

## Referate aus Zeitschriften

## Pharmakokinetik

## Ferrokinesics After High-dose Methotrexate Therapy

A. Schalhorn, H. Sauer, W. Wilmanns und G. Stupp-Poutot

Medizinische Klinik III, Klinikum Großhadern, Ludwig-Maximilians-Universität München

Department für Klinische Hämatologie, Institut für Hämatologie der Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung mbH, München

Klin. Wochenschrift 59, 1109–1113 (1981)

Wie kinetische Studien an Knochemarkzellen gezeigt haben, scheint bei Patienten unter und nach einer hochdosierten Methotrexatbehandlung (HDMTX) die Erythropoese mehr betroffen als die Granulozytopoese. Wegen der langen Lebensdauer der Erythrozyten können aber kurze Perioden der Hypoplasie und Aplasie der Erythropoese durch Zählung der Erythrozytenzahl und Bestimmung des Hämoglobins nur schwer erkannt werden. Daher wurden von den Verfassern ferrokinesische Untersuchungen durchgeführt um die Frage zu beantworten, bei welcher MTX-Serumkonzentration die Erythropoese wieder normalisiert wird.

Die ferrokinesischen Untersuchungen wurden bei 11 Patienten mit verschiedenen Tumor-Erkrankungen vorgenommen.  $^{59}\text{Fe}$  Eisen-III-zitrat wurde bei Methotrexal-Serumkonzentrationen zwischen  $2,7 \times 10^{-7}$  und  $1,3 \times 10^{-8}$  M injiziert. Bei Methotrexalspiegeln von  $4,2 \times 10^{-8}$  M und mehr war die Plasma-Eisen-Clearance in allen Fällen verlangsamt. Die  $^{59}\text{Fe}$ -Utilisation als Maß der effektiven Erythropoese war bei MTX-Spiegeln über  $5 \times 10^{-8}$  M in allen Fällen ebenfalls pathologisch herabgesetzt. Der Plasma-Eisenumsatz war bei 5 von 6 Patienten mit MTX-Spiegeln von  $3,1 - 8,9 \times 10^{-8}$  M zum Zeitpunkt der Eiseninjektion vermindert.

Aus den Ergebnissen kann geschlossen werden, daß erst bei MTX-Spiegeln unter  $5 \times 10^{-8}$  M die Erythropoese wieder normale Ausmaße annimmt. Vergleichsweise wird die Granulozytopoese durch MTX weniger gestört. Dies wird durch Studien anderer Untersucher nachgewiesen, die in der Arbeit zitiert werden. Es konnte nachgewiesen werden, daß im Falle einer normalen MTX-Clearance die applizierten CF-Dosen ausreichend sind um den DNS-Stoffwechsel wiederherzustellen, wenn die MTX-Konzentration des Serums unter  $10^{-7}$  M liegt. Die Ursache liegt wahrscheinlich in einer stärkeren Anreicherung des MTX in Erythroblasten und Normoblasten. Es ist nach Ansicht der Verfasser nicht empfehlenswert, die CF-Dosis zu steigern um einen protektiven Effekt auf die Erythropoese auszuüben, da das durch eine Anämie bedingte Risiko geringer ist als dasjenige eines Tumorrezidivs.

## Disposition of Oxazepam in Relation to Age, Sex and Cigarette Smoking

H. R. Ochs, D. J. Greenblatt und H. Otten

Medizinische Universitätsklinik Bonn-Venusberg und Division of Clinical Pharmacology, Departments of Psychiatry and Medicine and New England Medical Center Hospital, Boston, MA, USA

Klin. Wochenschr. 59, 899–903 (1981)

Oxazepam ist ein 3-hydroxy-1,4-benzodiazepin-Derivat, das in der Klinik als Sedativum und Antidepressivum verwendet wird. Es ist bekannt, daß die metabolische Clearance der Benzodiazepine, die über oxydative Stoffwechselwege abgebaut werden, einen altersabhängigen Abfall zeigt. Vorliegende Studie wurde durchgeführt, um

den Einfluß des Alters und des Geschlechts auf den Oxazepam-Stoffwechsel zu prüfen.

Bei 31 Versuchspersonen (22 männliche und 9 weibliche) wurde die Kinetik des Oxazepam nach einer einmaligen oralen Gabe gaschromatographisch bestimmt. Das mittlere Alter der beiden Versuchsgruppen lag bei 51 bzw. 44 Jahren (22–86 Jahre).

Es fanden sich folgende kinetische Daten:

Männer:

Eliminationshalbwertszeit 7,5 Std. (3,2–19,8 Std.),

Verteilungsvolumen 0,96 (0,44–2,91) l/kg,

Clearance 1,48 (0,62–3,00) ml/min/kg,

Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration 2,2 Std. (0,75–

6,0 Std.) nach Tabletteneinnahme,

maximale Plasmakonzentration 647 (242–1159) ng/ml.

Frauen:

Eliminationshalbwertszeit 8,5 Std. (3,4–12,4 Std.),

Verteilungsvolumen 1,17 (0,60–3,12) l/kg,

Clearance 1,70 (0,56–3,73) ml/min/kg,

Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration 1,7 Std. (0,75–

3,0 Std.) nach Tabletteneinnahme,

maximale Plasmakonzentration 653 (447–854) ng/ml.

Statistisch signifikante geschlechtsbedingte Unterschiede der Kinetik ließen sich ebenso wie Korrelationen zwischen den kinetischen Variablen und dem Probandenalter nicht nachweisen. Dagegen war die Clearance für Oxazepam bei Rauchern mit 1,98 ml/min/kg deutlich höher als bei Nichtrauchern (1,23 ml/min/kg) ( $p < 0,01$ ).

Die Ergebnisse lassen vermuten, daß die enzyminduzierenden Effekte des Zigarettenrauchens die Biotransformation von Oxazepam stimulieren. Dementsprechend konnte bei Rauchern in epidemiologischen Studien eine herabgesetzte Ansprechbarkeit auf Benzodiazepine nachgewiesen werden.

## Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Intravenous Digoxin and Digitoxin

H. R. Ochs, E. Grube, D. J. Greenblatt, R. Arendt und G. Bodem

Medizinische Klinik Bonn-Venusberg, Deutschland und The Division of Clinical Pharmacology, Departments of Psychiatry and Medicine, Tufts University School of Medicine and New England Medical Center Boston, MA, USA

Klin. Wochenschrift 59, 889–897 (1981)

Einzeldosen von Herzglykosiden steigern die Kontraktionsfähigkeit des Myokards sowohl beim gesunden als auch beim insuffizienten Herzen. Leider ist über den zeitlichen Verlauf dieser Wirkungen und ihre Relation zur Plasmakonzentration der Glykoside nur wenig bekannt. Ziel der vorliegenden Studie war es, Verlaufsstudien der Plasmaglykosidspiegel gleichzeitig mit der Untersuchung der Kontraktilität des Myokards durchzuführen.

Gesunde Versuchspersonen erhielten eine einmalige Gabe von 1,0 mg Digoxin oder Digitoxin i.v. Die Kinetik der Glykoside wurde mit Hilfe der Plasma-Konzentrationszeitkurve bei Digoxin über 24 Stunden, bei Digitoxin über 14 Tage untersucht. Jeweils parallel zur Blutentnahme wurden Echocardiogramm, EKG und Blutdruckmessung vorgenommen. Mit Hilfe der im Echocardiogramm gewonnenen Daten wurden die zirkumferentielle Faserverkürzungszeit und die Ejektionsfraktion (mVcf und EF) als Maß der Inotropie berechnet.

Es kam zu einem verzögerten Einsetzen der glycosidinduzierten Kontraktilitätssteigerung des Herzmuskels sowohl unter Digoxin wie

unter Digitoxin. Die Steigerung der Kontraktilität war maximal 4–8 Stunden nach der Gabe der Glykoside. Zu dieser Zeit waren aber die Plasmaspiegel von Digoxin und Digitoxin wieder beträchtlich abgesunken. Dies spricht dafür, daß die Verteilung der Glykoside aus dem Plasma zu den Orten der pharmakologischen Aktivität relativ langsam erfolgt. Trotzdem korrelierten die Änderungen von mVcI und EF signifikant mit den Plasma-Digoxinkonzentrationen. Dies wird so erklärt, daß die Gewebsspiegel der Glykoside denen des Plasmas proportional sind, wenn einmal ein Gleichgewicht der Verteilung erreicht ist.

## Zur Pharmakokinetik von Spironolacton im Alter

U. Abshagen, D. Platt und H. J. Horn

Abteilung für Klinische Pharmakologie der Medizinischen Forschung, Boehringer Mannheim  
Institut für Gerontologie der Universität Erlangen-Nürnberg und II. Medizinische Klinik, Klinikum Nürnberg  
*Klinische Wochenschrift* 59, 909–910 (1981)

Für einige Pharmaka liegen bereits Hinweise vor, nach denen sich die Kinetik von Arzneimitteln im hohen Lebensalter ändert. Trotzdem gibt es für die meisten Medikamente, die besonders bei älteren Patienten verwendet werden, keine pharmakokinetischen Daten. Dies gilt auch für den Aldosteronantagonisten Spironolacton. Das Medikament wird im Organismus intensiv verstoffwechselt. Einer der Hauptmetaboliten mit antimineraleocorticoider Wirkung ist das Canrenon. Ziel der Studie war, die Pharmakokinetik des Canrenon nach oralen Gaben von Spironolacton zu untersuchen.

Die Studie wurde an 10 alten (im Mittel 77,2 Jahre) Patientinnen und 10 jungen (im Mittel 20,1 Jahre) Probandinnen durchgeführt. Diese erhielten mehrfach täglich orale Gaben von 100 mg Spironolacton. Die Bestimmung des Canrenon erfolgte mit einer spezifischen Methode der Hochdruckflüssigkeitschromatographie und einer weniger spezifischen fluorimetrischen Methode. Letztere erfaßt neben Canrenon noch weitere fluorogene Metabolite des Spironolacton. Es zeigte sich, daß maximale und mittlere Serumkonzentrationen von Canrenon bei den älteren Patientinnen etwa doppelt so hoch lagen wie bei den jungen Probandinnen. Eine hinreichend exakte Eliminationszeit war nicht bei allen Personen innerhalb des Beobachtungszeitraums möglich. Eine Abschätzung ergab bei den alten Patientinnen einen Mittelwert von 35 Std., bei den jungen Probandinnen einen von 17,3 ± 1,3 Std.

Das Verhältnis der mit der HPLC gemessenen Serumkonzentrationen und der simultan mit der fluorimetrischen Methode gemessenen Werte lag bei den alten Patientinnen im Mittel niedriger als bei den jungen Probandinnen (Differenz 11%, p 0,1). Dies bedeutet, daß bei den alten Patientinnen der Anteil von fluorogenen Metaboliten gegenüber dem Canrenon vermehrt ist. Es kommt also im Alter nicht nur zu einer verlangsamen Elimination, sondern darüber hinaus auch zu Verschiebungen in den Bildungs- und Eliminationsgeschwindigkeiten der einzelnen Metabolite.

## A New High Performance Liquid Chromatography (HPLC) Method for the Quantitation of Strychnine in Urine and Tissue Extracts

Th. Egloff, A. Niederwieser, A. Otten, B. Steinmann, W. Steiner und R. Gitzelmann

Divisions of Metabolism and Clinical Chemistry, Department of Pediatrics, Universität Zürich, Schweiz

*J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 20, 203–206 (1982)

Strychnin ist als spinale Analeptikum seit langem bekannt. In der pädiatrischen Abteilung werden seit einigen Jahren Kinder mit nichtketotischer Hyperglycinämie und anderen Entwicklungsstörungen mit pharmakologischen Dosen Strychnin behandelt. Daraus ergibt sich die Forderung der Bestimmung von Strychnin in Urin und anderen biologischen Flüssigkeiten.

Verschiedene bekannte Techniken wie Kolorimetrie, Doppelsotopenmethoden, Messung der Absorption bei zwei Wellenlängen, GLC-Trennung und bekannte HPLC-Verfahren erwiesen sich als ungeeignet. Die Autoren haben daher eine eigene HPLC-Methode entwickelt. Diese verwendet polare stationäre und mobile Phasen, sowie Brucin als internen Standard. Die mobile Phase war Methanol-Wasser (330 g/kg)-Ammoniak (Volumina 85 ml + 14,2 ml + 0,8 ml). Die Säulen wurden mit LiChrosorb Si-60 als stationäre Phase gepackt. Die Extraktion wurde mit der Extrakt-Technik durchgeführt. Die Elution wurde bei 254 nm mit einer Detektor-Empfindlichkeit von 0,005 Absorptionseinheiten und einer Rekorder-Empfindlichkeit von 5 mV verfolgt. Die Konzentration von Strychnin in der Probe wurde nach der Formel berechnet:

$$C \text{ Strychnin} = R \cdot F \cdot C \text{ Brucin} \cdot H_2O$$

Hierbei war R die Peakhöhen-Relation Strychnin/Brucin bei 254 nm. F wurde vorher mit Hilfe von Standards ermittelt:

$$F = \frac{1}{R} \cdot \frac{C_{\text{Strychnin}}}{C_{\text{Brucin}} \cdot H_2O}$$

Die Wiederfindung für Strychninbitrat-Konzentrationen im Harn von 21, 126 und 760 µg/l betrug 92,1 ± 8,7, 98,1 ± 2,7 und 102,5 ± 2,7%.

Die Methode wurde bei einem Kind angewendet, das an einer nichtketotischen Hyperglycinämie erkrankt war und mit einer täglichen Dosis von oral applizierten Strychnin behandelt wurde. Während der Beobachtungszeit von 3 Jahren schied das Kind 1–13,5% des nicht metabolisierten Strychnin aus.

## Onkologie

### Fluoreszenzmikroskopischer Nachweis von Östrogen- und Gestagenrezeptoren im Mammakarzinom

B. Högel, J. Jawny und W. Eirmann

Frauenklinik der Universität München im Klinikum Großhadern und Institut für Pathologie am Städtischen Krankenhaus München-Schwabing

*TumorDiagnostik & Therapie*, Jhrg. 3, 1 6–8 (1982)

Für die Bestimmung der Östrogen- und Progesteron-Rezeptoren im Mammakarzinom gibt es zwei Prinzipien der Bestimmung: die biochemischen Untersuchungsmethoden und die fluoreszenzmikroskopischen Nachweismethoden. Unter den biochemischen Methoden wird im wesentlichen die DCC-Methode (dextran coated charcoal method) und die Dichtegradientenzentrifugation durchgeführt. Beide Methoden sind technisch aufwendig und erfordern eine spezielle Ausstattung des Laboratoriums. Die Einführung von mit fluoreszierenden Substanzen konjugierten Steroidhormonen ermöglicht eine Rezeptoranalyse mit relativ einfachen Mitteln. In vorliegenden Untersuchungen wurden die beiden methodischen Prinzipien verglichen, um die Praktikabilität und Zuverlässigkeit der Fluoreszenzmikroskopie zu prüfen.

Die biochemische Analyse erfolgte mit dem DCC-Assay. Tumorproben mit einem Rezeptorgehalt von > 10 fmol/mg zytosolisches Protein wurden als positive gewertet. Bis zur Fluoreszenzuntersuchung wurden die Gewebeproben bei –70 Grad im Tiefkühlschrank gelagert, wenn die Bestimmung nicht noch am Tag der Gewebentnahme erfolgen konnte.

Für die Fluoreszenzmikroskopie wurden mit dem Kryostat gefertigte Schnitte auf unbeschichtete Objektträger aufgezogen, getrocknet und kurz mit einer Albuminlösung aus Rinderserum benetzt. Im Anschluß daran wurde markiertes Steroid auf den Objektträger gegeben und 2 Stunden in einer feuchten Kammer inkubiert (17β-Östradiol-6-carboxymethylloxim-Rinderserumalbumin-Fluorescein-isothiocyanat bzw. 11α-Hydroxyprogesteronhemisuccinat-Rinderserumalbumin-Tetramethylrhodaminisothiocyanat). Die fluoreszenzmikroskopische Auswertung erfolgte mit einem Leitz-Orthoplan-Mikroskop mit Auflicht bei 125facher Vergrößerung mit Ölimmerplan. Der Tumor wurde als rezeptorpositiv deklariert, wenn über 50% der Tumorzellen eine Anfärbung zeigten. Einzelheiten müssen der Originalarbeit entnommen werden.

Die Auswertung ergab Unterschiede der Ergebnisse der biochemischen Methode (BA) und der Fluoreszenzmethode (FA). Mit dem FA wurden in 9 von 51 Fällen Östrogenrezeptoren, in 18 von 51 Fällen Progesteronrezeptoren nachgewiesen.

Mit dem BA dagegen war in 27 von 51 Fällen ein Östrogenrezeptor, sowie in 25 Fällen ein Progesteronrezeptor nachweisbar. Nur im FA positiv waren 3 Proben für Östrogenrezeptoren (ER) und 8 für Progesteronrezeptoren (PR). Übereinstimmend positiv mit beiden Methoden waren nur 6 Östrogenrezeptorbestimmungen und 10 Progesteronrezeptorbestimmungen. Von insgesamt 24 negativen Proben im BA waren im FA 22 ebenfalls negativ. Nur BA positiv waren 21 Proben für ER und 15 Proben für PR.

In einem anschließenden Vergleich mit den Ergebnissen anderer Autoren versuchen die Untersucher ihre Ergebnisse zu werten. Sie stellten fest, daß andere Autoren (Lee, sowie Pertschuk et al.) auf Grund anderer Bewertungskriterien zu völlig anderen Ergebnissen kamen. Diese fanden bei 49 von 66 Proben positive ER und bei 47 von 66 Proben positive PR mit der Fluoreszenzmethode. Bei Anwendung der Auswertungskriterien der Autoren sinkt diese Zahl auf 13 ER und 10 PR. Sie folgern daraus, daß der eigene Befund, nämlich eine wesentlich höhere Zahl rezeptorpositiver Befunde mit dem BA, durch den vom Hersteller festgesetzten hohen Grenzwert für rezeptorpositive Tumoren verursacht ist. Pertschek, der wesentlich niedrigere Schwellenwerte angibt, fand im Gegensatz dazu eine gute Übereinstimmung zwischen BA und FA. Demnach scheint eines der wesentlichsten Probleme beider Methoden in der Festlegung des Grenzwerts und nicht in der unterschiedlichen Spezifität zu liegen.

### Antisera against Circulation Human Tumor-associated Antigens prepared with Sera of Xenografted Athymic Mice

H. J. Staab und F. A. Anderer

Friedrich-Miescher-Laboratorium der Max-Planck-Gesellschaft, Tübingen

TumorDiagnostik & Therapie 3, 29–32 (1982)

Im allgemeinen werden tumorassoziierte menschliche Antigene (TAA) aus Tumorgewebe präpariert. Die verschiedenen Techniken der Präparation rufen aber häufig sekundäre Veränderungen der physikalischen und chemischen Struktur hervor, die natürliche Homogenität oder Heterogenität vortäuschen. Im Falle des CEA konnte von zahlreichen Arbeitsgruppen gezeigt werden, daß Unterschiede in den physikalischen oder immunchemischen Eigenschaften nicht allein von der Art des Primärtumors abhängen, sondern auch von seiner Herkunft aus Serum oder Geweben überhaupt. Es scheint daher empfehlenswert, bei der Entwicklung von Immunoassays zur Bestimmung zirkulierender TAA Antikörper zu verwenden, die gegen zirkulierende TAA und nicht gegen extrahierte Gewebsantigene gerichtet sind. In der hier referierten Studie beschreiben die Autoren ein Verfahren zur Gewinnung solcher Antikörper aus tierischen Seren. Das Verfahren beruht darauf, daß menschliche maligne Tumoren athymischen Mäusen heterotransplantiert werden können und daß diese Heterotransplantate menschliche Enzyme, Hormone und Membrankomponenten in die Zirkulation freisetzen. Es ist daher möglich, diese Seren als Quelle menschlicher zirkulierender Gewebsantigene zu verwenden. Antikörperbildung gegen diese zirkulierenden TAA muß erfolgen, wenn diese Seren bei Mäusen immunkompetenter Stämme injiziert werden.

Um solche Antikörper herzustellen, wurden zunächst menschliche Adenokarzinomzellen SLU-1 von Lebermetastasen eines Kolonkarzinoms subkutan bei STU-nu/nu-Mäusen injiziert. Diese Zellen wuchsen zu tastbaren Tumoren mit einem Gewicht bis zu 2000 mg heran. Diese Tumoren sezernierten humanes CEA und  $\beta_2$ -m in den Kreislauf der Mäuse. Mit je 200  $\mu$ l der Seren dieser Mäuse wurden immunkompetente Mäuse immunisiert. Diese Immunisierung induzierte die Bildung von Antikörpern gegen das zirkulierende Human-CEA, aber nicht gegen humanes  $\beta_2$ M. Die Spezifität dieser AntiCEA-Antikörper war vergleichbar mit derjenigen von Anti-CEA-Seren gegen hochgereinigtes CEA von Ziegen und Kaninchen.

Das Verfahren bietet somit die Möglichkeit, Antiseren gegen zirkulierende menschliche Antigene zu erzeugen ohne die antigene Struktur durch Extraktions- und Reinigungsverfahren zu verändern.

## Bad Nauheimer Gespräche

### Drogenabhängigkeit

Aktuelle Probleme der Suchtbekämpfung im Hinblick auf die Möglichkeiten und Grenzen des niedergelassenen Arztes

1. Auflage 1980, 112 Seiten, broschiert  
Format 14,8 x 21 cm, DM 10,80 incl. MwSt.  
zzgl. Versandkosten, Verlag Kirchheim Mainz

Von den vielfältigen Aspekten der Drogenabhängigkeit wird hier ein spezieller Ansatz in der Bekämpfung dieser wohl gravierendsten Suchtkrankheit unserer Tage dargestellt.

Die Auswirkungen der Drogenabhängigkeit für die niedergelassenen Ärzte werden von Wissenschaftlern und erfahrenen Praktikern analysiert und Lösungswege aufgezeigt; auch für Sozialarbeiter bietet diese Schrift Hinweise für die praktische Arbeit.

Mit dieser Schrift soll die Bereitschaft der niedergelassenen Ärzte zur Behandlung Drogenkranker geweckt werden; sie will den Ärzten Hilfen an die Hand geben, damit diese sich im Umfeld der Drogentherapie optimal orientieren können und die medizinische Therapie durch die dringend notwendigen sozialtherapeutischen Maßnahmen ergänzt werden kann.

### § 218 StGB und seine Auslegung

1. Auflage · Dezember 1981  
144 Seiten, DM 15,- incl. MwSt.  
zzgl. Versandkosten

Auch nach Inkrafttreten des neuen Strafrechtsänderungsgesetzes von 1976 bleibt die moralische Dimension des § 218 StGB gerade für die Ärzteschaft ein Problem.

Deshalb hat die Landesärztekammer Hessen es als ihre Pflicht angesehen, den Ärzten durch Diskussion der gesetzlichen Bestimmungen in der Öffentlichkeit mit Fachleuten, Juristen, Gynäkologen, Sozialarbeitern und Theologen nach Möglichkeit bei der Auslegung des § 218 StGB für den Einzelfall eine Hilfestellung an die Hand zu geben.

Lab. med. 7-8/82

Verlag Kirchheim + Co GmbH  
Postfach 25 24  
D-6500 Mainz 1

Bitte liefern Sie mir gegen Rechnung

— Exemplare „Drogenabhängigkeit“

— Exemplare „§ 218 StGB und seine Auslegung“

Datum

Stempel/Unterschrift