

Pharmakokinetik: Grundlagen

W. Wyskovsky

eMail: wolfgang.wyskovsky@meduniwien.ac.at

Homepage http://www.meduniwien.ac.at/user/wolfgang.wyskovsky/homepage/h_start.html

Vortrag gehalten im Herbst 1988,
'Biophysik-Seminar' Prof. W.Seiller, Uni Wien

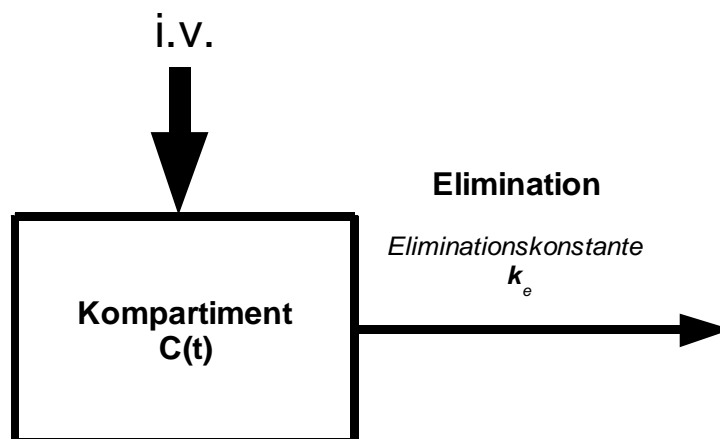
0. Einführung

Die Pharmakokinetik beschäftigt sich mit der Aufnahme, Verteilung und Elimination von Pharmaka im Organismus. Dabei geht es um die Beschreibung der zeitlichen Veränderungen von Pharmakonkonzentrationen in einzelnen, als homogen gedachten, Bereichen, den *Kompartimenten*.

In der Praxis ist es notwendig, dass am Wirkungsort eine gewisse Mindestkonzentration überschritten wird um eine erwünschte Wirkung zu erzielen. Die Pharmakokinetik als Theorie, soll Richtlinien liefern, die gewährleisten, dass diese Mindestkonzentrationen auch über längere Zeiträume gehalten werden können. Es ist aber aus rein Messtechnischen Gründen in der Regel nicht möglich, die Konzentration am Wirkungsort zu bestimmen. Man behilft sich deshalb mit Konzentrationsbestimmungen im Plasma. Dies ist dann gerechtfertigt, wenn sich ein Fließgleichgewicht einstellt, so dass es tatsächlich zu einer Proportionalität zwischen Plasma- und Wirkortkonzentration kommt.

Hier soll das Dosierungsproblem nicht behandelt werden. Es soll nur gezeigt werden, wie sich Pharmakonkonzentrationen in einfachen Fällen zeitlich verändern.

1. Ein-Kompartiment-Modell



Das einfachste Beispiel eines pharmakokinetischen Modells ist das Ein-Kompartiment-Modell: Angenommen, man hat eine Substanz, die sich nur im Plasma verteilt (Beispiel: Heparin) und verabreicht eine i.v.-Injektion, so wird die Substanz in einem Zeitraum von 0.5-1 min im gesamten Blut verteilt und dann mit einer konzentrationsabhängigen Geschwindigkeit eliminiert. Qualitativ kann man bereits sagen, dass die Geschwindigkeit, die von der Konzentration abhängt, am Anfang hoch ist und mit zunehmender Zeit immer kleiner wird, da ja auch die Konzentration abnimmt.

Mathematisch lässt sich das folgendermaßen formulieren: Die Eliminationsgeschwindigkeit ist die zeitliche Verminderung der Konzentration:

$$v_e = -\frac{dC}{dt} \quad (1)$$

und sie ist der Konzentration proportional, wobei der Proportionalitätsfaktor als *Eliminationskonstante* k_e bezeichnet wird:

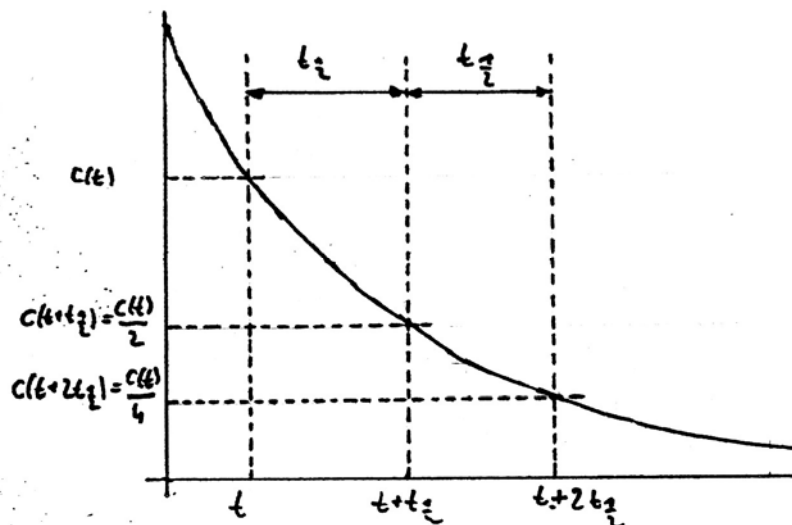
$$\frac{dC}{dt} = -k_e C \quad (2)$$

Das negative Vorzeichen wird eingeführt, weil die Konzentration mit der Zeit abnimmt.

Die Integration dieser Differentialgleichung ergibt den zeitlichen Verlauf der Konzentration:

$$C(t) = C(0)e^{-k_e t} \quad (3)$$

$C(0)$ ist die Anfangskonzentration, $C(t)$ die Konzentration zu einem späteren Zeitpunkt t . Graphisch sieht das folgendermaßen aus:



Man spricht im Falle einer linearen Konzentrationsabhängigkeit der Eliminationsgeschwindigkeit von einer Kinetik erster Ordnung. Die Funktion in (3) ist eine Exponentialfunktion und die Anfangskonzentration $C(0)$ steht mit der verabreichten Dosis D in folgendem Zusammenhang:

$$C(0) = \frac{D}{V} \quad (4)$$

V nennt man das *Verteilungsvolumen*. Es muss sich dabei nicht um ein reales Volumen handeln, sondern das Verteilungsvolumen kann größer als das tatsächliche Volumen sein (z.B. Chlorpromazin: relatives Verteilungsvolumen 20 l/kg Körpergewicht. Wegen der hohen Lipophilie kommt es zur Anreicherung im Fettgewebe und auf Grund der daher zu niedrigen Plasmakonzentration wird bei gegebener Dosis ein zu großes Volumen vorgetäuscht).

Die Eliminationskonstante hat die Dimension einer inversen Zeit:

$$k_e = \frac{1}{\tau} \quad (5)$$

In der Zeit τ fällt die Konzentration auf den e-ten Teil ab. Das Zeitintervall τ entspricht der mittleren Aufenthaltsdauer eines Moleküls im Kompartiment. Als zweite – und geläufigere – charakteristische Zeit hat man die Halbwertszeit $t_{1/2}$, die das Zeitintervall angibt, in dem die Konzentration auf die Hälfte absinkt. Zwischen $t_{1/2}$ und τ besteht der Zusammenhang

$$t_{1/2} = \tau \cdot \ln(2) \quad (6)$$

$$\ln(2) = 0,6931\dots$$

Man kann die Halbwertszeit (im Prinzip) bestimmen in dem man einen beliebigen Punkt $C(t)$ auf der C - t -Kurve aufsucht und den Punkt $C(t)/2$ bestimmt. Das Zeitintervall zwischen $C(t)$ und $C(t)/2$ ist genau $t_{1/2}$:

$$\frac{C(t)}{2} = C(t + t_{1/2}) \quad (7)$$

Eine andere (für die Praxis bessere) Möglichkeit bietet die linearisierte halblogarithmische Darstellung: logarithmiert man Gleichung (3) in einer beliebigen Basis, erhält man eine Geradenbeziehung zwischen der unabhängigen Variablen t und der abhängigen $\log(C(t))$:

$$\log(C(t)) = \log(C(0)) - k_e t \cdot \log(e) \quad (8)$$

Verwendet man dekadische Logarithmen, was den gängigen Logarithmenpapieren entspricht, gilt

$$\log(e) = 0,4343\dots \quad (9)$$

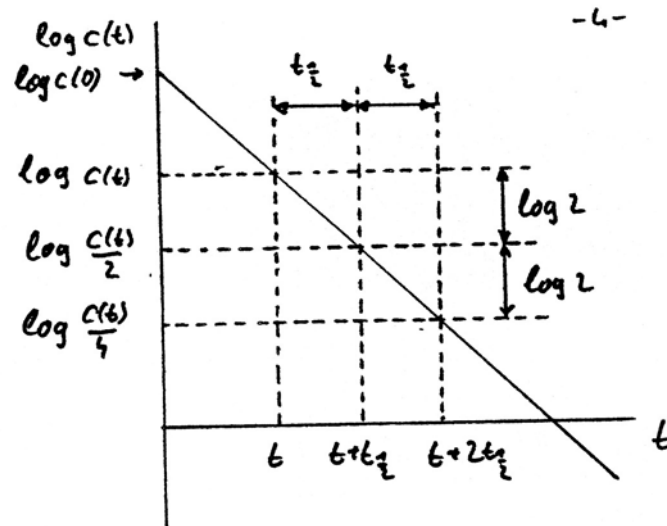
Die Steigung der wäre dann $-k_e \log(e)$ und nach (5) und (6) kann man daraus $t_{1/2}$ bestimmen. Es ist auch möglich, die Halbwertszeit direkt aus der logarithmischen Darstellung abzulesen, da

$$\log(C(t)/2) = \log(C(t)) - \log(2) \quad (10)$$

ist. Im dekadischen Logarithmensystem ist

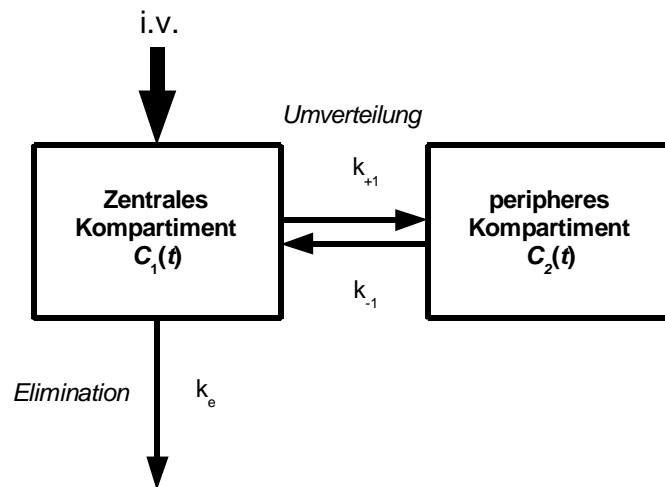
$$\log(2) = 0,3010\dots \quad (11)$$

Geht man in der halblogarithmischen Darstellung auf der Ordinate vom Wert $\log(C(t))$ um den Betrag $\log(2)$ nach unten und zieht eine horizontale Linie, so ist der Schnittpunkt mit der Messgeraden um das Intervall $t_{1/2}$ gegen den Ausgangspunkt verschoben.



Es soll noch darauf hingewiesen werden, dass es verschiedene Halbwertszeiten gibt, z.B. die *Plasmahalbwertszeit*, die angibt, wann die Pharmakonkonzentration im Plasma auf die Hälfte abgesunken ist, die *Eliminationshalbwertszeit*, die angibt wann die Hälfte der Substanz aus dem Organismus ausgeschieden wird und die Halbwertszeit der *Wirkung*, die nicht unbedingt mit der Plasma- oder Eliminationshalbwertszeit korrelieren muss (z.B. hat das Peptidhormon Calcitonin eine Plasmahalbwertszeit von 20 min, die maximale Wirkung tritt auf Grund einer Genexpression erst nach 18 Stunden auf).

2. MULTI-KOMPARTIMENT-MODELL



In der Mehrzahl der Fälle ist das geschilderte Ein-Kompartiment-Modell zu primitiv, um die Verteilung von Pharmaka im Organismus zu beschreiben. Eine bessere Beschreibung erreicht man, in dem man den Organismus in zwei Teilbereiche aufspaltet:

- 1) *das zentrale Kompartiment*: Es umfasst das Blut und die gut durchbluteten Organe (Gehirn, Leber, Niere)
- 2) *das periphere Kompartiment*: es umfasst die schlechter durchbluteten und daher für Pharmaka weniger zugänglichen Bereiche (Muskel, Fettgewebe, Haut).

Verabreicht man eine i.v.-Injektion, dann zeigt der Plasmaspiegel einen zweiphasigen Verlauf: erst kommt es zu einem schnellen Abfall, danach verlangsamt sich die Konzentrationsänderung.

Die erste Phase wird dabei der Umverteilung zwischen den Kompartimenten zugeordnet, die zweite der Elimination.

Im peripheren Kompartiment kommt es dabei zu einem Anstieg, der nach Erreichung eines Maximums zu einem Abfall und zur Entleerung führt.

Das Zeitverhalten lässt sich durch zwei gekoppelte Differentialgleichungen beschreiben, die man durch folgende Überlegungen bekommt:

Die Konzentration C_1 im zentralen Kompartiment vermindert sich proportional zur zur momentanen Konzentration durch Elimination mit der Eliminationskonstanten k_e : $-k_e C_1$.

Des weiteren ändert sich C_1 durch den Abfluss in das periphere Kompartiment, was formal ebenfalls einer Elimination entspricht: $-k_{+1} C_1$.

Umgekehrt fließt das Pharmakon aus dem peripheren in das zentrale Kompartiment zurück. Dieser Rückfluss ist proportional zur Konzentration C_2 , wird aber positiv gerechnet, da er die Konzentration im zentralen Kompartiment erhöht: $+k_{-1} C_2$.

Insgesamt ergibt sich

$$\frac{dC_1}{dt} = -(k_e + k_{+1})C_1 + k_{-1}C_2 \quad (12)$$

Im peripheren Kompartiment hat man, bis auf die Elimination, die gleiche Bilanz, nur dass die Vorzeichen umgekehrt gewählt werden müssen, da jeder Verlust des peripheren Kompartiments ein Gewinn des zentralen Kompartiments, und umgekehrt, ist:

$$\frac{dC_2}{dt} = +k_{+1}C_1 - k_{-1}C_2 \quad (13)$$

Auflösen lässt sich dieses Differentialgleichungssystem, in dem man für C_1 und C_2 den Ansatz

$$C_1 = A_1 e^{-k_a t} + B_1 e^{-k_b t} \quad (14)$$

$$C_2 = A_2 e^{-k_a t} + B_2 e^{-k_b t} \quad (15)$$

macht. In (12) und (13) einsetzen, die beiden Koeffizienten A_i und B_i und die beiden Geschwindigkeitskonstanten k_i mit Hilfe der Anfangsbedingungen

$$C_1(0) = \frac{D}{V} \quad (16)$$

$$C_2 = 0 \quad (17)$$

bestimmt. D ist die injizierte Dosis und V_1 ist das Volumen des zentralen Kompartiments.

Für die beiden, die Elimination bestimmenden Konstanten k_i , ergibt sich

$$k_\alpha = \frac{1}{2} \left[S + \sqrt{S^2 - Q} \right] \quad (18)$$

$$k_\beta = \frac{1}{2} \left[S - \sqrt{S^2 - Q} \right] \quad (19)$$

mit den Hilfsgrößen

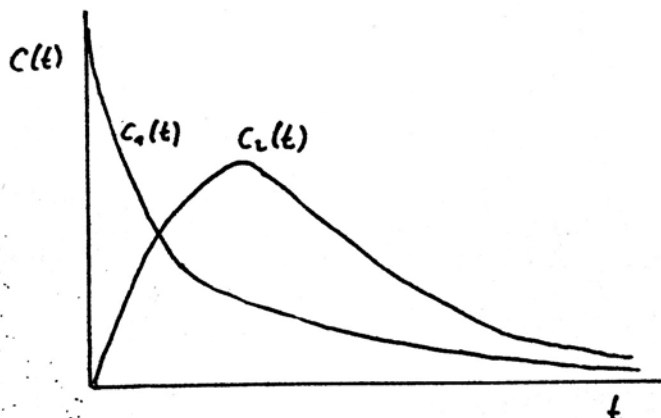
$$S = k_e + k_{+1} + k_{-1} \quad (20)$$

$$Q = 4k_e k_{+1} \quad (21)$$

Die beiden, die Elimination bestimmenden Konstanten, sind also eine komplizierte Funktion der wahren Geschwindigkeitskonstanten. Die zugehörigen Halbwertszeiten erhält man wie im Ein-Kompartiment-Modell mit den Gleichungen (5) und (6).

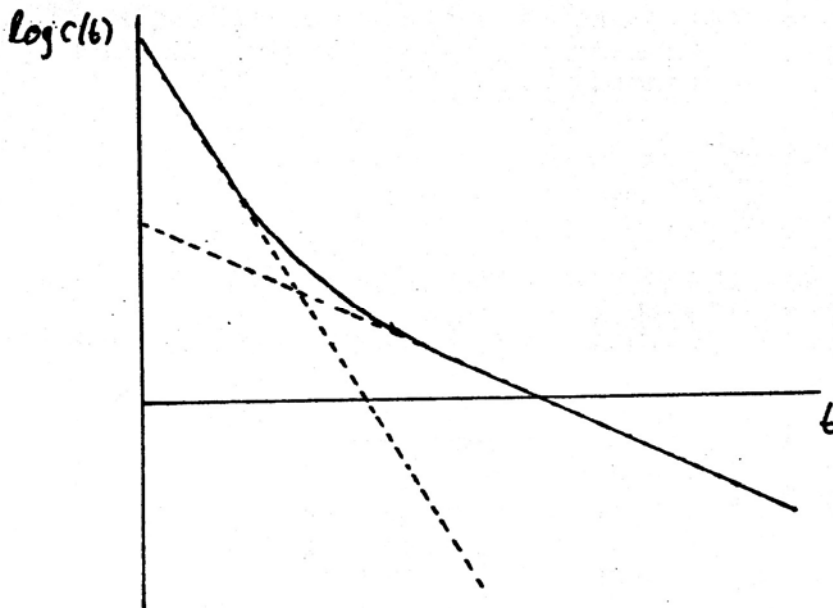
k_α gehört zur schnell abfallenden Phase und bestimmt die Geschwindigkeit der Umverteilung zwischen zentralem und peripheren Kompartiment. k_β gehört zur langsamen Phase, und wird als *terminale Eliminationskonstante* bezeichnet, da sie für den 'Schwanz' der C/t -Kurve verantwortlich ist.

Qualitativ sieht der Konzentrationsverlauf so aus:



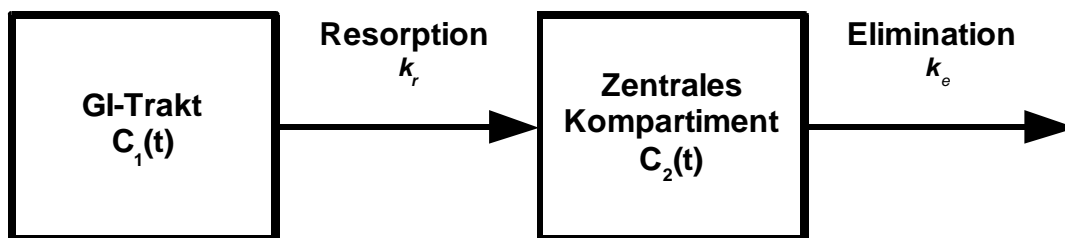
Oft ist der zweiphasige Verlauf in der halblogarithmischen Darstellung besser erkennbar: Wenn

sich die beiden Halbwertszeiten genügend stark unterscheiden und der zur langsameren Phase gehörige Koeffizient B_1 genügend klein gegen A_1 ist, dann geht die Kurve in eine Überlagerung zweier Geraden über. Ist B_1 mit A_1 vergleichbar, verläuft zwar die zweite Phase linear, aber die erste bleibt nichtlinear.



3. BATEMAN-Modell

Ein anderes Beispiel für ein zwei-Kompartiment-System dient zur Beschreibung der oralen Aufnahme eines Pharmakons. Die Gesamtdosis des Pharmakons befindet sich zur Zeit $t=0$ im Gastrointestinalen Trakt und wird von dort ins zentrale Kompartiment resorbiert und von dort aus Elimination.



Man kann hier ähnlich vorgehen wie im vorigen Fall. Man hat eine Resorptionskonstante k_r , die die Aufnahme aus dem Gastrointestinaltrakt beschreibt und eine Eliminationskonstanten k_e für die Ausscheidung.

$$\frac{dC_1}{dt} = -k_r C_1 \quad (22)$$

$$\frac{dC_2}{dt} = +k_r C_1 - k_e C_2 \quad (23)$$

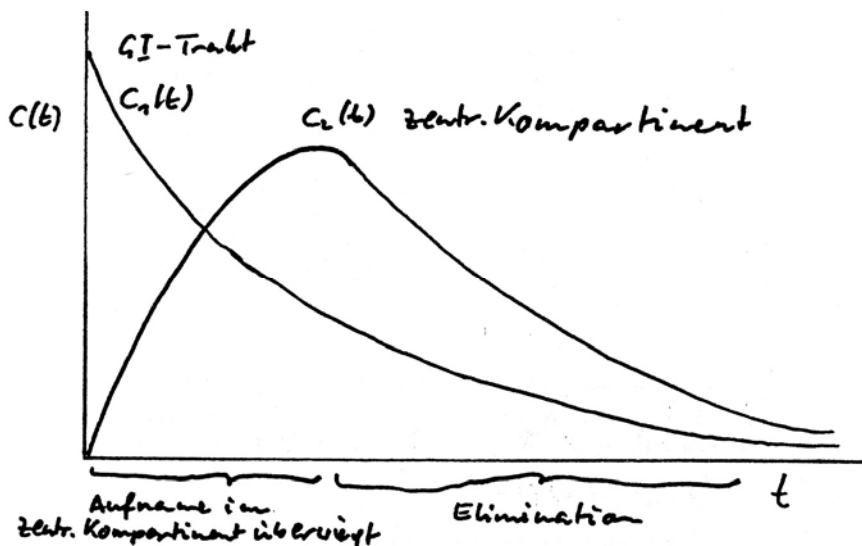
Die Lösung von (22) stimmt formal mit der Lösung für das Ein-Kompartiment-System überein:

$$C_1(t) = C_1(0)e^{-k_r t} \quad (24)$$

und (23) gibt die *Bateman*-Funktion:

$$C_2(t) = C_1(0) \frac{k_r}{k_r - k_e} \left(e^{-k_e t} - e^{-k_r t} \right) \quad (25)$$

Im GI-Trakt sinkt die Konzentration monoexponentiell, während im zentralen Kompartiment die Konzentration auf ein Maximum ansteigt und dann wieder absinkt.



4. Pharmakokinetik nullter Ordnung

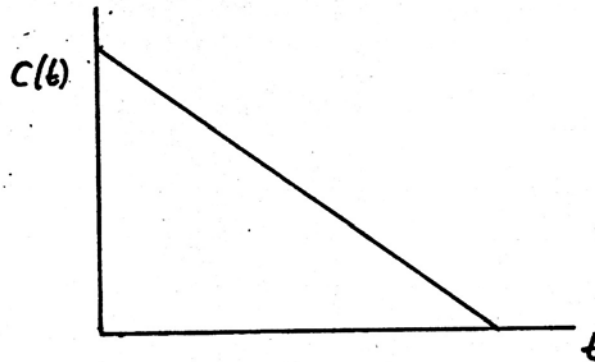
Von einer Kinetik nullter Ordnung spricht man, wenn die Eliminationsgeschwindigkeit von der Konzentration des Pharmakons unabhängig ist:

$$\frac{dC}{dt} = -v_e = \text{const} \quad (26)$$

Integriert man diese Differentialgleichung, so ergibt sich

$$C(t) = C(0) - v_e t \quad (27)$$

Die Konzentration fällt linear mit der Zeit ab.



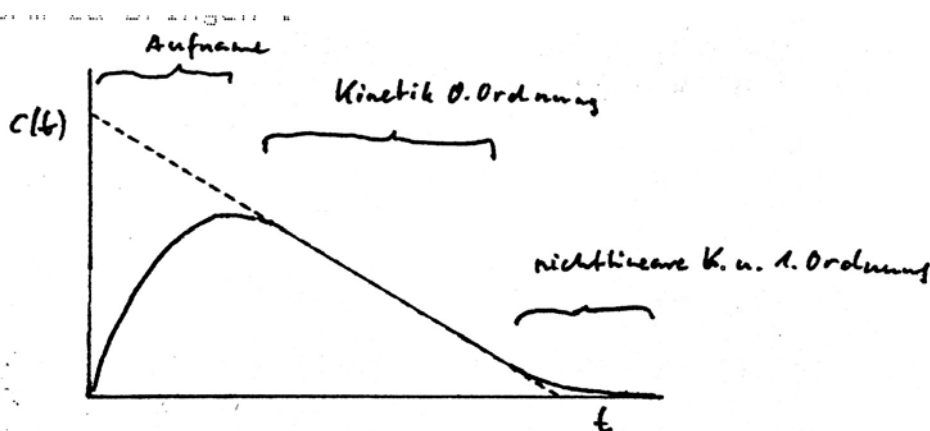
Ein Beispiel für eine pharmakologisch wirksame Substanz mit Eliminationskinetik nullter Ordnung ist der Ethylalkohol.

Die Tatsache, dass Alkohol nach einer Kinetik nullter Ordnung eliminiert wird hat auch gerichtsmedizinische Bedeutung: Bestimmt man den Blutalkoholspiegel zur Zeit t , ist durch Umkehrung der Beziehung (279) die anfängliche Konzentration bestimmbar:

$$C(0) = C(t) + v_e t \quad (28)$$

Die Gleichung ist aber mit Vorsicht zu handhaben, da die Aufnahme ja nicht i.v. erfolgt, sondern über den Gastrointestinaltrakt und daher der maximale Blutspiegel nicht zur Zeit $t=0$, sondern je nach Menge und Art des Getränks, nach ein bis zwei Stunden erreicht wird.

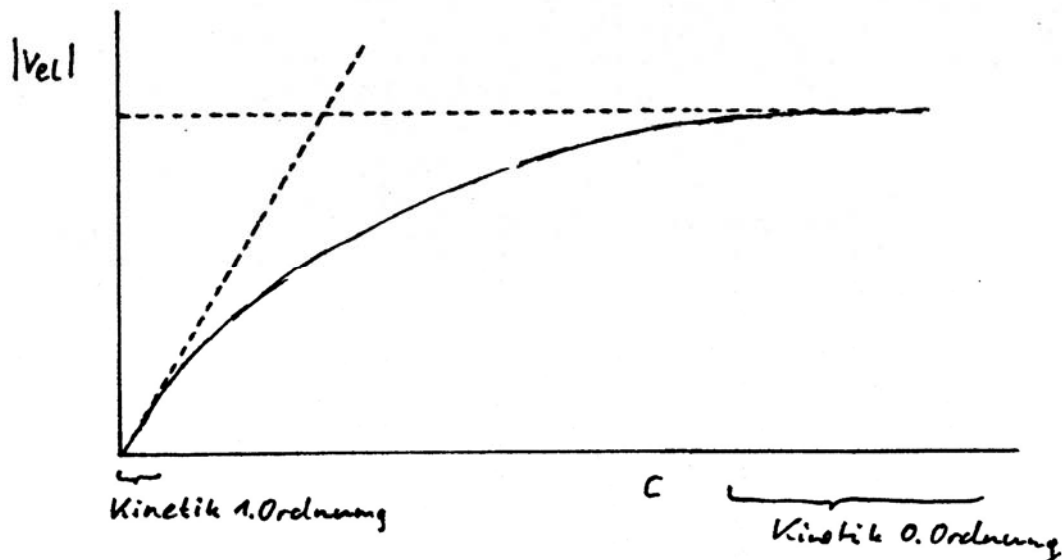
Ist die Konzentration genügend stark abgefallen, lässt sich die Elimination nicht mehr durch eine Kinetik nullter Ordnung beschreiben und für sehr kleine Konzentrationen erhält man eine Kinetik erster Ordnung. Der Grund für das absonderliche Verhalten des Ethanol ist die limitierte Eliminationskapazität. Da die Aktivität der vorhandenen Alkoholdehydrogenase reicht nicht aus um den Alkohol schnell in eine metabolisierbare Form zu bringen.



Ein Beispiel für eine *Invasionskinetik* nullter Ordnung wäre die Dauerinfusion. In diesem Fall ist die in der Zeit aufgenommene Substanzmenge über die Infusionsgeschwindigkeit einstellbar.

5. Nichtlineare Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik nullter und erster Ordnung sind nur Grenzfälle einer allgemeinen Konzentrationsabhängigkeit der Eliminationsgeschwindigkeit. Misst man die Eliminationsgeschwindigkeit in Abhängigkeit von der Konzentration, dann zeigt sich, dass sie anfangs linear mit der Konzentration ansteigt, schließlich abflacht und bei hoher Konzentration konstant wird, der Prozess ist also sättigbar.



Der allgemeine Fall der nichtlinearen Kinetik ist nicht in geschlossener mathematischer Form darstellbar, doch kann man eine modellabhängige Näherung angeben, die für viele Zwecke ausreicht.

Unser Modell soll die Elimination eines Pharmakons durch ein Enzym beschreiben: Das Pharmakon sei Substrat **S** eines Enzyms **E**, mit dem es einen so genannten *Michaelis-Komplex* **M** bildet. Der Komplex kann entweder reversibel in seine Ausgangsprodukte zerfallen oder das Substrat in das Produkt **P** umwandeln und dabei das Enzym wieder freisetzen (*Michaelis-Menten-Kinetik*):



Die Bindung des Substrates lässt sich mit Hilfe des Massenwirkungsgesetzes darstellen (Ausdrücke in eckigen Klammern sind Konzentrationen):

$$K = \frac{[E][S]}{[M]} \quad (29)$$

Diese Beziehung ist in unserem Fall nicht exakt gültig, da das Massenwirkungsgesetz nur im Gleichgewicht gilt, auf Grund des irreversiblen Übergangs $\mathbf{M \rightarrow E + P}$ aber keine Gleichgewichtseinstellung möglich ist. *K* heißt in unserem Fall *Michaelis-Konstante*.

Da die Gesamtmenge des $[E_0]$ Enzyms wegen der Massenerhaltung konstant bleibt

$$[E_0] = [E] + [M] \quad (30)$$

lässt sich $[E]$ aus (29) eliminieren und $[M]$ bestimmen:

$$[M] = \frac{K[E_0][S]}{K + [S]} \quad (31)$$

Dies ist deshalb notwendig, weil die in der Zeiteinheit entstehende Produktmenge von der Menge des Ausgangskomplexes abhängt (Kinetik erster Ordnung!). Die Bildungsgeschwindigkeit des Produkts ist somit bis auf eine Proportionalitätskonstante k gleich der Konzentration des Michaelis-Komplexes:

$$\frac{d[P]}{dt} = k[M] = \frac{kK[E_0][S]}{K + [S]} \quad (32)$$

Da auch für die Summe von Substrat, substrathaltigem Michaelis-Komplex und Produkt die Gesamtmasse erhalten bleibt

$$[S] + [M] + [P] = \text{const} \quad (33)$$

und die verwendete Näherung nur so lange gültig ist, als die Konzentration des Michaelis-Komplexes stationär ist ($d[M]/dt=0$), gilt die rechte Seite von (32) mit negativem Vorzeichen wegen der Substanzabnahme auch für das Substrat, also des zu eliminierenden Pharmakons.

Kehrt man zu der oben gebrauchten Bezeichnungsweise – pharmakologischen Terminologie – zurück, lässt sich das Modell zur Beschreibung der Elimination aus einem Einkompartiment-System verwenden: Fasst man die unbekanntenen Größen k und $[E_0]$ zu einer Konstanten V_{\max} zusammen und schreibt für die Pharmakonkonzentration wiederum C , dann ist die eliminationsgeschwindigkeit duech

$$\frac{dC}{dt} = -\frac{V_{\max} C}{K + C} \quad (34)$$

gegeben.

Die Integration dieser Gleichung gibt einen unschönen Ausdruck, der nicht nach $C(t)$ auflösbar ist:

$$K(\ln(C(t)) - \ln(C(0))) + C(t) - C(0) + V_{\max} t = 0 \quad (35)$$

Für zwei Spezialfälle lassen sich trotzdem geschlossene Lösungen angeben:

- 1) Falls die Konzentration viel Größer als die Michaelis-Konstante ist ($C \gg K$), lässt sich K im Nenner von (34) vernachlässigen, C im Zähler und Nenner kürzen sich, und es bleibt die Gleichung für eine Kinetik nullter Ordnung:

$$\frac{dC}{dt} = -V_{\max} \quad (36)$$

Man sieht also, dass bei hohen Konzentrationen die Eliminationsgeschwindigkeit von der Konzentration unabhängig wird. Vernachlässigt man in (35) das Glied mit K , erhält man die übliche lineare Zeitabhängigkeit der Pharmakon-Konzentration.

2) Ist die Konzentration viel kleiner als die Michaelis-konstante ($C \ll K$), dann kann im Nenner von (34) C gegen K vernachlässigt werden und man erhält die Gleichung für eine Kinetik erster Ordnung:

$$\frac{dC}{dt} = -\frac{V_{\max}}{K} C \quad (37)$$

Vergleich (2) zeigt, dass für die Eliminationskonstante

$$k_e = \frac{V_{\max}}{K} \quad (38)$$

gilt. Aus (35) wird bei Vernachlässigung von $C(t)-C(0)$ die logarithmierte Form von Gleichung (3).

Da K als Vergleichsgröße für die Konzentration verwendet wird, liegt die Annahme nahe, es handle sich dabei um eine charakteristische Konzentration des Systems. Das ist auch tatsächlich der Fall, setzt man in (34) $C = K$, erhält man die halbmaximale Eliminationsgeschwindigkeit $v = V_{\max}/2$.

Zusammengefasst kann man sagen, dass nichtlineare Kinetiken in der Regel sättigbar sind und daher bei hohen Konzentrationen in der Zeiteinheit nur eine konstante Menge an Pharmakonmolekülen eliminiert werden können, während bei niedrigen Konzentrationen jedes Pharmakonmolekül ein Enzymmolekül findet und daher die in der Zeit eliminierte Menge proportional zur Konzentration ist.

Der oben beschriebene Modellprozess lässt sich auch auf Transportenzyme übertragen, die das Pharmakon nicht metabolisieren, sondern durch die Membran ausschleusen.

Problematisch wird die Anwendung auf Multi-Kompartiment-Systeme. Man kann zwar Differentialgleichungssysteme für die Änderungen der Konzentrationen in jedem Kompartiment angeben, aber es lassen sich keine geschlossenen Formeln für die Lösung angeben.

Als das klassische Beispiel einer nichtlinearen Kinetik gilt die Heparin-Elimination. Die Eliminations-Halbwertszeit steigt mit der verabreichten Dosis:

D (USP- Einheiten)	$t_{1/2}$ (min)
7000	60
14000	100
28000	120

Auch Pharmaka wie Salicylat zeigen eine nichtlineare Kinetik: Für Dosen unter 3 g beträgt die Halbwertszeit 2-3 Stunden, darüber kann sie auf 15-30 Stunden ansteigen. Einer der Gründe ist, dass in der Leber keine ausreichende Glucuronsäuremenge zur Konjugation zur Verfügung steht.

Desgleichen zeigen z.B. Phenytoin, Desipramin, Difunisal, Fluoruracil, Ibuprophen, Prednisolon und Probenicid in therapeutischen Dosen nichtlineares Verhalten. Dies hat in so ferne Bedeutung, als es daher bei höheren Dosen zu einer schnelleren Kumulation kommt, als man es nach den, an niedrigen Dosen bestimmten Halbwertszeiten erwarten würde.