

Aus dem Institut für Rechtsmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand : Professor Dr. med. W. Eisenmenger

Der Einfluss des Body-Mass-Index
auf die Pharmakokinetik von Methadon

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Albert Wicht

aus

Regensburg

2009

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität

Berichterstatter: Prof. Dr. Ludwig von Meyer

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Norbert Nedopil

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 19. März 2009

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	5
1.1. Methadon	5
1.1.1. Allgemeines und Geschichtliches	5
1.1.2. Strukturformel	6
1.1.3. Metabolismus	7
1.1.4. Therapeutischer Bereich	8
1.1.5. Nebenwirkungen	8
1.2. Substitution in Deutschland	8
1.3. Voraussetzungen für die Verschreibung von Substitutionsmitteln in Deutschland	9
1.4. Schwierigkeiten bei der Dosierung	9
1.5. Hinführung zum Thema	10
2. Zielsetzung	11
3. Methoden und Material	12
3.1. Untersuchungskollektiv	12
3.2. Verwendete Reagenzien und weitere Hilfsmittel	13
3.3. Methoden	13
3.3.1. Flüssig-Flüssig Extraktion	13
3.3.2. Hochdruckflüssigkeitschromatographie – HPLC	14
3.3.3. DNA-Analyse	15

4. Ergebnisse	16
4.1. Präzision der Methode	16
4.2. Verwendbarkeit der Proben	17
4.3. Patientendaten und gemessene Werte	18
4.4. Vergleich Dosierung zu gemessener Konzentration im Blut	20
4.4.1. Frauen – Methadon	20
4.4.2. Frauen – l-Polamidon	21
4.4.3. Männer – Methadon	22
4.4.4. Männer - l-Polamidon	23
4.4.5. Dosierung Methadon zu Konzentration Frauen	24
4.4.6. Dosierung Levomethadon zu Konzentration Frauen	24
4.4.7. Dosierung Methadon zu Konzentration Männer	25
4.4.8. Dosierung Levomethadon zu Konzentration Männer	25
4.5. Body-Mass-Index (BMI)	26
4.5.1. Frauen Methadon	26
4.5.2. Frauen l-Polamidon	27
4.5.3. Männer Methadon	27
4.5.4. Männer l-Polamidon	28
4.6. DNA	29
4.7. Beigebrauch	29
5. Diskussion	30
6. Zusammenfassung	34
7. Literatur	35

1. Einleitung

1.1. Methadon

1.1.1. Allgemeines und Geschichtliches

Methadon ist ein synthetisch hergestelltes Opioid, das an spezifische μ -Rezeptoren bindet. Es wurde zunächst nur bei der Behandlung von chronischen Schmerzen eingesetzt und findet heutzutage Anwendung bei der Behandlung von Opioid-abhängigen Patienten im Rahmen einer Substitutionstherapie (Farrell et al., 1994). Gelegentlich wird Methadon auch als Droge missbraucht (Schütz 1993).

Methadon wurde in Deutschland während des 2. Weltkrieges als Morphin-Ersatz entwickelt. Seit 1947 steht es in den USA für den klinischen Gebrauch zur Verfügung. Es besitzt viele pharmakologische Eigenschaften von Morphin und ist bei parenteraler Verabreichung ein etwa gleich starkes Analgetikum. 1965 begannen Dole und Nyswander die Substitutionstherapie ehemaliger Heroinsüchtiger mit hohen Dosierungen (Sullivan et al., 1972).

Methadon verhindert bei täglicher Einnahme das Auftreten von Entzugserscheinungen und kann oral eingenommen werden, wodurch spritzenbedingte Infektionen vermieden werden können. Ein weiterer Vorteil gegenüber Heroin ist bei oraler Aufnahme das Fehlen von Rauscherlebnissen, so dass der Patient arbeitsfähig und sozial ansprechbar bleibt (Dole und Nyswander, 1965).

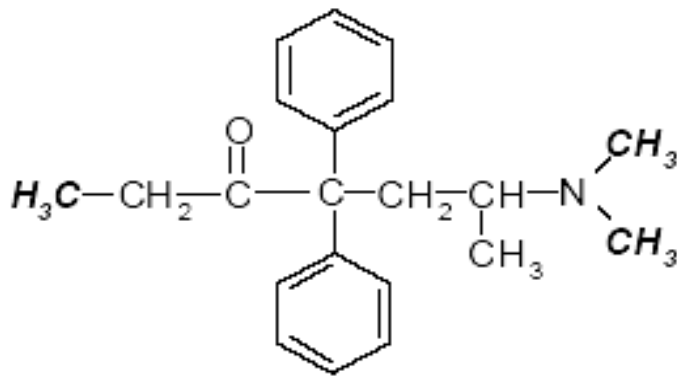
Die chemische Verbindung besitzt ein chirales Kohlenstoffatom und existiert daher in zwei optisch aktiven Formen, den sog. Enantiomeren (Schulz und Schmoldt, 1997). Diese unterscheiden sich vor allem im Hinblick auf ihre Rezeptoraffinitäten (Kintz et al. 1997, 1998). In vitro hat das linksdrehende Levo-Methadon eine zehnmal größere Affinität zum μ -Rezeptor als das rechtsdrehende Dextromethadon (Kreek et al. 1995, Kristensen et al. 1992, 1994, 1996).

Methadon zeigt eine bedeutende interindividuell verschiedene pharmakokinetische und pharmakodynamische Wirkung (Boulton et al., 2001).

Erhältlich ist Methadon in Deutschland als l-Polamidon® (100 % linksdrehendes Methadon) in Form von Tropfen, einer Injektionslösung und als Lösung zur Substitution. Desweiteren gibt es Methadon als Racemat (50 % linksdrehendes und 50 % rechtsdrehendes Methadon) unter dem Namen Methaddict® in Form von Tabletten (Gelbe Liste, 2006) und wird auch rezeptiert.

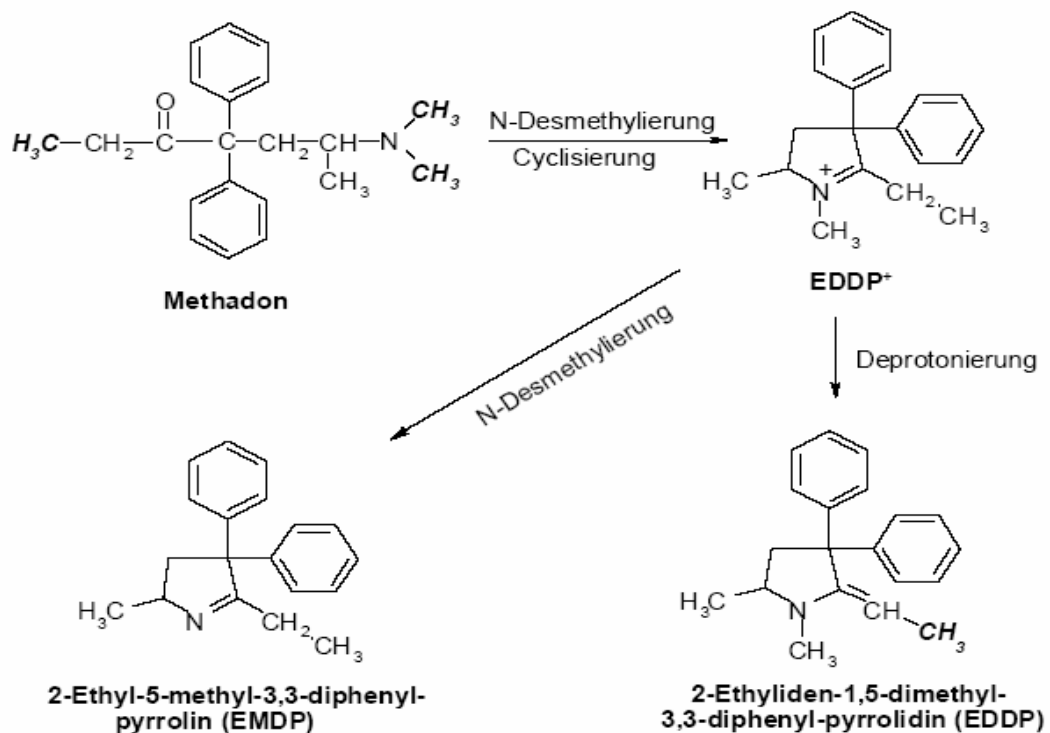
1.1.2. Strukturformel

Methadon ($C_{21}H_{17}NO$) existiert in zwei optisch aktiven Formen: das linksdrehende Levomethadon und das rechtsdrehende Dextromethadon (Kreek et al., 1995). Die Strukturformel lautet



Methadon

1.1.3. Metabolismus



Methadon wird im Blut zu 85 % an Eiweiß gebunden transportiert. In der Leber wird der größte Teil durch Demethylierung am Stickstoff sowie Ringbildung zu Pyrrolidin- und Pyrrolinderivaten abgebaut. Der Hauptmetabolit EDDP (2-Ethyliden-1,5-dimethyl-3,3-diphenyl-pyrrolidin) wird über die Niere ausgeschieden (Ferrara et al., 1994).

Die orale Bioverfügbarkeit beträgt 79 % (Pohland et al., 1971).

Bis heute wurden 7 verschiedene Enzyme aus der Cytochrom P450-Familie gefunden, die am Metabolismus von Methadon beteiligt sind, allen voran CYP3A4. Desweiteren noch beteiligt CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 und CYP2C8 (Yue, 1995; Iribarne, 1996; Schweikl, 1993; Wang, 2003; Stubbins, 1996 et Gerber, 2004).

1.1.4. Therapeutischer Bereich

Die therapeutische Konzentration von Methadon liegt bei 0,1 – 0,5 mg/l, der toxische Bereich kann aber schon bei 0,2 mg/l und der letale bei 0,4 mg/l beginnen (Schulz und Schmoldt, 1997).

Bei regelmäßiger Einnahme ist mit einer Toleranzentwicklung zu rechnen (Liu et al., 1999).

1.1.5. Nebenwirkungen

Nach Einnahme von Methadon kann es zu Sedierung, Stimmungsschwankungen, Miosis sowie zu Veränderungen der kognitiven und sensitiven Leistungsfähigkeit kommen. Bei höheren Dosen sind Übelkeit, Schwindel, Müdigkeit, gesteigertes Schlafbedürfnis, Bradykardie und Extrasystolen möglich (Wirth und Gloxhuber, 1985).

1.2. Substitution in Deutschland

Die Substitution von Drogenabhängigen mit Methadon hat in den letzten Jahren auch hierzulande zunehmend an Bedeutung gewonnen, seit sie vor mehr als 40 Jahren in den USA zum ersten Mal eingesetzt wurde. In Deutschland gibt es sie seit mehr als 15 Jahren. Die am Anfang teilweise große Skepsis gegenüber der Substitution verringerte sich mit wachsender Kenntnis und neuen Erfahrungen auf diesem Gebiet.

Hierzu haben sicherlich auch etliche Erprobungs- und Evaluationsstudien beigetragen, wie sie seit 1993 in Deutschland durchgeführt werden.

Die wesentlichen Ziele der Substitution sind, die Betroffenen aus der kriminellen Beschaffungsabhängigkeit herauszuholen, sie mit einer definierten Menge chemisch reinen Methadons zu versorgen und Infektionen (wie HIV oder Hepatitis B/C) aufgrund kontaminierter Spritzenbestecke zu minimieren.

Ein weiterer wichtiger Punkt ist die Tatsache, dass auf diese Weise der Gesundheitszustand der zumeist völlig verwahrlosten Menschen stabilisiert und verbessert werden kann.

Außerdem gelingt es in der Regel durch diese Substitutionsprogramme die Drogenabhängigen an die entsprechenden Institutionen oder einzelne Ärzte zu binden, um so eine gewisse Kontrolle über diesen Personenkreis zu erhalten.

Desweiteren kann den Betroffenen auf diesem Weg soziale Hilfe angeboten und die Vorbereitung und Motivation zu einer Entzugsbehandlung geschaffen werden (Krausz et al., 1999).

1.3. Voraussetzungen für die Verschreibung von Substitutionsmitteln in Deutschland

- Arzt mit suchttherapeutischer Qualifikation
- Einbeziehung des Patienten in psychiatrische, psychotherapeutische oder psychosoziale Maßnahmen
- Kein Anhalt für fehlende Mitarbeit an o.g. Maßnahmen, kein weiterer Medikamenten-/Rauschmittelmissbrauch
- Regelmäßige Konsultation beim Arzt
- Schriftliche Mitteilung an Bundesopiumstelle: Patientencode, Substitutionsmittel, Datum der ersten bzw. letzten Verschreibung, Name und Anschrift des Arztes (Karow et al., 2006)

1.4. Schwierigkeiten bei der Dosierung

Ein zentrales Problem bei der Substitution mit Methadon stellt die Schwierigkeit der Dosierung des Medikaments dar. Grund dafür können interindividuelle Abweichungen in der Bioverfügbarkeit von Methadon sowie der stereoselektive Metabolismus sein.

Daher wird ein gutes Monitoring gefordert (Beck et al. 1991, Eap et al. 1990, 1996, 2000, Kristensen et al. 1992, 1994, 1996).

Wechselwirkungen mit Cytochrom P450 - induzierenden Medikamenten wie beispielsweise Phenobarbital oder Rifampicin im Sinne einer Aktivitätserhöhung des metabolisierenden Enzymsystems sind ebenso ein zentraler Diskussionspunkt wie die geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Metabolisierung (de Vos et al. 1995).

Ein weiteres Problem ist, dass die erforderliche Dosis vom Ausmaß der Opiattoleranz abhängig ist. Die Dosis muss hoch genug sein, um aufgrund der Besetzung der Opiatrezeptoren mit Methadon ein Verlangen seitens des Patienten nach weiteren Opioiden zu unterdrücken (Yang et al., 2000).

1.5. Hinführung zum Thema

Da sich die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften von Methadon interindividuell unterscheiden, ist eine ausreichende Dosierung nötig. Trotz einer ausreichenden Dosierung können die gemessenen Blutkonzentrationen bei Patienten, die die gleiche Dosierung erhalten haben, stark voneinander abweichen.

Ein Grund dafür kann eine unterschiedliche interindividuelle Enzymaktivität der am Methadon-Metabolismus beteiligten Enzyme sein (Eap CB et al., 2002).

Ein anderer Ansatz ist die Tatsache, dass Methadon ein relativ großes Verteilungsvolumen von 4 l/kg zeigt (Vazquez et al., 2006), d.h., dass sich Methadon als stark lipophile Substanz in großen Mengen im peripheren Gewebe, Fett, Muskulatur und Haut anreichert und man entsprechend bei Patienten mit verschiedenen Body Mass Index – Werten (BMI-Werte) unterschiedliche Werte im Hinblick auf Dosierung und gemessene Blutkonzentrationen erwarten würde.

2. Zielsetzung

Da Methadon ein relativ großes Verteilungsvolumen zeigt, stellt sich nun die Frage, ob es einen möglichen Zusammenhang zwischen Größe/Gewicht, also BMI und damit auch Fettanteil des Körpers, und erhaltener Dosierung bzw. gemessenem Blutspiegel gibt.

Ein weiterer Ansatz wäre die Frage, welchen Einfluss das aus der Cytochrom P450 – Familie stammende CYP2D6 – Gen auf den Metabolismus von Methadon und auf einen möglichen Zusammenhang zwischen Dosierung und gemessener Blutkonzentration hat.

Dafür wurden für die nachfolgende Arbeit 96 Blutproben von weiblichen und männlichen Patienten, die eine Substitutionstherapie mit Methadon erhalten, bearbeitet.

3. Methoden und Material

3.1. Untersuchungskollektiv

Untersucht werden 96 Blutproben, die im Mai und Juni 2004 von einem Substitutionsarzt aus München abgenommen wurden.

Dabei handelt es sich um Blut von 43 weiblichen und 53 männlichen Personen, die Methadon bzw. l-Polamidon zur Substitutionstherapie erhalten. Die Blutabnahmen finden zwischen 8 und 9 Uhr morgens vor der täglichen Methadongabe statt.

Das Blut wird danach in EDTA-Röhrchen dem Institut für Rechtsmedizin zur Verfügung gestellt.

Im Vorfeld sind keinerlei Ausschlusskriterien, wie etwa das Alter oder der Beigebrauch anderer Arzneien und Suchtstoffe, vorgegeben. Als weitere Daten bekommen wir noch die tägliche Dosis l-Polamidon / Methadon der jeweiligen Patienten sowie das Geschlecht, Körpergewicht und Körpergröße.

Im Anschluß daran werden die Proben mittels flüssig-flüssig Extraktion für die Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC - high performance liquid chromatography) vorbereitet. Diese dient uns dazu, die Gesamtmethadonkonzentration, die Auftrennung in D- und L- Methadon, EDDP (2-Ethyliden-1,5-dimethyl-3,3-diphenyl-Pyrrolidin) und weitere eventuell konsumierte Substanzen (wie z.B. Benzodiazepine, Antidepressiva, etc.) zu ermitteln. Diese Methode wurde bereits im Jahre 2003 im Rahmen einer Dissertation am Institut für Rechtsmedizin entwickelt und angewendet (Quitterer, 2003).

Zeitgleich wird von Frau Schmid aus der DNA-Abteilung der Rechtsmedizin im Rahmen ihrer Dissertation die DNA der Proben isoliert und die Hauptmutationen des CYP2D6 - Enzyms mittels PCR identifiziert.

3.2. Verwendete Reagenzien und weitere Hilfsmittel

Methylclonazepam 10 mg % (als interner Standard)

Chlorbutan

Ethylenglykol

Acetonitril/Wasser ($\text{CH}_3\text{CN} + \text{H}_2\text{O}$) im Verhältnis 45 : 55

Acetonitril

0,01 molarer Phosphatpuffer (bestehend aus 1,36 g Kaliumdihydrogensulfat in 1,0 l

Wasser gelöst und mittels Kalilauge auf einen pH von 5 gebracht)

Dimethyloctylamin

Methanol – Wasser - Gemisch

Zentrifuge

Pipetten

Reagenzgläser

Heizblock

Rüttler

Probengeberggefäße

HPLC – Gerät (Merck Hitachi)

Alle verwendeten Reagenzien stehen in p.A.-Qualität (Pro Analyti - Qualität) zur Verfügung.

3.3. Methoden

3.3.1. Flüssig-Flüssig Extraktion

Um die Methode der flüssig-flüssig Extraktion zu validieren und eine Kalibration zu erstellen, werden zu Beginn mehrere Messungen mit d,l - Methadon in Kälberserum mittels unten beschriebener Methode durchgeführt.

Danach wird mit der Aufarbeitung der Proben, die gleich nach ihrem Eintreffen abzentrifugiert und eingefroren wurden, begonnen.

Dazu wird 1 ml Serum mit einer 1000µl-Pipette in ein rundes Reagenzglas gegeben und mit einer 125 µl-Pipette 3µl Methylclonazepam 10 mg % hinzugefügt.

Methylclonazepam wird als interner Standard verwendet.

Dazu kommen 5 ml Chlorbutan. Danach wird die Probe eine Minute auf einen Rüttler gestellt. Anschließend wird 3 Minuten bei 5000 U/min. zentrifugiert.

Der Überstand wird mittels Glaspipette in ein spitzen Reagenzglas gegeben, in dem sich 35µl Ethylenglykol befinden. Danach wird es für 15-20 Minuten unter Stickstoffstrom auf einem Heizblock bei 50° C eingengt. Der Rückstand wird mit 70µl eines Acetonitril - Wassergemisches aufgenommen.

Dieser Extrakt wird nochmals kurz gerüttelt und mittels einer 100µl - Pipette in ein Gefäß des Probengebers der HPLC – Apparatur überführt.

Die restlichen 95 Proben werden auf dieselbe Weise aufbereitet. All diese Vorgänge finden bei normaler, konstanter Raumtemperatur zwischen 20 und 22 °C statt.

3.3.2. Hochdruckflüssigkeitschromatographie - HPLC

Anschließend kommen die so vorbereiteten Proben für die Bestimmung der Methadongesamtkonzentration, die Auftrennung in D- und L- Methadon, den Nachweis von EDDP (2-Ethyliden-1,5-Dimethyl-3,3-Diphenyl-Pyrrolidin) und um weitere eventuell konsumierte Substanzen zu ermitteln, zur Hochdruckflüssigkeitschromatographie.

Hochdruckflüssigkeitschromatographie-Methode

Zunächst erfolgt die quantitative Bestimmung auf einer RP-Select B Säule mit Diodenarraydetektion. Dabei werden die Substanzen neben der Retentionszeit über das charakteristische Ultraviolettpektrum identifiziert.

Danach wird der zuvor hergestellte Extrakt auf einer Säulenkombination, bestehend aus einer Cyanovorsäule Nucleosil 100-5 CN ET 40 x 4 mm und einer daran anschließenden chiralen Alpha – 1 – Glykoprotein – Säule 100 x 4 mm, 5 µm, getrennt.

Das Gemisch aus Acetonitril, Dimethyloctylamin und einem 0,01 M Phosphatpuffer mit einem pH von 5 bildet die mobile Phase. Flussrate ist 0,8 ml/min, Einspritzmenge 30 µl.

Die Nadeln der automatischen Probengeber werden mittels eines Methanol – Wasser – Gemisches durchspült. Das Chromatogramm läuft 30 Minuten bei einer UV-Wellenlänge von 214 nm. Die Retentionszeit, also die Zeit, die ein Stoff braucht, um am Ende der Trennsäule anzukommen, beträgt für Levomethadon ca. 15 Minuten, für Dextromethadon ca. 18 Minuten und für die beiden Metaboliten L-EDDP und D-EDDP ca. 12,5 bzw. 13,5 Minuten.

Keine der typischen weiteren Substanzen, die von den Patienten oftmals zusätzlich konsumiert werden (als Beispiel seien Benzodiazepine, Opiate, Antidepressiva zu nennen) eluieren zu einer ähnlichen Retentionszeit wie die beiden Enantiomere von Methadon. Dies spricht für die Robustheit der Methode.

Die Auswertung erfolgt mit Hilfe eines Chromato – Integrators D 2500.

3.3.3. DNA-Analyse

Hier wird nach funktionstüchtigen Allelen (Kopien) des CYP2D6-Gens gesucht.

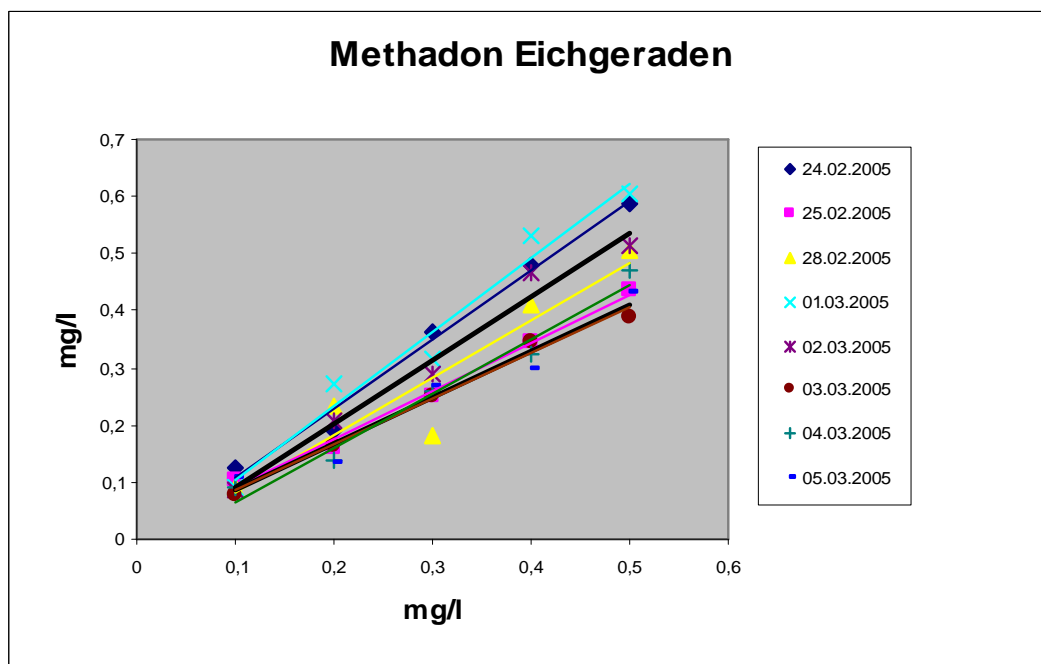
Weitere Details dazu können der Dissertation von Frau Schmid (Eisenmenger, Schmid (2008) entnommen werden.

4. Ergebnisse

4.1. Präzision der Methode

Die Bestimmungsgrenze für Dextro- bzw. Levomethadon lag bei 0,02 mg/l (Quitterer, 2003).

Die Kalibration mit d, l – Methadon in Kälberserum wurde mittels selbstangesezter Kontrollproben auf Richtigkeit und Präzision überprüft. Dabei ergaben sich folgende Werte.



	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5
24.02.2005	0,127	0,19	0,362	0,48	0,589
25.02.2005	0,105	0,162	0,249	0,345	0,436
28.02.2005	0,09	0,232	0,18	0,411	0,505
01.03.2005	0,09	0,271	0,315	0,531	0,605
02.03.2005	0,087	0,209	0,288	0,468	0,513
03.03.2005	0,079	0,165	0,252	0,346	0,387
04.03.2005	0,09	0,137	0,258	0,323	0,469
05.03.2005	0,108	0,132	0,269	0,296	0,431

Aus den Werten der Eichgeraden ergibt sich ein Korrelationskoeffizient von $r = 0,997$, was für eine sehr gute Korrelation spricht.

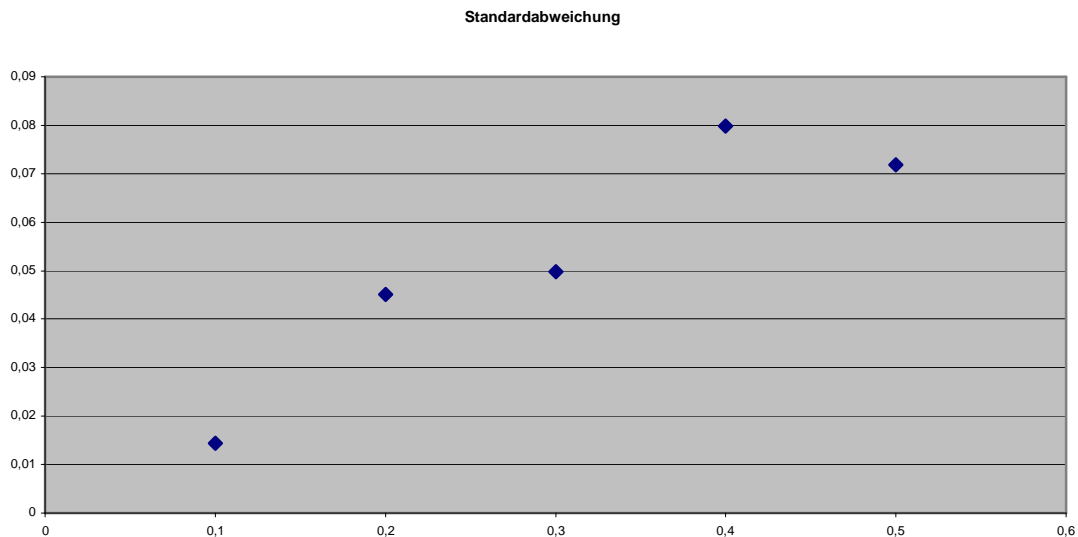


Abbildung 1: Standardabweichung der Kalibration

Die Kontrollproben, die mit einer vorgegebenen Menge an Methadon (0,1 mg/l, 0,2 mg/l, 0,3 mg/l, 0,4 mg/l und 0,5 mg/l) versehen wurden, ergaben folgende Standardabweichungen und zeigen die Präzision von Tag zu Tag (n=8) (Abbildung 1):

- bei 0,1 mg/l :0,014
- bei 0,2 mg/l :0,045
- bei 0,3 mg/l :0,049
- bei 0,4 mg/l :0,079
- bei 0,5 mg/l :0,071

4.2. Verwendbarkeit der Proben

In 5 der 96 Patientenproben konnte Methadon nicht bestimmt werden. Die Konzentration lag unter der Nachweisgrenze der HPLC – Methode mit Diodenarraydetektion. Qualitativ war in diesen Fällen Methadon bzw. Levomethadon mit der hier empfindlicheren Methode der Enantiomerentrennung nachweisbar. Betroffen waren die Proben mit den Nummern 4078, 4096, 4097, 4107 und 4116. In einer Probe (Nummer 4048) war eine Auftrennung in D- und L- Methadon nicht möglich.

Die Proben 4064 und 4065 wurden aufgrund eines Plausibilitätsproblems aus der Auswertung entfernt.

4.3. Patientendaten und gemessene Werte

Nummer	Substanz	ml	mg	kg	cm	BMI	Mann/ Frau	Methadon in mg/L im Serum	Anteil L-Methadon in %	EDDP
4036	P	8,5	42,5	60	166		22 F	0,253	100	
4039	M	1,4	14	66	173		22 M	0,415	30,45	
4040	M	7	70	124	186		36 M	0,686	44,51	
4041	M	4	40	68	180		21 M	0,154	48,39	
4042	M	5	50	63	178,5		20 M	0,124	56,88	
4043	M	3	30	54	173		18 M	0,137	45,29	
4044	M	2,5	25	90	165		33 F	0,189	47,66	
4045	P	4	20	52	174		17 M	0,109	100	
4047	M	8	80	70	176		23 M	0,377	53,14	+
4048	M	10	100	90	176		29 M	0,682	nicht messbar	+
4050	M	12,5	125	61	167		22 M	0,571	55,5	
4051	M	2	20	68	169		24 F	0,071	47,8	
4052	M	8	80	100	187		29 M	0,419	58	
4053	M	3,5	35	55	166		20 F	0,122	47,26	
4054	P	5	25	60	178		19 F	0,076	100	
4056	M	5	50	76	183		23 M	0,312	51,2	
4057	M	2	20	60	162		23 F	0,105	54,44	
4058	M	13	130	77	177		25 M	0,406	52,46	+
4059	M	6,5	65	64	174		21 F	0,207	56,55	+
4060	M	6	60	97	176		31 F	0,416	58,94	+
4061	M	7	70	106	182		32 M	0,506	49,36	+
4062	M	3	30	64	174		21 M	0,168	49,54	+
4063	M	22	220	62	164		23 F	0,137	59,86	
4064	M	4,5	45	63	162		24 F	0,153	100	
4065	P	7,5	37,5	101	179		32 M	0,179	65,12	
4066	M	4	40	68	173		23 F	0,329	66,99	+
4067	M	6,5	65	68	172		23 F	0,118	48,75	
4068	M	14	140	65	153		28 F	0,231	59,72	+
4069	M	8,5	85	61	177		19 M	0,279	50,47	
4070	P	5	25	65	172		22 F	0,122	100	
4071	M	10	100	85	186		25 M	0,251	60,42	+
4072	P	6,5	32,5	80	168		28 F	0,239	100	
4074	M	12	120	98	180		30 M	0,268	58,49	
4075	M	12	120	83	172		28 M	0,557	58,13	
4073	M	1,5	15	47	159		19 F	0,141	46,73	
4076	M	5	50	64	155		27 F	0,199	45,37	
4077	M	10	100	76	181		23 M	0,068	78,17	
4078	P	5,5	27,5	68	167		24 F	nicht messbar	100	
4079	M	6	60	83	167		30 M	0,079	64,32	
4080	M	8	80	61	163		23 F	0,368	65,62	+
4081	M	1,5	15	50	160		20 F	0,074	65,45	
4082	M	1	10	62	175		20 M	0,05	53,78	
4083	M	3	30	68,4	178,5		21 M	0,085	57,39	
4084	P	3	15	53	160		21 F	0,084	100	
4085	M	40	400	64	165		24 F	0,928	47,46	+
4087	P	3	15	60	180		19 M	0,057	100	
4088	M	3	30	60	174		20 F	0,099	51,42	
4089	M	7	70	69	180		21 M	0,309	45,54	
4090	M	4	40	58	167		21 F	0,229	42,45	
4092	M	5	50	64	180,5		20 M	0,423	43,5	

Nummer	Substanz	ml	mg	kg	cm	BMI	Mann/ Frau	Methadon in mg/L im Serum	Anteil L-Methadon in %	EDDP
4093	M	14	140	64	178	20	M	0,273	64,67	
4094	M	5	50	60	178	19	M	0,19	54,98	
4096	M	0,3	3	54	160	21	F	nicht messbar	48,64	
4097	P	0,4	2	83	175	27	M	nicht messbar	100	
4098	M	0,2	2	77	182	23	M	0,051	57,1	
4099	M	7	70	54	168	19	F	0,189	52,94	
4100	M	6	60	60	164	22	M	0,128	43,19	
4101	M	3	30	74	181	23	M	0,164	45,18	
4102	M	3	30	72	176	23	M	0,071	52,99	
4103	M	6	60	122	181	37	M	0,464	46,51	
4104	P	10,5	52,5	66	184	19	F	0,163	100	
4105	M	8	80	62	174	20	M	0,112	52,85	
4106	P	6	30	83	174	27	M	0,097	100	
4107	P	2	10	78	175	25	M	nicht messbar	100	
4108	M	4,5	45	61	169	21	F	0,087	52,54	
4109	M	5	50	82	192	22	M	0,108	60,18	
4112	M	5,5	55	44	157	18	F	0,252	50,04	
4113	M	7	70	50	164	19	F	0,488	57,17	+
4116	M	1,5	15	59	164	22	F	nicht messbar	66,65	
4117	M	3	30	85	192	23	M	0,096	49,59	
4118	M	4,5	45	59	164	22	F	0,155	48,43	
4119	M	9,5	95	52	162	20	F	0,181	52,51	
4120	M	5,5	55	93	183	28	M	0,23	60,85	
4123	M	4	40	70	185	20	M	0,062	47,66	
4125	M	6,5	65	86	172	29	M	0,502	55,39	
4128	M	9	90	64	169	22	M	0,076	58,19	
4132	M	8	80	85	181	26	F	0,205	54,46	
o.Nr.=4114	M	2	20	61	187	17	M	0,077	44,78	
4137	M	4,5	45	74	174	24	M	0,167	49,13	
4138	P	14	70	59	172	20	F	0,119	100	
4139	M	9	90	45	152	19	F	0,89	44,04	+
4140	M	3,5	35	58	172	20	M	0,102	52,79	
4142	P	3	15	64	169	22	F	0,146	80	
4145	M	3	30	69	173	23	M	0,069	63,13	
4146	P	5	25	52	160	20	F	0,196	100	+
4147	P	4,5	22,5	81	180	25	M	0,108	100	
4148	P	8	40	43	161	17	F	0,343	100	
4149	M	7,5	75	78	188	22	M	0,277	51,21	
4152	M	18	180	68	170	24	F	0,571	54,22	
4154	M	4	40	58	170	20	F	0,098	46,65	
4155	P	7	35	64,5	173,5	21	F	0,164	100	
4156	M	3	30	74	182	22	M	0,093	51,52	
4159	P	6	30	82	178	26	M	0,058	100	

4.4. Vergleich Dosierung zu gemessener Konzentration im Blut

4.4.1. Frauen – Methadon

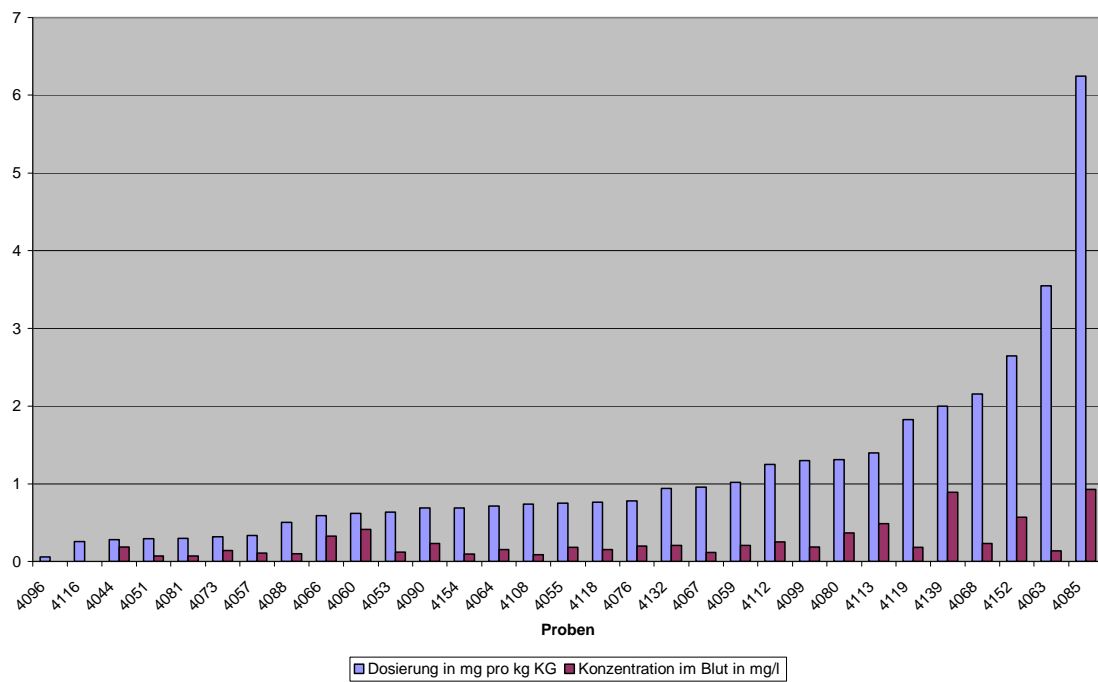


Abbildung 2 : graphische Darstellung des Vergleichs der Dosierung zur gemessenen Konzentration im Blut bei den weiblichen Patienten, die mit Methadon behandelt wurden.

4.4.2. Frauen - l-Polamidon

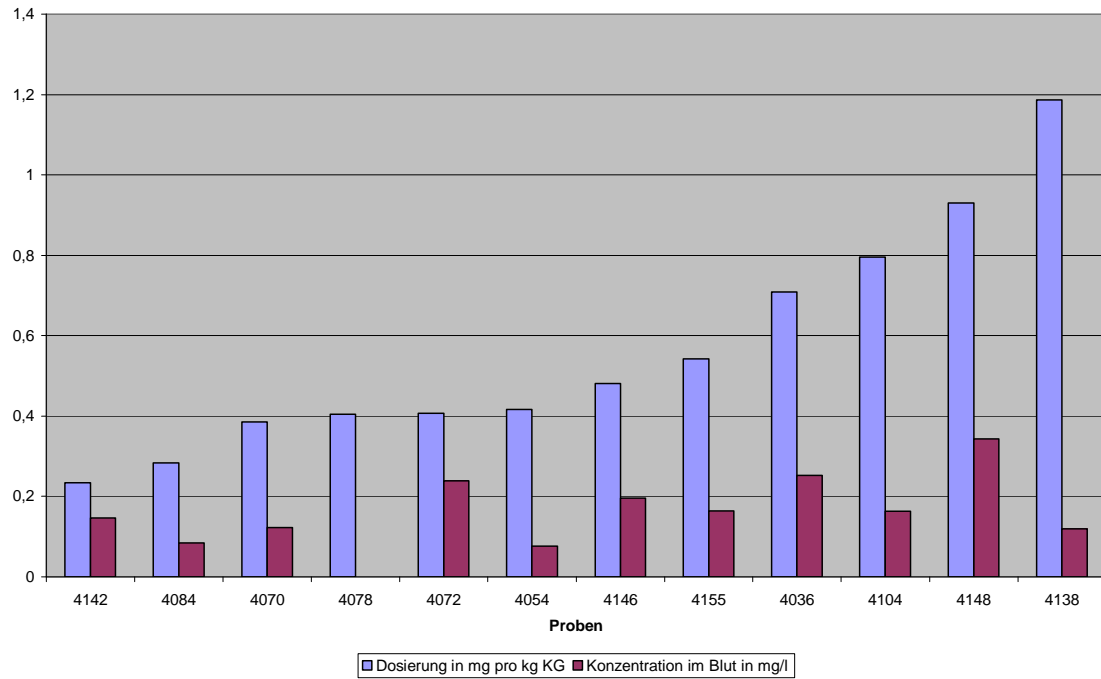


Abbildung 3 : graphische Darstellung des Vergleichs der Dosierung zur gemessenen Konzentration im Blut bei den weiblichen Patienten, die mit l-Polamidon behandelt wurden.

4.4.3. Männer – Methadon

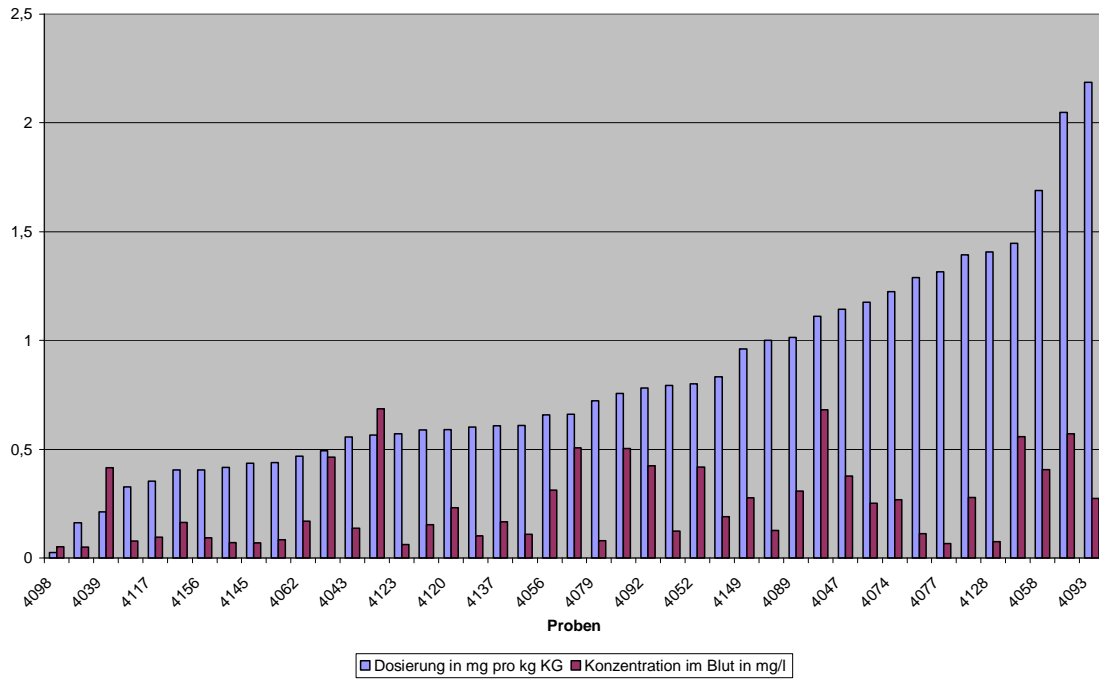


Abbildung 4: graphische Darstellung des Vergleichs der Dosierung zur gemessenen Konzentration im Blut bei den männlichen Patienten, die mit Methadon behandelt wurden.

4.4.4. Männer – l-Polamidon

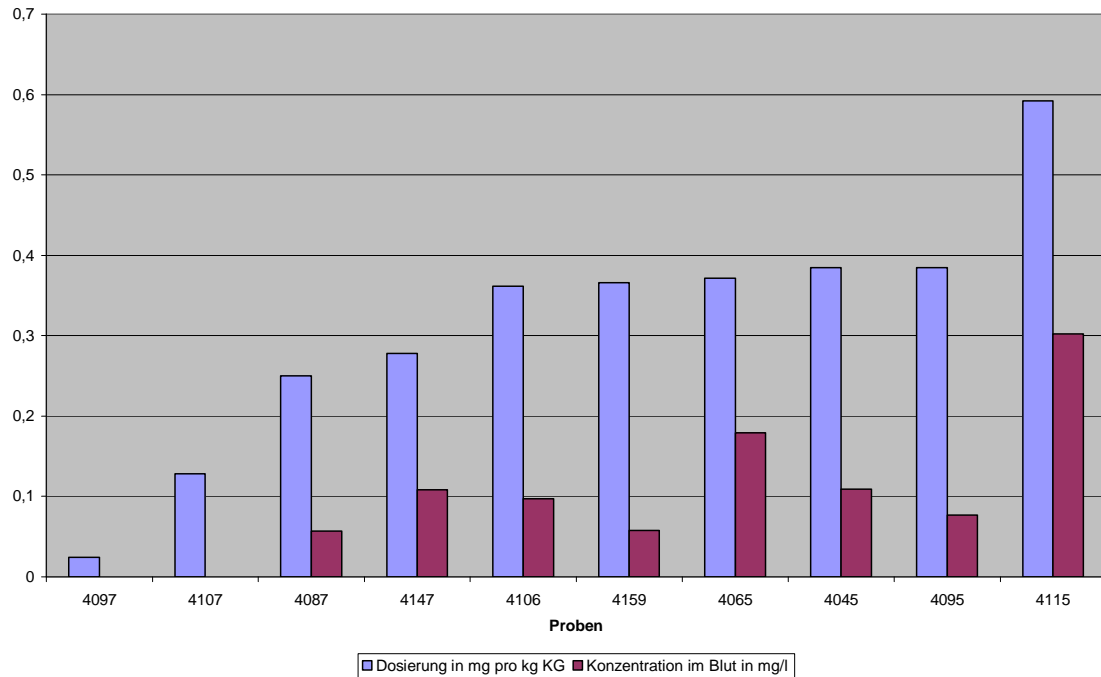


Abbildung 5: graphische Darstellung des Vergleichs der Dosierung zur gemessenen Konzentration im Blut bei den männlichen Patienten, die mit l-Polamidon behandelt wurden.

Aus den Messungen und Auswertungen, dargestellt in den Abbildungen 2-5, zeigt sich kein Zusammenhang zwischen eingenommener Dosierung von Methadon und der tatsächlich gemessenen Konzentration.

Das Verhältnis zwischen Dosis in mg und Serumkonzentration findet sich in den folgenden Abbildungen.

4.4.5. Dosierung Methadon zu Konzentration Frauen

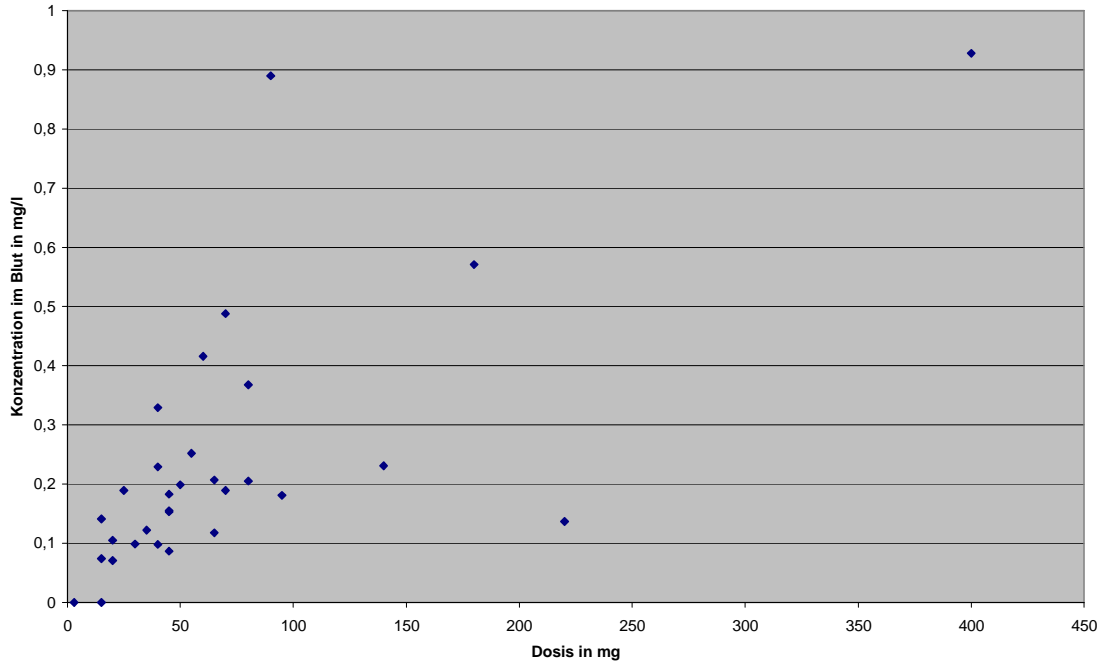


Abbildung 6: Dosierung von Methadon zu Konzentration im Serum

4.4.6. Dosierung Levomethadon zu Konzentration Frauen

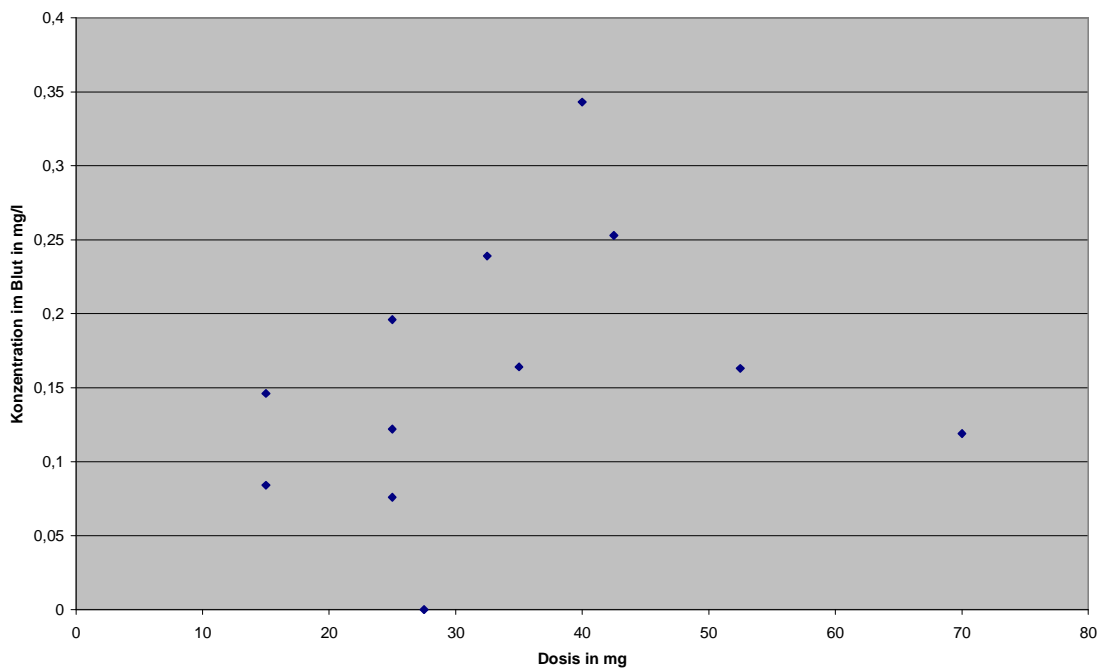


Abbildung 7: Dosierung von Levomethadon zu Konzentration im Serum

4.4.7. Dosierung Methadon zu Konzentration Männer

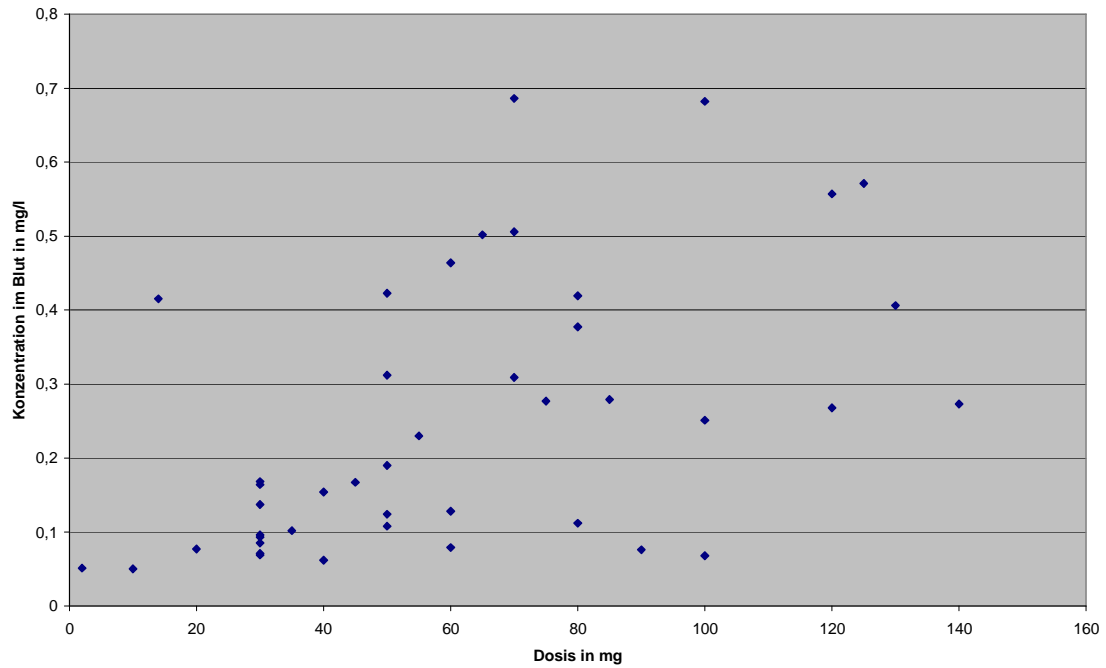


Abbildung 8: Dosierung von Methadon zu Konzentration im Serum

4.4.8. Dosierung Levomethadon zu Konzentration Männer

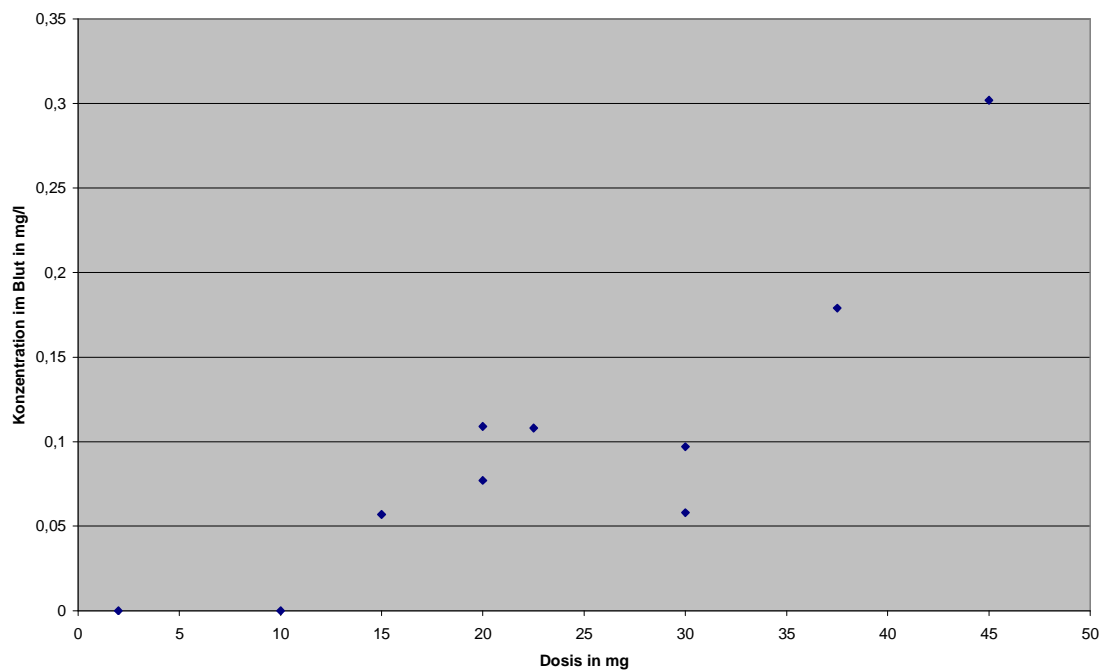


Abbildung 9: Dosierung von Levomethadon Lösung 0,5% zu Konzentration im Serum

Aus den Abbildungen 6 bis 9 errechnet sich ein Korrelationskoeffizient r von:

für Methadon bei den Frauen: $r = 0,67$

bei den Männern: $r = 0,52$

für l-Polamidon bei den Frauen: $r = 0,24$

bei den Männern: $r = 0,88$

Aufgrund der Korrelationskoeffizienten ist die Korrelation zwischen der Dosierung und der Konzentration im Blut als schlecht einzustufen. Es liegt lediglich eine Punktwolke vor.

4.5. BMI

Für die folgenden Abbildungen wurde der Quotient aus der verabreichten Dosierung in mg pro kg Körpergewicht des Patienten und der gemessenen Konzentration in mg pro l gebildet und dann gegen den BMI (kg/m^2) aufgetragen.

4.5.1. Frauen Methadon

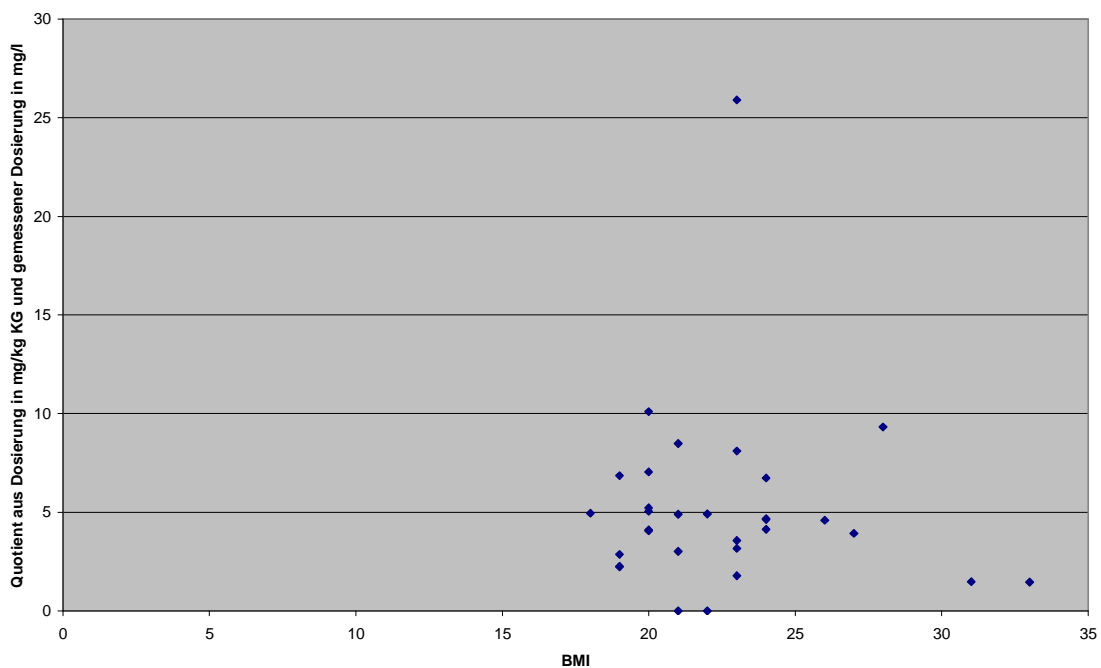


Abbildung 10: zeigt den Zusammenhang aus Quotient und BMI bei den Frauen, die mit Methadon behandelt wurden.

4.5.2. Frauen I-Polamidon

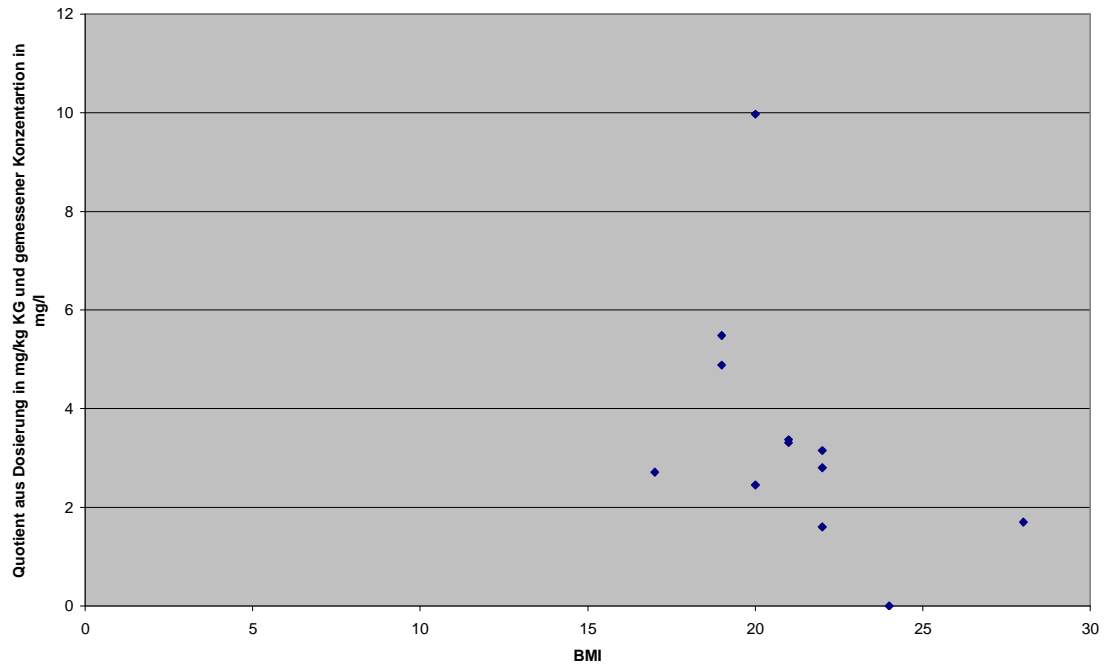


Abbildung 11: zeigt den Zusammenhang aus Quotient und BMI bei den Frauen, die mit I-Polamidon behandelt wurden.

4.5.3. Männer Methadon

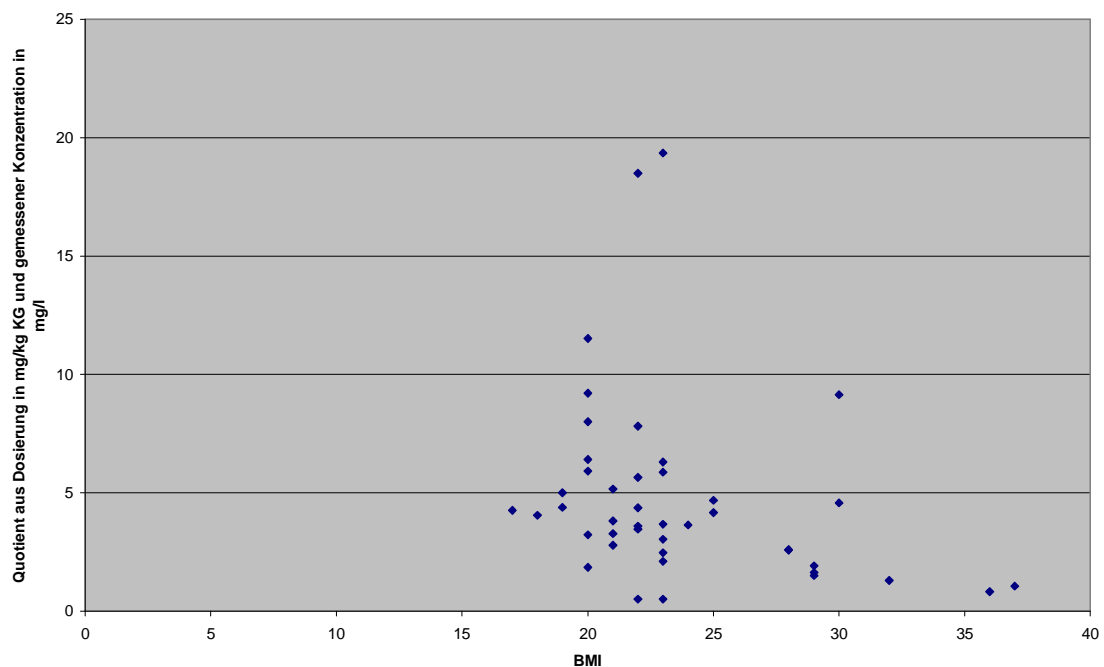


Abbildung 12: zeigt den Zusammenhang aus Quotient und BMI bei den Männern, die mit Methadon behandelt wurden.

4.5.4. Männer l-Polamidon

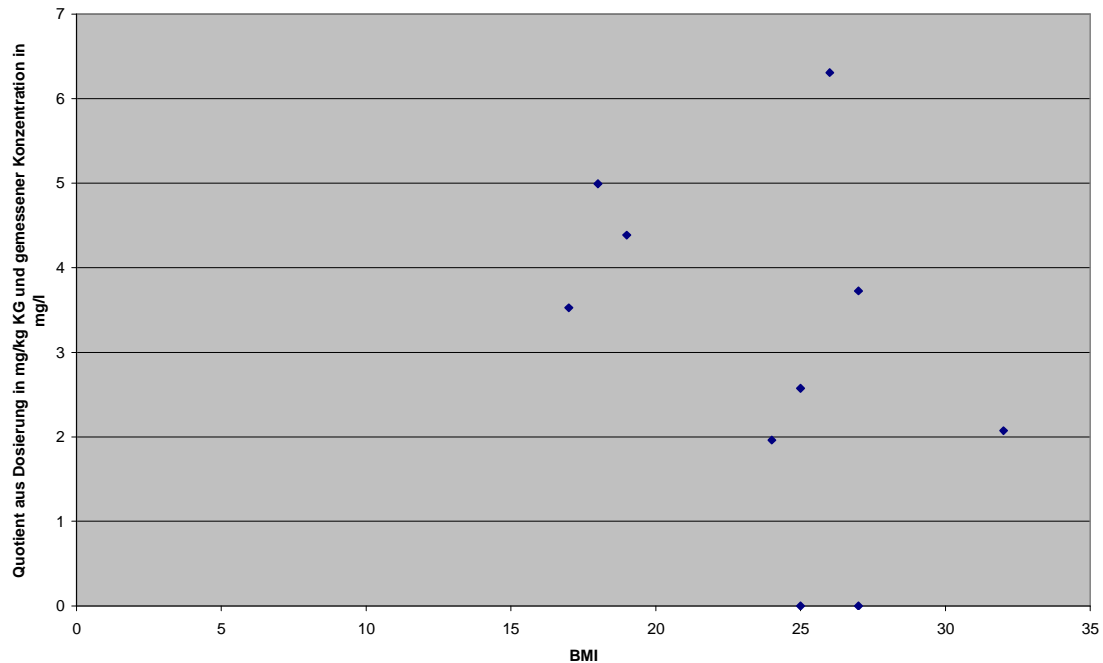


Abbildung 13: zeigt den Zusammenhang aus Quotient und BMI bei den Männern, die mit l-Polamidon behandelt wurden.

BMI in kg/m^2	spricht für
<18,5	Untergewicht
18,5-24,9	Normalgewicht
25,0-29,9	Übergewicht
>30,0	Adipositas

Anhand der oben erstellten Grafiken lässt sich beim BMI ein Korrelationskoeffizient r von $-0,08$ für die Frauen, die mit Methadon behandelt wurden und $-0,37$ für die Patientinnen, die mit l-Polamidon behandelt wurden. Bei den männlichen Teilnehmern $r = -0,29$, die mit Methadon behandelt wurden und $r = -0,35$ bei denen, die mit l-Polamidon behandelt wurden.

Aufgrund dieser Korrelationen und den Abbildungen 10 bis 13 zeigt sich kein sichtbarer Zusammenhang zwischen dem Quotient aus Dosierung / gemessener Konzentration und BMI.

4.6. DNA

In der DNA-Abteilung wurde nach funktionstüchtigen Allelen (Kopien) des CYP2D6 gesucht, wobei Proben mit 0, 1, 2 und 3 funktionstüchtigen Kopien gefunden wurden.

Bei den weiblichen Patientinnen fanden sich 1 Probe mit 0 Kopien, 16 Proben mit 1 Kopie, 24 Proben mit 2 Kopien und 1 Probe mit 3 Kopien.

Bei den männlichen Patienten wurden 2 Proben mit 0 Kopien, 16 Proben mit 1 Kopie, 32 Proben mit 2 Kopien und eine Probe mit 3 Kopien gefunden.

4.7. Beigebrauch

Im Rahmen der HPLC konnten auch andere, von den Patienten konsumierte Stoffe, nachgewiesen werden. Dabei fanden sich insbesondere Benzodiazepine, wie Oxazepam, Nordazepam oder Diazepam, die in 38 der 94 Proben (40,4 %) gefunden wurden.

Desweiteren fanden sich noch in 8 Fällen (8,5 %) Antidepressiva vom Typ SSRI wie Citalopram oder trizyklische Antidepressiva wie Amitriptylin oder Clomipramin.

Ansonsten ergab die Analyse in einzelnen Fällen noch Spuren von Papaverin, Propranolol, Tramadol, Diphenhydramin, Propyphenazon, Risperidon, Reboxetin und Carbamazepin.

5. Diskussion

In den letzten Jahren wurden bereits zahlreiche Untersuchungen über die Pharmakokinetik von Methadon durchgeführt, um ein besseres Verständnis zu erhalten und um die bestehenden Probleme bei der Dosierung in den Griff zu bekommen.

Dabei blieben allerdings viele Fragen ungeklärt und es konnte keine endgültige Lösung hinsichtlich einer sicher kontrollierten Methadontherapie gefunden werden (Beck et al. 1991, Kristensen et al. 1994, Schmidt et al. 1994, Schmoldt et al. 1997).

Aus diesem Grund bestehen noch immer große Unsicherheiten bei der Dosierung des Substitutionsmittels.

Methadon wird in der Leber über das Cytochrom P 450 – System nicht stereospezifisch verstoffwechselt. Das synthetische Opioid unterliegt einem variablen Abbau. Grund dafür ist eine unterschiedliche Enzymexpression und Enzymaktivität (Leavitt et al. 2000). Das wäre eine Erklärung dafür, weshalb Patienten zwar die identische Dosis von Methadon oder l-Polamidon oral verabreicht bekommen, aber dennoch nicht die gleichen Blutkonzentrationen aufweisen.

Über den zellulären Wirkmechanismus der Opioiden ist bekannt, dass nach der Besetzung der Opioidrezeptoren durch agonistische Opioiden die Kaliumpermeabilität der präsynaptischen Nervenendigung G-Protein-vermittelt erhöht wird. Gleichzeitig wird die Kalziumpermeabilität aufgrund einer verminderten Zahl an Kalziumrezeptoren herabgesetzt (Yang et al. 2000), so dass eine Membrandepolarisation deutlich erschwert wird.

Somit sinkt die Neigung zur Freisetzung von Transmittersubstanz an der Synapse, was die Erregungsübertragung beeinflusst und die afferente Impulsleitung im Rückenmark bremst.

Die Patienten haben also in der Regel unter konsequenter Methadonsubstitution kein Verlangen mehr nach weiteren Opioiden.

Eap und Kollegen beschäftigte die Frage, ob ein direkter Zusammenhang zwischen Therapieerfolg und Methadonkonzentration im Blut des Patienten zu finden sei.

Er fand heraus, dass sich ein Therapieerfolg nur bei Vorhandensein von Levomethadon, beziehungsweise in höheren Konzentrationen ebenso beim Racemat, einstellt.

Erhielten die Patienten das Racemat, sprachen 19% nicht darauf an.

Verabreichte man das wirksame Levomethadon alleine, kam es zu einer Versagerquote von 9% (Eap et al., 1990, 1996).

Wolff und Mitarbeiter (2000) diskutierten eine mögliche Selbstinduktion des Methadonmetabolismus und eine geringere Ausscheidung des Methadons zu Beginn einer Substitutionsbehandlung.

De Vos und Kollegen (1995) stellten fest, dass die Pharmakokinetik von Methadon durch die gleichzeitige Einnahme enzyminduzierender Medikamente, wie z.B. Rifampicin oder Phenobarbital, stark beschleunigt wird und die Halbwertszeit auf 13 Stunden sinken kann. Die normale Halbwertszeit für Methadon beträgt ca. 22 Stunden (Vazquez et al., 2006), weswegen in der Regel eine einmalige Gabe pro Tag ausreichend ist. Auch das in unseren Proben häufig gefundene Benzodiazepin Nordazepam führt zu Enzyminduktion, wohingegen Lorazepam oder Oxazepam keine Interaktion mit Methadon zeigen (Zangermann-Muncke, 1999).

Die von uns verwendete Methode mittels HPLC ist spezifisch und empfindlich, da die verschiedenen Stoffe alle unterschiedliche Retentionszeiten haben und so eine genaue Zuordnung möglich ist.

Darüber hinaus steht eine einfache stereoselektive Methode zur Verfügung, mit der man die beiden Enantiomere trennen und die Metaboliten bestimmen kann.

So besteht die Möglichkeit, die Methode für eine Routineuntersuchung in Methadonprogrammen einzusetzen, um bei Therapie mit Levomethadon einen Beikonsum mit Methadonracemat zu erkennen.

In älteren Arbeiten, bei denen die Bestimmung gaschromatographisch erfolgte, wurde EDDP regelmäßig nachgewiesen. Dies ist nach Galloway und Bellet (1999) auf Artefaktbildung im Einspritzblock zurückzuführen.

Bei uns lagen die Peaks des Methadonmetaboliten EDDP nur bei hohen Methadonkonzentrationen über der Bestimmungsgrenze. Für EDDP konnte bislang keine eigene analgetische Aktivität nachgewiesen werden. Es ist jedoch möglich, dass

eine psychopharmakologische Potenz besteht (Kreek et al., 1995), was sicherlich weitere Untersuchungen auf diesem Gebiet sinnvoll macht.

Bei unserer Untersuchung wird vorausgesetzt, dass die Patienten nur die ihnen verabreichte Dosis erhalten. Allerdings wurde Beigebrauch festgestellt. So konnten wir in 40,4% der Proben Benzodiazepine nachweisen oder in 8,5 % Antidepressiva.

Es ist nicht grundsätzlich auszuschließen, dass die Patienten Methadon bzw. l-Polamidon noch aus anderen Quellen außer von ihrem Substitutionsarzt beziehen und sich so das Ergebnis verfälschen kann. Allerdings ist bei einem mit Levomethadon substituierten Patienten ein Beikonsum mit racemischem Methadon nachweisbar.

Schaut man sich die Abbildungen 6 bis 9 an, auf denen die Konzentration gegen die verabreichte Dosierung aufgetragen ist, so sieht man, dass es keine lineare Beziehung zwischen Dosierung und Konzentration gibt. So zeigt beispielsweise eine niedrige Dosierung nicht unbedingt auch eine niedrige gemessene Konzentration im Blut. Ebenso verhält es sich bei hohen Dosierungen, hier zeigen sich auch keine besonders hohen Werte im Blut.

Aufgrund der schlechten Korrelation zwischen BMI und dem Quotienten aus verabreichter Dosis und gemessener Konzentration im Blut von $r = -0,08$ bei Methadon und $r = -0,37$ bei l-Polamidon für die weiblichen und $r = -0,29$ bei Methadon und $r = -0,35$ bei l-Polamidon für die männlichen Personen (zu sehen in Abbildung 10 bis 13) lässt sich kein Bezug zwischen den beiden Größen (BMI/Quotient) herstellen. So zeigt sich beispielsweise bei steigendem BMI kein steigender oder fallender Quotient. Die Punkte sind quer und ohne System über das Diagramm verteilt. Es lässt sich weder bei niedrigem BMI (also im Bereich von $15-20 \text{ kg/m}^2$) ein niedriger Quotient ausmachen noch bei hohem BMI (> 30) ein demzufolge hoher Quotient.

Aufgrund der Tatsache, dass Methadon eine stark lipophile Substanz ist, würde man ja erwarten, dass Menschen mit einem niedrigen BMI und somit wenig Fettgewebe einen niedrigen Quotienten aufweisen, da sie einen geringeren Verteilungsraum besitzen als Personen mit höherem BMI und somit mehr Fettgewebe. Somit müsste die Konzentration im Blut höher und dementsprechend der Quotient niedriger sein.

Umgekehrt müsste ein höherer BMI danach zu höheren Quotienten führen. Dies ist aber beides nicht der Fall.

Eine mögliche Erklärung dafür könnte der Einfluss des Cytochrom-P450-Systems auf den Methadonmetabolismus sein. Die Bedeutung des CYP2D6 – Gens wurde in einer am Institut für Rechtsmedizin München durchgeführten Untersuchung überprüft (Eisenmenger, Schmid (2008)). Danach wird erwartet, dass Patienten mit 3 funktionstüchtigen Kopien als ultraschnelle Metabolisierer geringere Konzentrationen zeigen sollten.

Im Gegensatz dazu sollten Patienten mit keiner funktionstüchtigen Kopie trotz niedriger Dosis einen hohen Blutspiegel zeigen.

Es wurde allerdings kein Zusammenhang zwischen dem CYP2D6 und dem Verhältnis zwischen Dosierung und gemessenem Spiegel gefunden.

6. Zusammenfassung

Es wurden am Institut für Rechtsmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität München 96 Blutproben von Patienten, die eine Substitutionstherapie mit Methadon erhalten haben, mit Hilfe der Hochdruckflüssigkeitschromatographie untersucht und anschliessend in der DNA-Abteilung die Hauptmutationen des CYP2D6 - Enzyms mittels PCR identifiziert.

Desweiteren wurde auch versucht einen Zusammenhang zwischen Größe/Gewicht, also BMI und damit auch Fettanteil des Körpers der Patienten, sowie erhaltener Dosierung bzw. gemessenem Blutspiegel von Methadon, nachzuweisen.

Als Korrelationskoeffizienten wurden $r = -0,08$ für die weiblichen Teilnehmer, die mit Methadon behandelt wurden bzw. $r = -0,37$ bei l-Polamidon und $r = -0,29$ für die männlichen Teilnehmer, die mit Methadon behandelt wurden und $r = -0,35$ bei l-Polamidon errechnet.

Somit fand sich kein Zusammenhang zwischen den untersuchten Parametern.

Auch zeigte sich kein Zusammenhang zwischen dem CYP2D6-Gen und dem Verhältnis Dosierung zu gemessener Blutspiegel.

7. Literatur

- (1) Beck O, Boreus LO, Lafolie P, Jacobson G (1991): Chiral analysis of methadone in plasma by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr Biomed Appl* 570: 198-202
- (2) Boulton DW, Arnaud P, and DeVane CL (2001): Pharmacokinetics and pharmacodynamics of methadone enantiomers after a single oral dose of racemate. *Clin.Pharmacol Ther* 70: 48-57
- (3) Dole VP, Nyswander M (1967): A medical treatment for diacetylmorphine (heroin) addiction, a clinical trial with methadone hydrochloride
- (4) Drasch G, Roider G, Quitterer D (2003): Der stereoselektive Nachweis von Levo- und Dextromethadon in Blutproben von Lebenden und verstorbenen Drogenabhängigen
- (5) Eap CB, Bourquin M, Martin J, Spagnoli J, Livoti S, Powell K, Baumann P, Deglon J (2000): Plasma concentrations of the enantiomers of methadone and therapeutic response in methadone maintenance treatments. *Drug Alcohol Depend* 61: 47-54
- (6) Eap CB, Buclin T, Baumann P (2002): Interindividual variability of the clinical pharmacokinetics of methadone: implications for the treatment of opioid dependence. *Clin Pharmacokinet*, 2002; 41(14): 1153-1193
- (7) Eap CB, Cuendet C, Baumann P (1990): Binding of d-methadone, l-methadone and dl-methadone to protein in plasma of healthy volunteers: role of the variants of α 1-acid glycoprotein. *Clin Pharmacol Ther* 47: 338-346
- (8) Eap CB, Finkbeiner T, Gastpar M, Scherbaum N, Powell K, Baumann P (1996): Replacement of (R)-methadone by a double dose of (R, S)-methadone in addicts: interindividual variability of the (R)/(S) ratios and evidence of adaptive changes in methadone pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol* 50: 385-389
- (9) Eisenmenger W, Schmid D (2008): Einfluss des Cytochrom P450 Enzyms CYP2D6 auf den Metabolismus von Methadon
- (10) Farrell M, Ward J, Mattick R, Hall W, Stimson GV, des Jarlais D, Gossop M, and Strang J (1994), Methadone maintenance treatment in opiate dependence, *Br Med J* 309: 997-1001
- (11) Ferrara SD, Tedeschi L, Frison G, Brusini G, Castagna F (1994): Drugs-of-Abuse Testing in Urine: Statistical Approach and Experimental Comparison of Immunochemical and Chromatographic Techniques; *J.Anal.Toxicol.* 18 (1994); 278-291
- (12) Galloway FR, Bellet NF (1999): Methadone conversion to EDDP during GCMS analysis of urine samples. *J Anal Toxicol* 23: 615-619

- (13) Gelbe Liste (2006), Medizinische Medien Informations GmbH, Neu-Isenburg
- (14) Gerber JG, Rhodes RJ, Gal J (2004): Stereoselective metabolism of methadone N-demethylation by cytochrome P4502B6 and 2C19. *Chirality*, 2004; 16(1): 36-44
Iribarne C, Berthou F, Baird S, et al. (1996) : Involvement of cytochrome P450 3A4 enzyme in the N-demethylation of methadone in human liver microsomes. *Chem Res Toxicol* 1996; 9: 365-73
- (15) Karow et al. (2006): *Allgemeine Pharmakologie und Toxikologie*, 14. Auflage 2006
- (16) Kintz P, Eser HP, Traqui A, Moeller M, Cirimele V, Mangin P (1997): Enantioselective separation of methadone and its main metabolite in human hair by liquid chromatography. *J. Forensic Sci* 42: 291-295
- (17) Kintz P et al. (1998): Enantioselective analysis of methadone in sweat as monitored by liquid chromatography ion spray-mass spectrometry. *Ther Drug Monit* 20: 35-40
- (18) Krausz M, Raschke P, Naber D (1999): Drug substitution in heroin dependence with
- (19) methadone. *Internist* 1999, 40 (6), 645-50
- (20) Kreek MJ, Hachey DL, Klein PD (1995): Stereoselective disposition of methadone in man. *Life Sci* 24: 925-932
- (21) Kristensen K, Angelo HR (1992): Stereoselective determination of the enantiomers of methadone in plasma using high performance liquid chromatography. *Chirality* 4: 263-267
- (22) Kristensen K, Angelo HR, Blemmer T (1994): Enantioselective high performance liquid chromatographic method for the determination of methadone in serum using an AGP and a CN column as chiral and analytical column, respectively. *J. Chromatogr A* 666: 283-287
- (23) Kristensen K, Blemmer T, Angelo HR, Christrup LL, Drenck NE, Rasmussen SN, Sjogren P (1996): Stereoselective pharmacokinetics of methadone in chronic pain patients. *Ther Drug Monit* 18: 221-227
- (24) Leavitt SB, Shinderman M, Maxwell S, Eap CB, Paris P (2000): When “enough” is not enough: new perspectives on optimal methadone maintenance dose. *Mt Sinai J Med* 67 : 404-411
- (25) Liu JG, Gong ZH, Qin BY (1999): Effects of low-pH treatment on camp second messenger system regulated by different opioid agonists. *Zhongguo Yao Li Xue Bao* 20: 500-504
- (26) Pohland A, Boaz HE and Sullivan HR (1971): Synthesis and identification of metabolites resulting from the biotransformation of d-methadone in man and the rat. *J. Med. Chem.* 14: 194-197, 1971

- (27) Schütz Harald (1993) : Screening von Drogen und Arzneimitteln mit Immunoassays – Ein Leitfaden für die Praxis, Abbott; 2. Auflage 1993
- (28) Schulz M, Schmoldt A (1997): Therapeutic and toxic blood concentrations of more than 500 drugs. Pharmazie 52: 895-912
- (29) Schmidt N, Brune K, Williams KM, Geisslinger G (1994): Stereoselective pharmacokinetics of methadone in beagle dogs. Chirality 6: 492-495
- (30) Schweikl H, Taylor JA, Kitareewan S, et al. (1993) : Expression of CYP1A1 and CYP1A2 genes in human liver. Pharmacogenetics 1993; 3: 239-49
Schulz M, Schmoldt A (1997): Therapeutic and toxic blood concentrations of more than 500 drugs, Pharmazie 52: 895-912
- (31) Stubbins MJ, Harries LW, Smith G, et al. (1996): Genetic analysis of the human cytochrome P450 CYP2C9 locus. Pharmacogenetics 1996; 6 429-39
- (32) Sullivan HR, Smits SE, Due SL et al. (1972), Metabolism of d-methadone: isolation and identification of analgesically active metabolites. Life. Sci. 11: 1093-1104, 1972
- (33) Vazquez V, Gury C, Laqueille X (2006): Methadone: From pharmacokinetic to clinical pharmacology. Encephale 2006 Jul-Aug; 478-86
- (34) Vos JW de, Geerlings PJ, Brink W van den, Ufkes JG, Wilgenburg H van (1995): Pharmacokinetics of methadone in 20 opiate addicts. Eur J Clin Pharmacol 48: 361-366
- (35) Wang JS, DeVane CL. (2003): Involvement of CYP3A4, CYP2C8, and CYP2D6 in the metabolism of (R)- and (S)-methadone in vitro. Drug Metab Dispos 2003; 31(6): 742-7
- (36) Wirth W, Gloxhuber C (1985): Toxikologie; Georg Thieme Verlag Stuttgart; 4.Aufl. 1985
- (37) Wolff K, Rostami Hodjegan A, Hay AW, Raistrick D, Tucker G (2000): Population-based pharmacokinetics approach for methadone monitoring of opiate addicts: potential clinical utility. Addiction 95: 1771-1783
- (38) Yang JC, Shan J, Ng KF, Pang P (2000): Morphine and methadone have different effects on calcium channel currents in neuroblastoma cells. Brain Res 870: 199-203
- (39) Yue Q-Y, Svensson J O, Bertilsson L, et al. (1995) : Racemic methadone kinetics in relation to the debrisoquine hydroxylation polymorphism in man. Therapie 1995; 88
- (40) Zangermann-Muncke P (1999): Interaktionen bei der Methadon-Substitution. Pharm. Ztg. 1999; 1444: 3431-3434

Danksagung

Herrn Prof. Dr. rer. nat. Ludwig von Meyer möchte ich für die Überlassung des Themas, die allzeit freundliche Unterstützung und die gute Betreuung während meiner gesamten Arbeit besonders herzlichen Dank aussprechen.

Herrn Prof. Dr. med. W. Eisenmenger, Vorstand des Instituts für Rechtsmedizin der Universität München, danke ich für die Ermöglichung dieser Untersuchungen.

Bedanken möchte ich mich auch bei den Mitarbeitern des toxikologischen Labors am Institut für Rechtsmedizin für ihre große Hilfsbereitschaft und die gute Zusammenarbeit.

Mein Dank gilt auch Herrn Dr. med. Frank Schäfer für die Überlassung der Blutproben.

Und zu guter Letzt danke ich meinen Eltern, die mir mein Medizinstudium und diese Arbeit erst ermöglicht haben.

Lebenslauf

Name: Albert Andreas Christoph Wicht

geb.: 02. April 1979 in Regensburg

Eltern: Dr. med. Andreas Wicht (Facharzt für Innere Medizin)
und

Margareta Wicht, geb. Blüml

Geschwister: Johannes Wicht, geb. 24.09.1983

Philipp Wicht, geb. 01.07.1985

Schulische Laufbahn: 09/85 - 03/86: Grundschule Killermann Regensburg

03/86 - 07/89: Grundschule Regensburg - Kareth

09/89 - 02/91: Musikgymnasium der Regensburger Domspatzen

02/91 - 06/99: St.-Michaels-Gymnasium d. Benediktiner in Metten

06/99 Abitur in Metten

Danach 09/99 - 07/00: Zivildienst beim Malteser - Hilfsdienst in Deggendorf

Universitäre Laufbahn:

04/01 - 11/08: Studium der Medizin an der Ludwig-Maximilian Universität München
seit 05/04 Doktorarbeit am Institut f.Rechtsmedizin d.LMU b.Prof.Dr.Ludwig v.Meyer

08.09.2004: Physikum in München

Famulaturen: Krankenhaus Bogenhausen Orthopädie, München

Krankenhaus Bogenhausen Innere Medizin, Endokrinologie

Praxis Dr.Wicht, Facharzt für Innere Medizin, Deggendorf

Poliklinik der LMU Innenstadt, Radiologie, München

PJ: 1.Tertial: Klinikum München Neuperlach, Chirurgie

2.Tertial: Klinik für Psychiatrie München Innenstadt

3.Tertial: Klinikum München Neuperlach, Innere Medizin

Staatsexamen: 13. November 2008 in München

