹⁶ und Dicoumarol¹¹⁷. Diftalon, ein schwerlöslicher Wirkstoff mit antiinflammatorischer Wirkung, wird nüchtern rascher, aber in geringerem Ausmaß absorbiert

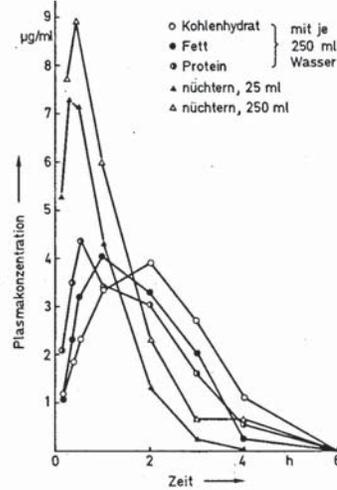


Abb. 3.54 Plasmakonzentrationen von Acetylsalicylsäure nach Einnahme von 650 mg (2 Tabletten à 325 mg) mit verschiedenen Flüssigkeitsvolumina bzw. mit jeweils 250 ml Wasser und verschiedenen Mahlzeiten. Mittelwerte $n = 6$ Probanden¹¹⁵

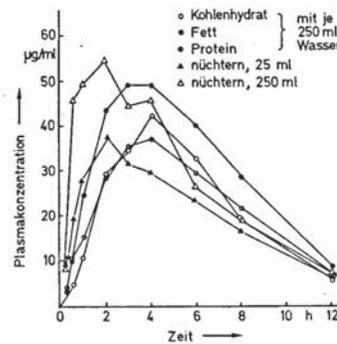


Abb. 3.55 Plasmakonzentrationen von Salicylat nach Einnahme von 650 mg Acetylsalicylsäure, gleiche Probanden und Bedingungen wie Abb. 3.54¹¹⁵

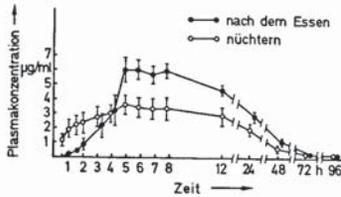


Abb. 3.56 Plasmakonzentrationen (\bar{x} und $s(\bar{x})$) von Diftalon nach peroraler Verabreichung von 500 mg (2 Kapseln à 250 mg) an 6 Probanden, nüchtern und nach dem Essen. Gemessen an der Urinausscheidung wird der Wirkstoff in Anwesenheit von Nahrung signifikant besser absorbiert¹¹⁸

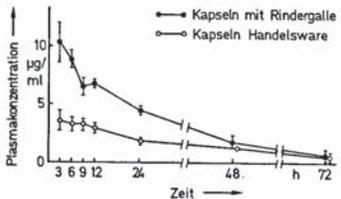


Abb. 3.57 Plasmakonzentrationen (\bar{x} und $s(\bar{x})$) von Diftalon nach peroraler Verabreichung von 500 mg (2 Kapseln à 250 mg) bzw. Kapseln mit Zusatz von getrockneter Rindergalle. Die verbesserte Absorption der Kapseln mit Rindergalle ist, gemessen an der Urinausscheidung, hoch signifikant¹¹⁸

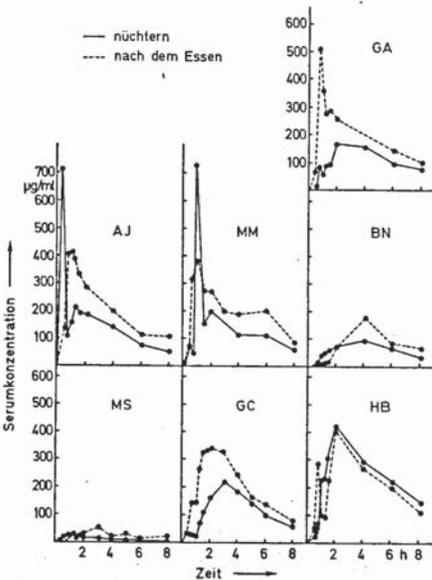


Abb. 3.58 Serumkonzentrationen von Propranolol bei 7 Probanden nach peroraler Verabreichung von 80 mg nüchtern (—) und mit einem standardisierten Frühstück (---). Die mittlere Zunahme der AUC-Werte mit Essen beträgt ca. 60%¹¹³

(Abb. 3.56) als nach Nahrungsaufnahme. Daß die verbesserte Absorption nach Nahrungsaufnahme mit der Ausschüttung von Galle im Zusammenhang steht, geht aus der Abb. 3.57 hervor.

Während die verbesserte Absorption schwerlöslicher Wirkstoffe nach Nahrungsaufnahme je nach Fall mit längerer Verweilzeit im Dünndarm auch als Folge verlangsamer Magenentleerung, Solubilisierung durch Gallensalze, erhöhter Blutzirkulation am Absorptionsort und Pinozytose z. B. bei Absorption zusammen mit Fett erklärt werden kann, beruhen die nach Nahrungsaufnahme erhöhten Blutspiegel von unverändertem Propranolol und Metoprolol nicht auf Absorptionsbeeinflussung. Abb. 3.58 zeigt, daß große individuelle Unterschiede in den Serumkonzentrationen vorkommen. Diese Substanzen unterliegen einem starken First-Pass-Effekt, die Blutspiegel hängen demnach auch vom Blutfluß in die Leber ab. Computersimulationen mit verschiedener Leberdurchblutung zeigen, daß eine vorübergehende Zunahme im Blutfluß, wie er nach Nahrungsaufnahme eintritt, zu erhöhten Plasmakonzentrationen stark metabolisierter Wirkstoffe führt¹¹⁹. Ein Einfluß der Magenentleerung auf die Verfügbarkeit von Propranolol konnte jedenfalls nicht festgestellt werden¹²⁰.

3.4 Übungsaufgaben

1. Beim logarithmischen Zusammenhang des verbleibenden Volumens mit der Zeit werden vom Magen konstant zwischen 1 und 3% des jeweils verbleibenden Volumens pro min entleert.

Nach welcher Zeit sind bei den beiden Geschwindigkeiten 50%, $\frac{2}{3}$ und 95% entleert? Hinweis: Benütze die Formel der e-Funktion, z. B.

$$\ln c = \ln c_0 - kt \quad \text{oder} \quad t = \frac{2,303}{k} \log \frac{c_0}{c}$$

k = Geschwindigkeitskonstante
 c = Konzentration zur Zeit t
 c_0 = Anfangskonzentration

2. Der Weg eines Wirkstoffs in die allgemeine Zirkulation führt nur teilweise über die Leber:
 - a) nach peroraler Applikation
 - b) nach rektaler Applikation
 - c) nach vaginaler Applikation
 - d) nach transkutaner Applikation
3. Gruppiere die folgenden verdünnten Lösungen nach der Geschwindigkeit der Penetration durch die Haut:
 - a) Ethanol in Wasser
 - b) Ethanol in Isopropylpalmitat
 - c) Octanol in Wasser
 - d) Octanol in Isopropylpalmitat
4. Steroide werden in der Hornschicht in mehr oder weniger großem Umfang angereichert. Welcher Faktor ist dafür in erster Linie maßgebend:
 - a) der Verteilungskoeffizient Lipid/Wasser
 - b) das Steroidgerüst als solches
 - c) die von gewissen Steroiden verursachte Vasokonstriktion
5. Bei optimal formulierten Druckgasaerosolen gelangen in die Lungenalveolen:
 - a) 10 bis 100% Wirkstoff
 - b) 1 bis 10% Wirkstoff
 - c) 0,1 bis 1% Wirkstoff

6. Die verschiedene Geschwindigkeit der Magenentleerung wird beeinflusst:
 - a) durch die Menge der aufgenommenen Speisen
 - b) durch die Tageszeit
 - c) durch die sezernierte Menge an Magensaft
 - d) durch die Art der Speisen
 - e) durch die HCl-Konzentration des Magensaftes
7. Nach erfolgter Magenentleerung benötigt der Nahrungsbrei bis zum Blinddarm:
 - a) 4 bis 6 h
 - b) 6 bis 8 h
 - c) 8 bis 12 h
 - d) je nach Zustand (normal, Obstipation, Diarrhoe) mehr oder weniger Zeit
8. Die Fettabsorption im Darm erfolgt normalerweise:
 - a) nur im Jejunum und Ileum
 - b) im ganzen Dünndarm (Duodenum, Jejunum, Ileum)
 - c) nur im Duodenum und Jejunum
 - d) über die ganze Darmlänge (Dünndarm und Dickdarm)
9. Die Passagezeit von unlöslichen Pellets (< 2 mm) vom Mund bis zum Coecum ist abhängig von:
 - a) der Anwesenheit von Nahrung
 - b) der Art der Nahrung
 - c) der Anwesenheit von Obstipation oder Diarrhoe

3.5 Lösungen der Übungsaufgaben

1. Verbleibende Volumina: 50%, 33,33%, 5%
 Geschwindigkeitskonstanten: 0,01/min und 0,03/min
 Zeiten für die Entleerung:

entleerte Menge	1%/min	3%/min
50%	69,3 min	23,1 min
$\frac{2}{3}$	109,9 min	36,6 min
95%	299,6 min	99,9 min

2. b) ist richtig (S.S. 35)
3. c) > b > a = d (s.S. 48)
4. b) ist richtig (s.S. 49)
5. b) ist richtig (S.S. 55)
6. d) ist richtig (s.S. 72)
7. b) ist richtig (s.S. 76)
8. c) ist richtig (s.S. 79)
9. a) ist richtig (s.S. 82 bis 84)

4. Kapitel Physiologische Transportvorgänge

H. Rettig, CIBA-GEIGY AG, Basel

Ein Wirkstoff, ausgestattet mit bestimmten Eigenschaften (Kapitel 2) und an einen bestimmten Absorptionsort gebracht (Kapitel 3), gerät bei der Absorption in physiologisch verschiedene Umgebungen und unter den Einfluß verschiedener Transportprozesse. Diese Vorgänge sollen hier aus physiologischer Sicht näher beleuchtet werden: zunächst der eigentliche Absorptionsschritt durch die typische biologische Membran und dann die Transportbewegungen, die für den Transfer und die Verteilung in verschiedene Körpergewebe und -flüssigkeiten verantwortlich sind. Schließlich werden hieraus resultierende Aspekte zur Arzneimittel-Therapie aufgezeigt.

4.1 Membranen: Struktur und Transferprozesse

Auf dem Weg vom Absorptionsort zum Rezeptor müssen die meisten Wirkstoffe mehrere Membranen durchqueren: z.B. das Gastrointestinal-Epithel, die Haut, die Membran der Erythrozyten oder die Blut-Gehirn-Schranke und die Membranen um intrazelluläre Organellen. Diese Membranen sind von unterschiedlicher Dicke und Struktur, so daß die Transferprozesse verschiedenartig und verschieden schnell sein können. Hier sollen hauptsächlich der Aufbau und die Funktion des Gastrointestinal-Epithels behandelt werden.

4.1.1 Aufbau biologischer Membranen

Auch wenn verfeinerte Untersuchungsmethoden immer weitere Unterschiede zwischen den einzelnen Membranen aufdecken und damit das Konzept der *Einheitsmembran* in Frage stellen, basieren doch alle biologischen Membranen und damit das Gastrointestinal-Epithel (= Plasmamembran) auf der Lipiddoppelschicht. Die Lipide, die knapp die Hälfte der Membranmasse ausmachen, bestehen aus Phospholipiden und Cholesterin. Die Phospholipide haben eine polare Gruppe und zwei lange hydrophobe Ketten, in wäßriger Umgebung bilden sie spontan die Doppelschicht (hydrophobe Bindungskräfte), die die Hauptstruktur einer Membran darstellt. Die Lipidmoleküle wechseln dabei ca. 10^6 mal pro Sekunde den Platz mit ihren Nachbarn. Ein Plazaaustausch mit einem Molekül in der gegenüberliegenden Schicht (*flip-flop*) ist so gut wie ausgeschlossen, er passiert nur einmal in ca. zwei Wochen. Da die langen Kohlenstoffketten biegsam sind, kann man die Doppelschicht wie eine zweidimensionale Flüssigkeit auffassen. Zu dieser flüssigkeitsähnlichen Eigenschaft trägt auch das Einbetten von Cholesterin in die Phospholipide bei, wobei der Steroidstrukturanteil des Moleküls in die Nähe der polaren Gruppen und die Kohlenstoffkette zum Inneren der Doppelschicht ausgerichtet ist.

In dieser Lipiddoppelschicht sind die Membranproteine eingelagert, die die eigentlichen