

**Bewertung von pharmakokinetischen
Parametern zur Phänotypisierung des
menschlichen Cytochrom P450 Enzyms CYP2D6
mittels Dextromethorphan**

Dissertation

**zur Erlangung der Doktorwürde (Dr. rer. nat.)
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn**

**vorgelegt von
DOROTHEE FRANK
aus Freiburg**

Bonn 2009

**Angefertigt mit Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen
Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn**

**Die vorliegende Arbeit wurde im Bereich Klinische Pharmazie des Pharmazeutischen
Instituts angefertigt**

- 1. Gutachter: Prof. Dr. Uwe Fuhr, Universität Köln**
- 2. Gutachter: Prof. Dr. Ulrich Jaehde, Universität Bonn**

Tag der mündlichen Prüfung: 04. Februar 2009

**Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn
http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online elektronisch publiziert.**

Erscheinungsjahr 2009

Für meine Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	1
1.1	Das Cytochrom P450-Enzysystem des Menschen	1
1.2	Charakterisierung des Cytochrom P450 2D6	3
1.2.1	Interindividuelle Einflussfaktoren auf die Aktivität von CYP2D6	5
1.2.1.1	Genetischer Polymorphismus	6
1.2.1.2	Ethnische Abstammung	8
1.2.1.3	Geschlecht und Alter	9
1.2.2	Intraindividuelle Einflussfaktoren auf die Aktivität von CYP2D6	10
1.2.2.1	Arzneimittelinteraktionen	10
1.3	Bestimmung der Enzymaktivität des CYP2D6	11
1.3.1	Genotypisierung	12
1.3.2	Phänotypisierung	13
1.3.2.1	Cocktailstudien	14
1.3.2.2	Validierung der Phänotypisierungssubstrate für Cytochrom P450 2D6	16
1.3.2.3	Phänotypisierungssubstrate für CYP2D6	19
1.3.2.3.1	Debrisoquin, Spartein	19
1.3.2.3.2	Tramadol	21
1.3.2.3.3	Metoprolol	23
1.3.2.3.4	Dextromethorphan	24
1.3.2.3.4.1	Detromethorphan: CYP2D6 Phänotypisierung mittels Messungen in Urin	29
1.3.2.3.4.2	Dextromethorphan: CYP2D6 Phänotypisierung mittels Einzelmessungen in Plasma oder Serum	31
1.3.2.3.4.3	Dextromethorphan: CYP2D6 Phänotypisierung mittels Speichelbestimmungen	32
1.3.2.4	Zusammenfassung der Validierung nach heutigem Stand	33
2	ZIELE DER ARBEIT	35
3	MATERIAL UND METHODEN	36
3.1	Materialien	36
3.1.1	Referenzsubstanzen	36
3.1.2	Reagenzien	37
3.1.3	Hergestellte Puffer und Lösungen	37
3.1.4	Geräte	37
3.1.5	Verbrauchsmaterialien	39

3.2	Phänotypisierungsstudien	39
3.2.1	Studienpopulation	39
3.2.2	Phänotypisierungscocktail und -prozedur	41
3.2.3	Blutabnahmen und Plasmagewinnung	44
3.2.4	Urinsammlung	45
3.3	Bestimmung von Dextromethorphan und seinem CYP2D6 abhängigen Metaboliten	
	Dextrorphan in Plasma und Urin	46
3.3.1	Methodenentwicklung	46
3.3.2	Herstellung von Stamm- und Arbeitslösungen	47
3.3.2.1	Matrix	47
3.3.2.2	Stammlösungen	47
3.3.2.3	Arbeitslösungen für Messungen in Plasma	47
3.3.2.4	Arbeitslösungen für Messungen in Urin	48
3.3.3	Probenaufarbeitung	49
3.3.4	Chromatographie	50
3.3.5	MS/MS-Detektion	51
3.3.6	Peakintegration	52
3.3.7	Kalibrierung	53
3.3.8	Einsatz zur Messung von Probandenproben aus den Studien A bis E	53
3.4	Validierung analytischer Methoden	53
3.4.1	Herstellung von Stammlösungen	54
3.4.2	Kalibrierung	54
3.4.3	Selektivität	54
3.4.4	Präzision und Richtigkeit	55
3.4.4.1	Definitionen	55
3.4.4.2	Variabilität innerhalb eines Tages (intra-day assay)	55
3.4.4.3	Variabilität an verschiedenen Tagen (inter-day assay)	56
3.4.4.4	Bewertung von Genauigkeit und Richtigkeit	56
3.4.5	Wiederfindung des Analyten (recovery)	56
3.4.6	Matrix-Effekte	57
3.4.7	Stabilität	58
3.4.7.1	Stabilität unbehandelter Proben (processing stability)	58
3.4.7.2	Stabilität aufgearbeiteter Proben (stability processed samples)	59
3.4.7.3	Stabilität aufgearbeiteter Proben im Autosampler (autosampler stability)	59
3.4.7.4	Stabilität nach dreimaligem Einfrieren und Auftauen (freeze thaw stability)	59
3.4.7.5	Langzeitstabilität	59

3.4.8	Sicherung der Validität einer Methode bei Messung von Proben mit unbekanntem Konzentrationen	59
3.4.9	Nachmessungen von Probandenproben	60
3.5	Bestimmung der Genotypen	61
3.5.1	Genotypisierung CYP2D6	61
3.5.2	Das activity-score System zur Einteilung der Allelaktivitäten	61
3.6	Pharmakokinetische Datenanalyse	62
3.6.1	Auswertung von Konzentrationen unterhalb des Quantifizierungslimits	62
3.6.2	Modellunabhängige pharmakokinetische Auswertung	62
3.7	Statistische Verfahren	65
3.7.1	Deskriptive Statistik	65
3.7.2	Beurteilende Statistik	65
3.7.2.1	Ermittlung des inter- und intraindividuellen Variationskoeffizienten	66
3.7.2.2	Korrelationsanalyse	66
3.7.2.3	Zusammenhang zwischen Genotyp und Phänotyp	67
3.7.2.4	Einfluss des Urin-pH auf die Phänotypisierung mittels Messungen in Urin	68
3.7.2.3.1	Zusammenhang zwischen renaler Clearance und Urin-pH	69
3.7.2.3.2	Zusammenhang zwischen inversem MV DEX/DOR und Urin-pH	70
3.8	Punkte-Scoringssystem der Validierungskriterien	70
4	ERGEBNISSE	72
4.1	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen durch die verwendeten Cocktailsubstanzen	72
4.2	Methodenvalidierung	72
4.2.1	Validierung der Methode zur Quantifizierung von Dextromethorphan und Dextrophan in Plasma	72
4.2.1.1	Linearität und untere Quantifizierungsgrenze	72
4.2.1.2	Präzision und Richtigkeit	74
4.2.1.3	Selektivität	75
4.2.1.4	Wiederfindung	76
4.2.1.5	Matrix-Effekte	76
4.2.1.6	Stabilität	76
4.2.2	Validierung der Methode zur Quantifizierung von Dextromethorphan und Dextrophan in Urin	78
4.2.2.1	Linearität und untere Quantifizierungsgrenze	78
4.2.2.2	Präzision und Richtigkeit	79

4.2.2.3	Selektivität	80
4.2.2.4	Wiederfindung	80
4.2.2.5	Matrix-Effekte	81
4.2.2.6	Stabilität	81
4.2.2.7	Sonstige Prüfungen	81
4.3	Ermittlung des geeignetsten Maßes zur Phänotypisierung von CYP2D6	82
4.3.1	Ergebnisse der CYP2D6-Genotypisierung	82
4.3.2	Einteilung der Genotypen in das activity-Score System	83
4.3.3	Ergebnisse der DEX- und DOR-Quantifizierung in Plasma ohne Deglucuronidierung	83
4.3.4	Ergebnisse der DEX- und DOR-Quantifizierung in Plasma mit Deglucuronidierung	90
4.3.5	Ergebnisse der DEX- und DOR-Quantifizierung in Urin ohne Deglucuronidierung	91
4.3.6	Ergebnisse der DEX- und DOR-Quantifizierung in Urin mit Deglucuronidierung	92
4.3.7	Ermittlung des inter- und intraindividuellen Variationskoeffizienten	94
4.3.7.1	Intraindividuelle Variationskoeffizienten: Messung der Konzentration in Plasma ohne Deglucuronidierung	95
4.3.7.2	Intraindividuelle Variationskoeffizienten: Messung der Konzentration in Plasma mit Deglucuronidierung	96
4.3.7.3	Intraindividuelle Variationskoeffizienten: Konzentrationsbestimmung in Urin ohne Deglucuronidierung	96
4.3.7.4	Intraindividuelle Variationskoeffizienten: Konzentrationsbestimmung in Urin mit Deglucuronidierung	97
4.3.8	Ergebnisse der Korrelationsanalyse	97
4.3.8.1	Ergebnisse der Korrelationsanalyse: EM	98
4.3.8.2	Ergebnisse der Korrelationsanalyse: PM	101
4.3.9	Zusammenhang zwischen Genotyp activity-score und Phänotypisierungsdaten	104
4.3.9.1	Zusammenhang zwischen AS und Plasma-Phänotypisierung mit und ohne Deglucuronidierung	105
4.3.9.2	Zusammenhang zwischen AS und Urin-Phänotypisierung mit und ohne Deglucuronidierung	109
4.3.10	Zusätzliche Validierung ausgewählter Parameter	112
4.3.10.1	Überprüfung eines linearen Zusammenhangs zwischen Genotyp-AS und Phänotyp	112
4.3.10.2	Ermittlung der inter- und intraindividuellen Variationskoeffizienten innerhalb der Genotyp-AS-Gruppen für ausgewählte Parameter	115
4.3.11	Einfluss des Urin pH auf die Phänotypisierung mittels Urindaten	116
4.3.11.1	Zusammenhang zwischen renaler Clearance und Urin-pH	116
4.3.11.2	Zusammenhang zwischen inversem MV DEX/DOR und Urin-pH	118

4.3.12	Ergebnisse des Punkte- Scoringssystems der Validierungskriterien	119
5	DISKUSSION	120
5.1	Messmethode zur Quantifizierung von Detromethorphan und Dextrorphan in Plasma und Urin	124
5.2	Das geeignetste Maß zur Phänotypisierung von CYP2D6	125
6	AUSBLICK	143
7	ZUSAMMENFASSUNG	144
8	SUMMARY	145
9	LITERATURVERZEICHNIS	146
10	TABELLENVERZEICHNIS	156
11	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	169
12	ANHANG	173
12.1	Demographische Daten, Randomisierung und Genotypen der Probanden	173
12.2	Ergebnisse Studie A	176
12.3	Ergebnisse Studie B	184
12.4	Ergebnisse Studie C	190
12.5	Ergebnisse Studie D	197
12.6	Ergebnisse Studie E	203
12.7	Auswertung des graphischen Zusammenhangs Genotyp-AS/Phänotyp	210
12.7.1	Kenndaten der Boxplots und Ergebnisse der Varianzanalyse	210
12.7.2	Graphische Zusammenhänge Genotyp-AS/Phänotyp für im Ergebnisteil nicht angeführte Parameter	240
12.8	Clearance und pH-Wert aller Urinsammelintervalle: Studie A-D	243

ABKÜRZUNGEN

ACN	Acetonitril
Ae	Ausgeschiedene Menge in Urin
Ae _{kum}	kumulativ ausgeschiedene Menge in Urin
AS	activity-score
AUC	Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve
AUC _{all}	Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve bis zum letzten Abnahmezeitpunkt
AUC _{last}	Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve bis zum Zeitpunkt der letzten messbaren Konzentration
AUC _{INF pred}	Abgeschätzte AUC vom Zeitpunkt t_0 bis unendlich
BMI	Body Mass Index
CE	Kollisionsenergie
Cl	Clearance
Cl _{met}	partielle Clearance
Cl _{pred}	totale Clearance
Cl _{ren}	Renale Clearance
Cl _{int}	Intrinsische Clearance
C _{max}	Maximalkonzentration
CS	Kalibrierstandard
CV intra	intraindividueller Variationskoeffizient
CYP	Cytochrom P450
DEX	Dextromethorphan
DNA	Desoxyribonucleinsäure
DOR	Dextrorphan
EM	extensive metabolizer
ESI	Elektrospray-Ionisierung
F	systemisch verfügbare Fraktion der verabreichten Dosis
GC	Gaschromatographie
GC-MS	Gaschromatographie mit massenspektrometrischer Detektion
HBr	Hydrobromid
HPLC	Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie
IM	intermediate metabolizer
ISTD	interner Standard

K _m	Michaelis-Menten-Konstante
LC	Flüssigkeitschromatographie
LC-MS/MS	HPLC-Tandemmassenspektrometrie
LLOQ	lower limit of quantification (unteres Quantifizierungslimit)
MeOH	Methanol
MV	Metabolisches Verhältnis
MW	Mittelwert
NADPH	Nikotinamidadenindinukleotidphosphat
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PM	poor metabolizer
QC	Qualitätskontrollprobe
RFLP	Restriktions-Fragment-Längen-Polymorphismen
SNP	single nucleotide polymorphism
Stabw.	Standardabweichung
SOP	Standard Operation Procedure
SSQ	Summe der Abweichungsquadrate
t _{first}	Zeitpunkt der ersten messbaren Konzentration
t _{last}	Zeitpunkt der letzten messbaren Konzentration
t _{max}	Zeitpunkt der maximalen gemessenen Konzentration
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung
ULOQ	upper limit of quantification (oberes Quantifizierungslimit)
UM	ultrarapid metabolizer
V _{max}	Maximale Umsatzgeschwindigkeit eines Enzyms

1 Einleitung

1.1 Das Cytochrom P450-Enzymsystem des Menschen

Die Wirkung von Arzneistoffen im menschlichen Körper unterliegt sowohl inter- als auch intraindividuellen Unterschieden. Diese beruhen auf Schwankungen sowohl in der Pharmakokinetik als auch in der Pharmakodynamik. Die variable Pharmakokinetik wird zu einem großen Anteil von genetischen Polymorphismen arzneistoffmetabolisierender Enzyme verursacht, wobei hier die Cytochrom P 450 (CYP) Enzyme die größte Rolle spielen. Diese Enzymfamilie ist maßgeblich für den oxidativen Metabolismus der Mehrzahl endogener Substrate und Xenobiotika. So wird geschätzt, dass sie für 70-80% aller Phase-I-Umwandlungen klinisch relevanter Pharmaka verantwortlich ist [1]. Dieser enzymatische Abbau von Stoffen insbesondere in der Leber stellt häufig den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Elimination dar, oder aber er führt zur Entstehung wirksamer Metabolite, wie es beispielsweise bei der Entstehung von Morphin aus Codein über das CYP2D6 der Fall ist [2]. Die individuelle Arzneistoffantwort unterliegt jedoch nicht nur diesen Variabilitäten in der Ausstattung mit CYP-Enzymen, sondern auch anderen Faktoren wie Geschlecht und ethnische Abstammung, sowie Ernährungsgewohnheiten, Krankheiten, Umwelteinflüssen oder auch dem Alter eines Menschen. Es ist daher auch bei gleichen verabreichten Dosen eines Pharmakons nur eingeschränkt möglich, die individuell entwickelte Arzneistoffwirkung vorherzusagen [3].

Im Jahre 1958 fand Martin Klingenberg in den mikrosomalen Fraktionen von Rattenlebern ein Kohlenmonoxid-bindendes Pigment, welches in Anwesenheit reduzierender Stoffe ein UV-Absorptionsmaximum von 450 nm besaß. Ihren Namen als Cytochrom P 450 Enzyme erhielten diese Proteine jedoch erst vier Jahre später, nachdem sie von Omura und Sato als Hämproteine identifiziert werden konnten. Nachfolgende Experimente von Cooper et al. bestärkten die Vermutungen über die cyclischen Funktionen dieses Proteins im Metabolismus endogener und fremder Stoffe [4].

Heute ist bekannt, dass CYP-Enzyme – über den gesamten Organismus verbreitet – vornehmlich in der Phospholipidmatrix des glatten endoplasmatischen Retikulums lokalisiert sind. Ihre primäre Funktion besteht in der Biotransformation lipophiler Substrate in polarere Verbindungen, ein Verfahren, welches essentiell für die anschließende renale Elimination ist.

Die Proteine der CYP-Familie bestehen aus einem ungefähr 480 bis 560 Aminosäuren großen Apoprotein mit einer prosthetischen Hämgruppe. Das Häm besteht aus einem Protoporphyrin IX-Ring mit einem zentralen Eisenatom als Chelatliganden. Für ihre katalytische Aktivität benötigen CYP-Enzyme NADPH-abhängige Cytochrom P450-Reduktasen. Die für den Katalysemechanismus notwendige Wechselwirkung zwischen beiden Proteinen wird durch die in der Biomembran enthaltenen Phospholipide, insbesondere Phosphatidylcholin, erleichtert. Typische durch CYP-Monooxygenasen vermittelte oxidative Biotransformationen sind die Hydroxylierung, die N-, O- und S-Desalkylierung, die N-Oxidation, die Sulfoxidation, die Epoxidierung, die N-Hydroxylierung, die Desaminierung, die Dehalogenierung und die Desulfurierung. Die Einführung von Hydroxylgruppen in ein vormals lipophiles Molekül bildet häufig die Basis für Phase-II-Biotransformationen wie die Konjugation mit Glucuronsäure oder Sulfongruppen, was zu einer weiter verbesserten Nierengängigkeit der Substrate führt. Die CYPs nehmen daher eine Schlüsselstellung in der Biosynthese und Biotransformation unzähliger endogener und exogener Substrate ein. Darüber hinaus scheinen sie essentiell für das Überleben sämtlicher eukaryoter Lebewesen zu sein, denn sie konnten ubiquitär im gesamten Tier- und Pflanzenreich sowie in Bakterien nachgewiesen werden [5, 6]. Als Zentrum der Biotransformation enthält die Leber den höchsten Gehalt und die höchste Aktivität an CYP-Enzymen. Auch andere Organe und körpereigene Barrieren, die einer hohen Xenobiotikabelastung ausgesetzt sind, enthalten größere Mengen an CYPs. Dies sind beispielsweise der Respirations- und Gastrointestinaltrakt oder Hirnregionen, die nicht von der Blut-Hirn-Schranke geschützt werden (z.B. Area postrema) [7-10].

Die standardisierte Nomenklatur der CYP-Enzyme richtet sich nach der Homologie ihrer Aminosäuresequenzen. Alle Enzyme erhalten den Präfix „CYP“, gefolgt von einer arabischen Ziffer, welche ihre Zugehörigkeit zu einer bestimmten Genfamilie angibt. Aus einer Genfamilie stammen alle Enzyme, deren Aminosäuresequenz zu 40% oder mehr identisch ist. Der folgende Buchstabe kennzeichnet die Subfamilie, deren Aminosäuresequenz zu mehr als 55% übereinstimmen muss. Abschließend folgt eine weitere arabische Ziffer, die das individuelle Enzym kennzeichnet. Für jedes Enzym wird das am häufigsten vorkommende Allel als Wildtyp-Allel mit *1 bezeichnet. Alle Allelvarianten werden entsprechend der Reihenfolge ihrer Entdeckung bzw. Beschreibung nummeriert (*2, *3, ... etc.) [11].

Im Menschen sind zurzeit (Februar 2008) 18 verschiedene Genfamilien und 49

Subfamilien von CYP-Enzymen bekannt. Dennoch scheinen lediglich die Familien CYP1, CYP2 und CYP3 einen nennenswerten Anteil am Arzneistoffmetabolismus zu haben. Jedoch zeigen diese Familien relativ geringe Substrataffinität und weisen relativ viele genetische Polymorphismen auf [12]. Die höchste relative Bedeutung für den Arzneistoffmetabolismus haben hierbei die Enzyme CYP3A4 (ca. 55% aller verschriebenen Arzneistoffe werden über das Enzym verstoffwechselt) und CYP2D6 (ca. 25%), gefolgt von CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 und CYP1A2. Es besteht jedoch kein direkter Zusammenhang zwischen der relativen Menge hepatischer CYPs und ihrer relativen Bedeutung für den Arzneistoffmetabolismus.

Aufgrund der großen Bedeutung der CYPs für den Arzneistoffmetabolismus und aufgrund der zentralen Rolle, die genetische Polymorphismen bei der Entstehung interindividueller Unterschiede bezüglich Wirksamkeit und Verträglichkeit von Arzneistoffen spielen, sind Kenntnisse über das Cytochrom P450 System essentiell für Arzneistoffentwicklung und -einsatz.

1.2 Charakterisierung des Cytochrom P450 2D6

Das menschliche CYP2D6 Enzym, welches auch als Debrisoquin-Hydroxylase bezeichnet wird, ist am oxidativen Metabolismus von 25% aller verschriebener Arzneistoffe beteiligt [1]. CYP2D6 ist hauptsächlich in der Leber lokalisiert, aber auch in Lungen- [13] und Herzgewebe [14]. Fremdstoffe, die Substrate dieses Enzyms darstellen, zeigen ähnliche Strukturmerkmale, beispielsweise sind sie alle starke organische Basen mit einem Stickstoff, der sich etwa 5-7 Å entfernt von der Stelle befindet, an der oxidiert wird [15]. Die Aminosäuren Asp301 [16] and Glu216 [17, 18] scheinen für die Bindung des Substrats essentiell zu sein.

Als endogene Substrate des Enzyms fand man Serotonin, welches über CYP2D6 zu 5-Methoxytryptamin regeneriert wird [19], Tyramin als Substrat für eine CYP2D6 vermittelte Dopaminsynthese [20], sowie Tryptamin, 5-Hydroxytryptophol, Nor-/Adrenalin, Serotonin und Thyrosin [21]. Hierbei unterscheiden sich die Substrate Nor-/Adrenalin als nicht-kompetitive CYP2D6 Inhibitoren von den anderen biogenen Substraten, die das Enzym kompetitiv hemmen. Die allen Stoffen gemeinsame Aminfunktion lässt eine Verwandtschaft zu xenobiotischen CYP2D6 Substraten feststellen.

Typische Arzneistoffe, die über CYP2D6 abgebaut werden, sind Neuroleptika, Antidepressiva, schwach wirksame Opiate und Betablocker [22], aber auch zahlreiche

weitere, wie in Tabelle 1 dargestellt ist. Die hohe Anzahl der über CYP2D6 metabolisierten Stoffe lässt auf die daraus resultierende Problematik schwer vorhersehbarer Plasmaspiegel schließen. So ist es möglich, dass gleiche Dosen bei verschiedenen Personen Wirkungen erzielen, die sowohl ober- als auch unterhalb der therapeutischen Breite liegen. So werden bei Menschen ohne aktives CYP2D6 (PM) so niedrige Morphinspiegel nach Codeingabe erreicht, dass ein schmerzstillender Effekt nahezu ausbleibt, andererseits kommt es bei UM zu Therapieversagen nach Standarddosen von Antidepressiva. Andere so auftretende, klinisch relevante Nebenwirkungen sind zum Beispiel eine gesteigerte Betablockade nach Propafenon-Gabe [23] oder konzentrationsabhängige Nebenwirkungen bei PM, die mit Antiarrhythmika mit enger therapeutischer Breite wie Flecainid oder Encainid behandelt wurden [24].

Tabelle 1. Klinisch relevante Substrate von CYP2D6 [13]

Stoffklasse	Arzneistoff	Reaktion CYP2D6
Analgetika/ Antitussiva	Codein	O-Demethylierung
	Dextromethorphan	
	Dihydrocodein	
	Norcodein	
	Oxycodon	
	Ethylmorphin	O-Deethylierung
	Hydrocodon	N-Demethylierung
Antiarrhythmika	Encainid	O-Demethylierung
	Flecainid	O-Dealkylierung (?)
	Mexiletin	Aromatic hydroxylation
	N-Propylajmalin	Benzylische Hydroxylierung
	Procainamid	Arylamine N-oxidation
	Propafenone	Aromatische Hydroxylierung
	Sparteine	Aliphatische Hydroxylierung
	Galantamin	O-Demethylierung
Antidementiva	Nicergolin	N-Demethylierung
Tricyclische Antidepressiva	Amitriptylin	Benzylische Hydroxylierung
	Clomipramin	Aromatische Hydroxylierung
	Desipramin	
	Imipramin	
	Nortriptylin	Benzylische Hydroxylierung
	Citalopram	N-Demethylierung

Stoffklasse	Arzneistoff	Reaktion CYP2D6
Andere Antidepressiva	Desmethylcitalopram	N-Demethylierung
	Fluoxetin	
	Fluvoxamin	unklar
	Maprotilin	
	Mianserin	Aromatische Hydroxylierung
	Mirtazapin	
	Paroxetin	
	Venlafaxin	Demethylierung
Antidiabetika	Phenformine	O-Demethylierung
Antiöstrogene	Tamoxifen	Aromatische Hydroxylierung
Antihypertensiva	Debrisoquin	Benzyliche Hydroxylierung
	Guanoxan	Aromatische Hydroxylierung
	Indoramin	
Antiemetika	Dolasetron	Aromatische Hydroxylierung
	Ondansetron	
	Tropisetron	
Antihistaminika	Mequitazin	Aromatische Hydroxylierung
	Promethazin	
Antipsychotika	Haloperidol	N-Dealkylierung
	Perphenazin	
	Risperidon	Aliphatische Hydroxylierung
	Thioridazin	Sulfoxidation
	Zuclopenthixol	N-Dealkylierung
Betablocker	Alprenolol	Aromatische Hydroxylierung
	Bufuralol	Benzyliche Hydroxylierung
	Bupranolol	Aromatische Hydroxylierung
	Carvedilol	
	Metoprolol	Aliphatische Hydroxylierung
	Propranolol	Aromatische Hydroxylierung

1.2.1 Interindividuelle Einflussfaktoren auf die Aktivität von CYP2D6

Die CYP2D6 Aktivität unterliegt starken interindividuellen Schwankungen in der Enzymaktivität, was in erster Linie durch den zugrunde liegenden genetischen Polymorphismus erklärt werden kann. Aber auch andere interindividuell variable Faktoren wie Alter, Geschlecht und insbesondere auch die ethnische Abstammung haben erheblichen

Einfluss auf die metabolische Kapazität des Enzyms.

1.2.1.1 Genetischer Polymorphismus

Der CYP2D6 Polymorphismus führt zu 30 - 40fachen Unterschieden in der Clearance von Arzneistoffen wie z.B. Nortriptylin [25]. Als Polymorphismen werden solche auf einem Gen (*monogen*) determinierten Merkmale bezeichnet, die in mindestens zwei Genotypen auftreten und deren Allelhäufigkeit mindestens 1% beträgt. Bei einer Häufigkeit von < 1% spricht man von seltenen genetischen Varianten.

Der CYP2D6 Polymorphismus wurde bereits in den 70er Jahren des letzten Jahrhunderts durch zwei Forschungsgruppen entdeckt: In Studien mit dem Antihypertensivum Debrisoquin sowie mit dem Antiarrhythmikum Spartein wurden bei einigen der teilnehmenden Probanden unerwartet schwere Nebenwirkungen beobachtet [26, 27]. In beiden Fällen zeigte sich, dass die Probanden eine stark verminderte Oxidations-Kapazität für die betreffende Substanz hatten, und dass dieser metabolische Defekt autosomal rezessiv monogenetisch vererbbar ist. Heute geht man von kodominanter Vererbung der CYP2D6 Ausprägung aus [28], was bedeutet, dass die Genprodukte beider Allele voll exprimiert sind und die zugehörigen Merkmale unabhängig voneinander ausgeprägt werden. Auch konnte bereits in den 1970er Jahren nachgewiesen werden, dass beide genetischen Polymorphismen durch dasselbe Gen codiert sind, und dass defiziente Metabolisierer von Spartein auch Debrisoquin nicht verstoffwechseln konnten [29, 30]. Es zeigte sich, dass diese verknüpften Polymorphismen aus Allelvarianten auf dem CYP2D6 Gen resultieren, welches auf Chromosom 22 lokalisiert ist [31, 32], und zu welchem bis heute über 80 Allelvarianten beschrieben sind [13, 33]. Der menschliche CYP2D Lokus besteht aus drei hochgradig homologen Genen: dem CYP2D8P, CYP2D7P und dem CYP2D6, wobei alle drei in benachbarten Regionen von etwa 45 kB angesiedelt sind [34]. Wie auch die anderen Vertreter der CYP2 Genfamilie bestehen die CYP2D Gene aus 9 Exons und 8 Introns.

Genetische Polymorphismen des CYP2D6 werden häufig durch Punktmutationen einzelner Basenpaare im entsprechenden DNA-Strang, auch SNP (*single nucleotide polymorphism*) genannt, bedingt. Solche SNPs können Aminosäuresubstitutionen verursachen, die in einer qualitativ und quantitativ veränderten katalytischen Aktivität im Vergleich zum Wildtyp resultieren. Daneben führen manche SNPs zu einem so genannten stillen Polymorphismus, bei dem der Austausch von Nukleotiden nicht zu einem Austausch von Aminosäuren führt. CYP2D6 defiziente Allele werden aber auch durch komplette

Deletion des CYP2D6 Gens, durch Single-Nukleotid Deletionen oder crossover Gen Konversionen bedingt [35].

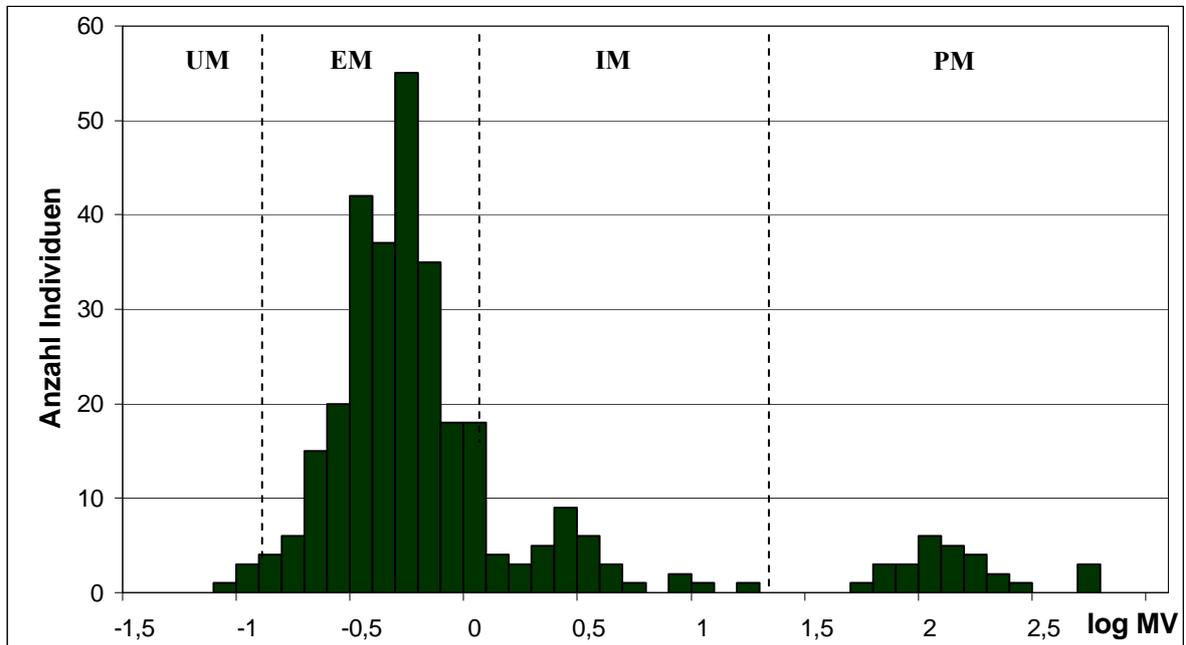
Aufgrund des CYP2D6 Polymorphismus lässt sich eine Population in verschiedene Untergruppen mit charakteristischer enzymatischer Aktivität (Phänotypen) einteilen. Personen, die CYP2D6 Substrate normal abbauen können, nennt man *extensive metabolizer* (EM). EM sind genotypisch durch ein oder zwei voll aktive Allele charakterisierbar. Individuen, die keine nennbare CYP2D6 Aktivität zeigen, tragen genotypisch zwei mutierte, inaktive Allele und werden als *poor metabolizer* (PM) bezeichnet. Die so genannten *intermediate metabolizer* (IM) sind heterozygot für ein defizientes und ein eingeschränkt funktionales Allel. Einen Sonderfall stellen die so genannten *ultrarapid metabolizer* (UM) dar. Aufgrund einer Genmultiplikation sind bei ihnen CYP2D6 Allele mehrfach exprimiert. Sie sind daher zu einer erhöhten Stoffwechsellistung fähig, und es wurden bereits UM mit bis zu 12 Extrakopien von funktionalen CYP2D6 Allelen beschrieben [31].

Voll funktionale CYP2D6 Allele sind das Wildtypallel CYP2D6*1 sowie das *2 Allel. Allele mit reduzierter Aktivität sind das *9, *10, *17, *29, *36, *41, *45 und *46 Allel [28, 36], wohingegen die Allele *3, *4,*5, *6, *7, *16, *36, *40, *42 und *56B Null-Allele, also Allele ohne Funktionalität, darstellen. Das erst kürzlich beschriebene Allel *41 erwies, dass eine reduzierte Aktivität nicht nur durch Veränderungen in codierenden Genabschnitten verursacht werden kann, sondern auch durch Mutationen in den intronischen Sektionen [37].

Die Tatsache, dass für CYP2D6 solch eine hohe Anzahl von Mutationen mit dem Resultat unterschiedlichster Enzymaktivität entdeckt wurde, sorgte dafür, dass sich der CYP2D6 Polymorphismus zu einem der am besten untersuchten genetischen Polymorphismen entwickelte [13]. So existieren zahlreiche Publikationen über Assoziationen zwischen Genotyp und Phänotyp, Beziehung zwischen Krankheiten und genetischen Varianten sowie über interethnische Unterschiede bezüglich der Verteilung dieser Varianten [38].

Die Auswirkungen auf den von CYP2D6 vermittelten Arzneistoffmetabolismus sind dramatisch. Dies wirkt sich beispielsweise besonders auf den Bereich der psychiatrischen Medikation aus, da viele der hier eingesetzten Arzneistoffe über CYP2D6 metabolisiert werden. So wurden bereits Dosisempfehlungen für zahlreiche Neuroleptika und Antidepressiva (z.B. Imipramin, Olanzapin oder Doxepin) publiziert, die sich um den

Faktor 5 bis 6 zwischen dem PM- und dem UM-Phänotyp unterscheiden. [39]. Abbildung 1 stellt die trimodale Verteilung der Genotypen-Untergruppen in einer kaukasischen Bevölkerung dar. Die Abgrenzungen zwischen den einzelnen Gruppen sind mit angegeben.



ultrarapid metabolizer (UM): $MV < 0.15$; extensive metabolizer (EM): $0.15 \leq MV < 1.2$; intermediate metabolizer (IM): $1.2 < MV < 20$; poor metabolizers (PM): $MV \geq 20$
MV: Metabolisches Verhältnis Ausgangssubstanz zu CYP2D6 abhängigem Metabolit [13]

Abbildung 1. Phänotypenverteilung einer europäischen Bevölkerung nach Phänotypisierung mit Spartein

1.2.1.2 Ethnische Abstammung

Die zum Teil beträchtlichen ethnischen Unterschiede im Metabolismus vieler Arzneistoffe beruhen zu einem Großteil auf der stark abweichenden Verteilung und Häufigkeit genetischer Polymorphismen zwischen Asiaten, Schwarzafrikanern, Kaukasiern und anderen ethnischen Gruppen. So bestehen interethnische Unterschiede bezüglich der Häufigkeit und der Art der Mutationen, durch die nicht-funktionale Allele bedingt werden [31]. Die Verteilung der genetischen Untergruppen beträgt bei europäischen Kaukasiern 7-10% PM, 10-15% IM, 70-80% EM, and 3-5% UM [40]. In der kaukasischen Bevölkerung ist hauptsächlich das *4 Allel mit einer Allelfrequenz von 20-25% ursächlich für den PM Genotyp und 70-90% aller kaukasischen PM lassen sich so erklären [13]. In der asiatischen Bevölkerung treten PM nur mit einer Häufigkeit von 1% auf [41], daher ist die Verteilung

der Subgruppen in dieser Bevölkerung unimodal und verglichen mit der bimodalen (oder teilweise auch trimodalen) Verteilung bei Kaukasiern nach rechts verschoben. Diese Verschiebung wird bedingt durch die bei Asiaten erhöhte Frequenz des *10 Allels mit reduzierter Aktivität (50% vs. 5%) und durch das Fehlen von duplizierten oder amplifizierten Haplotypen des *2 Allels, was beides zusammen zu einer insgesamt niedrigeren Aktivität bei Asiaten führt [31, 41]. Für afrikanische Populationen ist hingegen die erhöhte Häufigkeit des niedrig aktiven *17 Allels charakteristisch.

Diese ethnischen Unterschiede in der CYP2D6 Aktivität könnten in Zukunft für individuelle Therapieempfehlungen mit einbezogen werden.

1.2.1.3 Geschlecht und Alter

Mögliche interindividuelle Einflussfaktoren auf die enzymatische Aktivität sind Geschlecht und Alter. Durch die nicht X-chromosomal gekoppelte Natur der Vererbung von CYP-Polymorphismen ist die Häufigkeit einzelner Genotypen prinzipiell unabhängig vom Geschlecht. Generell ist aber zu konstatieren, dass die Datenlage hinsichtlich des Einflusses von Geschlecht und Alter auf die Aktivität von CYP2D6 nicht immer eindeutig und häufig sogar widersprüchlich ist. Hiefür mag der relativ geringe Anteil dieser Faktoren an der allgemein sehr hohen Schwankung der CYP-Aktivität zwischen einzelnen Individuen verantwortlich sein [42]. Des Weiteren bestehen geschlechts- und altersspezifische Unterschiede bezüglich Körperwasser- und Körperfettgehalt, Plasmaeiweißbindung oder schwankender Hormonspiegel. Nicht alle Studien, die diese Variabilitäten einschließen, weisen eine angemessen hohe Fallzahl auf, um dieser Tatsache Rechnung zu tragen. Außerdem kann es zur gegenseitigen Überlagerung der Faktoren kommen, wenn keine ausreichende Stratifizierung in Subgruppen vorgenommen wird [43].

Bezüglich CYP2D6 wurde von verschiedenen Autoren für Frauen eine höhere enzymatische Aktivität festgestellt [44, 45], während andere Untersuchungen keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede ergaben [46, 47]. Letzteres wird unterstützt durch die Ergebnisse einer kürzlich durchgeführten Studie, die multivariante Analysen bei einer relativ großen Studienpopulation (n = 419) einschließt und ebenfalls keine geschlechtsspezifischen Unterschiede in der CYP2D6 Aktivität aufzeigt [48], während andere Studien sowohl keine geschlechts- als auch keine altersabhängige Variation der Aktivität finden konnten [42].

Neugeborene und Kleinkinder weisen eine zum Teil stark abweichende Expression und

Aktivität einzelner CYP-Enzyme auf [49]. Auch in späteren Lebensjahrzehnten unterliegt die Aktivität einzelner CYPs einer altersbedingten Fluktuation. Jedoch ist die Studienlage hinsichtlich der Richtung des Effekts (Zu- oder Abnahme) nicht eindeutig. Unterstützt wird diese Beobachtung durch zahlreiche Studien, in denen eine allgemeine Aktivitätsabnahme arzneistoffmetabolisierender CYPs bei älteren Probanden (> 70 Jahre) festgestellt werden konnte. Im Gegensatz dazu wurden jedoch auch erhöhte Metabolisierungsraten im Alter, z.B. für Substrate von CYP2E1 und CYP3A4, vorgefunden [42].

Davon unabhängig bestehen bei älteren Personen oftmals physiologische Veränderungen, die Einfluss auf den Arzneistoffstoffwechsel haben. So nimmt im Alter die Leber- und Nierenfunktion ab oder die Blut-Hirnschranke kann leichter überwunden werden. Auch zeigen ältere Menschen häufig eine Unterernährung oder Ernährung mittels spezieller Diät, was ebenso Einfluss auf den Abbau von Xenobiotika hat [50]. Auch aufgrund dieser Erkenntnisse liegen Alters- oder geschlechtsbezogene Therapieempfehlungen für stark von CYP2D6 abhängig metabolisierte Arzneistoffe nahe.

1.2.2 Intraindividuelle Einflussfaktoren auf die Aktivität von CYP2D6

Innerhalb der Lebensspanne eines Menschen kann die CYP2D6 Aktivität beträchtlich schwanken. Jedoch zeigen Arzneistoffe, die auf viele andere CYPs induzierend wirken, wie beispielsweise das Rifampicin [51], Benzodiazepine oder orale Kontrazeptiva [52] auf das CYP2D6 keinen induzierenden Effekt. Die in Zigarettenrauch enthaltenen polycyclischen aromatischen Kohlenwasserstoffe, welche beispielsweise das CYP1A2 erheblich beeinflussen [53], sowie Alkohol steigern zwar die CYP2D6-Aktivität, jedoch wurde dieser Effekt nur im Gehirn beobachtet. Man vermutet, dass dieser Effekt ausgleichend auf die veränderten Neurotransmitterverhältnisse unter Alkohol- und Nikotinkonsum wirkt, da CYP2D6 eine Rolle in der Serotoninsynthese spielt [54]. Der Einfluss des Alters einer Person wird, wie oben bereits erwähnt, kontrovers diskutiert, wobei ein Einfluss von Umweltfaktoren auf die Enzymaktivität als gering anzusehen ist [55, 56]. Eine schwerwiegende Rolle spielen jedoch Arzneimittelwechselwirkungen, die durch die gleichzeitige Gabe mehrerer CYP2D6 Substrate bedingt werden.

1.2.2.1 Arzneimittelinteraktionen

Bei Stoffen, die gleichzeitig Substrate des CYP2D6 sind, kann es zu schwerwiegenden Wechselwirkungen durch gegenseitige Behinderung des Metabolismus kommen. Besonders ausgeprägt ist die potentielle Gefahr klinisch relevanter Wechselwirkungen im Rahmen von

Multidrug-Therapieschemata, wie sie zum Beispiel im Rahmen einer immunsuppressiven oder antiretroviralen Therapie Anwendung finden. Eine typische über CYP2D6 vermittelte Interaktion wäre beispielsweise die simultane Therapie von Paroxetin zusammen mit tricyclischen Antidepressiva [57]. Hier fungiert Paroxetin als CYP2D6 Inhibitor, so dass die Dosis der Triyca entsprechend angepasst werden sollte.

Auch bei älteren Personen besteht häufig die Gefahr von Interaktionen aufgrund von Polymedikationen, da hier nebeneinander bestehende chronische Erkrankungen therapiert werden müssen [50]. So kann auch die Compliance der Einnahme durch pharmakokinetische Wechselwirkungen mit daraus resultierender pharmakodynamischer Auswirkung deutlich beeinflusst sein [58].

1.3 Bestimmung der Enzymaktivität des CYP2D6

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) sind ein ernsthaftes gesellschaftliches Problem und führen zu signifikant erhöhter Morbidität und Mortalität sowie zu enormen Kosten im Gesundheitswesen. So ergab eine Metaanalyse, dass jährlich in den USA 2 Millionen Patienten in Krankenhäusern ernstzunehmende UAW entwickeln, auch wenn die Arzneistofftherapie gemäß herrschender Therapiempfehlungen durchgeführt wird. Im Jahre 1994 standen solche UAW an vierter bis sechster Stelle der Todesursachen in den USA. Ferner stellen sie den Grund für 13% aller Einweisungen in internistische Krankenhausabteilungen in Schweden und 7% aller Krankenhauseinlieferungen in Großbritannien dar [12]. Eine Studie aus dem Jahre 2001 zeigte, dass 59% der Stoffe, die in Studien über UAWs genannt werden, Substrate polymorpher CYP-Enzyme sind [59]. Auch wenn bestimmte UAW als unvermeidbar gelten, hilft eine optimierte Arzneimitteltherapie, die sich ausschließlich an den individuellen Bedürfnissen jedes einzelnen Patienten orientiert, UAW zu vermeiden. Wie bereits dargelegt, ist der individuelle Dosisbedarf jedes Patienten v.a. durch die Aktivität der arzneistoffmetabolisierenden CYPs determiniert und daher außerordentlich variabel. Dennoch finden Therapieempfehlungen bezüglich Genotypen-angepasster Dosen [60, 61] heutzutage noch kaum Eingang in die klinische Praxis. Im Regelfall wird vielmehr eine empirisch ermittelte Standarddosis ohne Kenntnis der individuellen Besonderheiten des Patienten verabreicht, was besonders bei Arzneistoffen mit niedriger therapeutischer Breite Probleme bereitet. Die Wahl der Standarddosis beruht auf der Mutmaßung, dass sie die optimale Dosierung für den Bevölkerungsdurchschnitt darstellt. Unter diesen Bedingungen ist eine

Dosisindividualisierung nur retrospektiv durch Beobachtung des therapeutischen Effekts oder eventuell auftretender UAW möglich. Nur wenigen Arzneistoffen mit besonders geringer therapeutischer Breite ist eine Therapiekontrolle mittels Therapeutischen Drug Monitorings vorbehalten. Es wäre daher von großem therapeutischem Nutzen, die hochvariable Arzneistoffantwort sowie mögliche Interaktionen zwischen gemeinsam verabreichten Arzneistoffen individuell vorhersagen zu können. Potentielle UAW könnten so schon im Vorfeld einer Behandlung evaluiert und vermieden werden. Außerdem könnte ein solcher Ansatz dabei helfen, teure, aber unterdosierte Therapien zu optimieren.

Zur Charakterisierung der persönlichen Enzymaktivität bieten sich zwei Verfahren an: die Genotypisierung, d.h. die Ermittlung der genetischen Ausstattung einer Person, oder die Phänotypisierung, bei der entsprechende Testsubstrate verabreicht werden, und deren Umsatz über das zu phänotypisierende Enzym in diversen Körperflüssigkeiten gemessen wird.

1.3.1 Genotypisierung

Die Bestimmung der genetischen Determinante für die persönliche CYP2D6 Aktivität wird als Genotypisierung bezeichnet. Der CYP2D6 Genotyp ist ein starker Prädiktor für die Enzymaktivität, und eine Genotypisierung bietet den Vorteil, dass die hierbei gewonnenen Informationen für eine Person unveränderlich sind, nicht durch äußere Einflüsse beeinflusst werden [55, 56], und dass nur eine Blutprobe gewonnen werden muss [62].

Untersuchungen von McElroy et al. ergaben, dass ein Screening nach den *3/*4 und *5 Mutationen bei Kaukasiern 95% aller PM aufdecken könnte, dennoch ist es schwierig, annähernd 100% aller PM durch klassische Genotypisierungsmethoden zu detektieren, da solch eine hohe Anzahl unterschiedlicher Mutationen an der Ausbildung des PM Genotyps beteiligt ist [62]. Heutzutage wird dies allerdings vereinfacht durch kommerziell erhältliche Genotypisierungs-Chips wie beispielsweise den AmpliChip CYP450 Test (Roche Diagnostics, USA), der 20 CYP2D6 Allele und sieben CYP2D6 Duplikationen detektiert. Der klassische Weg der Genotypisierung über Restriktions-Fragment-Längen-Polymorphismen (RFLP) in Verbindung mit multiplen Polymerase-Kettenreaktionen (PCR) bietet die Alternative zu solchen Chip-Tests [46]. Dieser Ansatz kann einen PM mit einer Zuverlässigkeit von 99% zuordnen und ebenso zwischen den Untergruppen der EM und PM unterscheiden, jedoch ist dieses Vorgehen recht aufwändig und vor allem teuer in der Anwendung.

Auch wenn es heutzutage nicht mehr allzu kompliziert ist, den Genotyp einer Person

zuverlässig zu bestimmen, detektiert man auf diese Weise dennoch nicht exakt den aktuellen Enzymstatus, da dieser, wie oben erläutert, weiteren Einflüssen unterliegt. Darüber hinaus können posttranslationale Modifikationen wie beispielsweise eine Phosphorylierung zu erhöhter oder erniedrigter Aktivität führen, was ebenfalls durch eine Genotypisierung nicht vorhergesagt werden kann [41].

1.3.2 Phänotypisierung

Bei dem Verfahren der Phänotypisierung wird die metabolische Kapazität des CYP2D6 *in vivo* durch Verabreichung selektiver Testsubstrate und anschließender Bestimmung jener Substrate sowie der über CYP2D6 entstehenden Metaboliten in diversen Körperflüssigkeiten ermittelt. So dient hier das Ausmaß des Substratumsatzes zum entsprechenden Metaboliten als pharmakokinetischer Parameter zur Bestimmung der Enzymaktivität.

Bei diesem Vorgehen werden alle Einflüsse auf die momentane CYP2D6 Aktivität erfasst, was die Phänotypisierung zu einem wichtigen Werkzeug der Grundlagenforschung und Arzneistoffentwicklung macht. So kann die Phänotypisierung auch dazu dienen, den Einfluss von Faktoren wie Alter, Krankheitszustand oder Nahrungsaufnahme auf den Arzneistoffmetabolismus abzuschätzen, und es lassen sich Schlüsse auf die Beeinflussung von CYP2D6 durch Erkrankungen wie z.B. Krebs ziehen [3]. Außerdem gibt es Ansätze, mit Hilfe einer Phänotypisierung die metabolische Kapazität einzelner Organe zu ermitteln, und das Verfahren als funktionellen Test für die Organfunktion anzuwenden [64].

Eine wachsende Bedeutung kommt der Phänotypisierung bei der Charakterisierung von Arzneistoffinteraktionen zu. So werden heute von allen maßgeblichen staatlichen Zulassungsbehörden vor Antrag auf Marktzulassung ausführliche Studien bezüglich möglicher Cytochrom P450 bedingter Interaktionen verlangt. Die Richtlinie der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA befürwortet eine Überprüfung des Interaktionspotentials während aller Phasen der Arzneistoffentwicklung. Ausschlaggebend hierfür sind die negativen Erfahrungen, die in den vergangenen Jahren beispielsweise mit der Wechselwirkung zwischen Terfenadin und Inhibitoren des CYP3A4 gemacht wurden. Auch steigt das Risiko von Wechselwirkungen exponentiell mit der Zahl der verabreichten Pharmaka [65, 66].

Das Prinzip von Interaktionsstudien basiert auf der gemeinsamen Verabreichung des zu untersuchenden Pharmakon und eines spezifischen Enzymsubstrates. Eine induktive oder inhibitorische Aktivität der Testsubstanz führt dabei zur Veränderung der Konzentration des

Enzymsubstrates und/oder seiner Metabolite in den untersuchten Körperflüssigkeiten. Durch einen Abgleich mit einem Referenzdurchgang, in dem anstatt der Testsubstanz lediglich Placebo verabreicht wird, lässt sich das induktive bzw. inhibitorische Potential der Testsubstanz berechnen.

Von besonderem therapeutischem Interesse sind phänotypische Untersuchungen zur Ermittlung des persönlichen Enzymstatus von Patienten, um möglichen toxischen Reaktionen oder Therapieversagen vorzubeugen. Um dies routinemäßig durchführen zu können benötigt man jedoch „alltagstaugliche“ Phänotypisierungsparameter, mit einer möglichst hohen prädiktiven Aussagekraft für die CYP2D6 Aktivität. In den vergangenen Jahrzehnten wurden zahlreiche Studien mit verschiedenen Testsubstraten durchgeführt, um einen solchen zuverlässigen Parameter zu etablieren.

Doch trotz des klaren Zusammenhangs, welcher zwischen der durch Phänotypisierung ermittelten CYP2D6 Aktivität und dem Risiko für schwere UAW gefunden wurde, hat sich die Phänotypisierung – ähnlich wie die Genotypisierung – selbst vor Beginn von Therapien mit der Gefahr schwerer Nebenwirkungen im klinischen Alltag bisher noch nicht durchgesetzt [64].

1.3.2.1 Cocktailstudien

Da von den Zulassungsbehörden Interaktionsstudien für verschiedene CYPs gefordert werden, und da die einzelne Gabe von Testsubstraten für die verschiedenen zu untersuchenden Enzyme zeit- und kostenaufwändig ist, hat sich die Durchführung so genannter Cocktailstudien zur Arzneistoffzulassung etabliert. Die gleichzeitige Verabreichung mehrerer Testsubstrate im Rahmen eines Phänotypisierungs-„Cocktails“ erlaubt die Abschätzung verschiedener CYP Enzymaktivitäten sowie auch der Aktivität des am Arzneistofftransport beteiligten Transportproteins p-Glycoprotein in einem einzigen Experiment [67]. Dieser Ansatz wurde zum ersten Mal von Schellens et al. in Leiden entwickelt [68], wurde daraufhin von Frye et al wieder aufgegriffen [69] und wird heutzutage zunehmend eingesetzt, da sich das Verständnis für die Rolle individueller Enzymausstattung für den Arzneistoffmetabolismus und die Möglichkeiten in der Arzneistoffanalytik beträchtlich erweitert haben.

Die Cocktailmethode führt somit zu stark erhöhter Effizienz, so dass bereits zahlreiche Phänotypisierungscocktails untersucht und publiziert wurden [70]. Ferner werden durch den kontrollierten Ablauf solcher Studien nicht-genetische Einflussfaktoren auf den

Metabolismus minimiert und so die intraindividuelle Variabilität der Arzneistoffantwort auf eine unvermeidliche Restvariabilität reduziert [67].

Den offensichtlichen Vorteilen eines Cocktails stehen erhöhte Anforderungen an Testsubstrate, Analytik und Probennahme entgegen. Durch simultane Verabreichung mehrerer pharmakologisch wirksamer Substanzen sind Probanden und Patienten einer erhöhten Belastung ausgesetzt. Aus Sicherheitsgründen muss die Dosierung jedes einzelnen Cocktailbestandteils deshalb so gering wie möglich gewählt werden, ohne dabei eine Unterschreitung des analytischen Quantifizierungslimits zu riskieren. Es muss zudem ausgeschlossen werden, dass die verabreichten Substrate untereinander metabolische oder klinische Interaktionen aufweisen, oder dass bei der nachfolgenden Analytik Interferenzen entstehen. Um die Belastung für die Probanden und auch die Fehleranfälligkeit der Probennahme zu minimieren, versucht man, die Anzahl der Proben möglichst niedrig zu halten, oder gar, für die einzelnen CYPs Einzelpunktdetektionen zur zuverlässigen Phänotypisierung zu etablieren. Wie im folgenden Abschnitt am Beispiel des CYP2D6 erläutert wird, benötigen auch solche Cocktailverfahren eine Validierung bezüglich der Kombination und der Dosen der eingesetzten Substrate sowie der nachfolgenden Analytik [70].

Die Anwendung definierter Validierungskriterien auf diverse publizierte Phänotypisierungscocktails führte zu den in Tabelle 2 angeführten Empfehlungen.

Tabelle 2. Empfohlene Phänotypisierungsverfahren in Cocktailstudien [70]

Enzym/ Trans- porter	Substrat (p.o. wenn nicht anders angegeben)	Phänotypisierungsmaß (kursive Schrift sofern das Verfahren noch zusätzlicher Validierung bedarf)
CYP1A4	Coffein 100– 200mg	Paraxanthin/Coffein-ratio in einer einzelnen Plasma oder Speichelproben 4–8 h postdose Coffein Clearance/F, Problem: viele Proben benötigt
CYP2C9	Tolbutamid 125–500mg Warfarin 10 mg+Vitamin K 10mg	Tolbutamid Konzentration in einzelner Plasmaprobe 24 h postdose Tolbutamid Clearance/F, Problem: viele Proben benötigt Warfarin AUC, Problem: lange Sammelperiode 72 h Plasmasammlung erforderlich

Enzym/ Trans- porter	Substrat (p.o. wenn nicht anders angegeben)	Phänotypisierungsmaß (kursive Schrift sofern das Verfahren noch zusätzlicher Validierung bedarf)
CYP2C19	Mephenytoin 50-100mg Omeprazol 20- 40mg	Ausscheidung von (R, S)-4'-OH-Mephenytoin in den 0–12 h postdose-Urin, Problem: Substanz schwer verfügbar Omeprazol/5-OH-Omeprazol-ratio in einer einzelnen Plasmaprobe 2–3 h postdose
CYP2D6	Debrisoquin 10mg Dextromethorphan-HBr 30mg	4-OH-Debrisoquin/(4-OH-Debrisoquin+ Debrisoquin)-ratio in 0–8 h postdose Urin, Problem: Substanz schwer verfügbar Dextromethorphan/Dextrophan-ratio in 0–8(-24) h postdose Urin, Probleme: Einfluss von Urin-pH und -Fluss, hohe intraindividuelle Variabilität <i>Dextromethorphan Clearance/F, Problem: viele Proben benötigt</i>
CYP2E1	Chlorzoxazon 200–500mg (nicht im Rahmen eines Cocktails zu verwenden)	6-OH-Chlorzoxazon/Chlorzoxazon-ratio in einzelner Plasmaprobe 2–4 h postdose, Problem: Chlorzoxazon inhibitiert CYP3A4 Chlorzoxazon Clearance/F, Probleme: Chlorzoxazon inhibitiert CYP3A4, viele Proben benötigt
CYP3A4 (intestinal, hepatisch)	Midazolam 0,075–1mg i.v. Midazolam 2mg p.o.	Clearance von Midazolam i.v. (hepatisches CYP3A4), Problem: viele Proben benötigt, aber: Verfahren mit limitierter Probennahme vorhanden Clearance/F von oral verabreichtem Midazolam (gesamtes CYP3A4), Problem: viele Proben benötigt, aber: Verfahren mit limitierter Probennahme vorhanden Intestinaler Abbau von oral verabreichtem Midazolam (intestinales CYP3A4), Probleme: nur zusammen mit i.v. Gabe von Midazolam valide, viele Proben benötigt
NAT2 (N- Acetyl-trans- ferase 2)	Coffein 100– 200mg	Metabolisches Verhältnis (AFMU+AAMU)/(AFMU+AAMU+1X+1U) in Urin ungefähr 4–6 h postdose (andere ähnliche ratios sind auch möglich)
P-Glyco- protein	Digoxin 0,5mg	<i>Digoxin C_{max} angepasst an Unterschiede in der Kreatininclearance;</i> <i>Problem: hohe intraindividuelle Variabilität</i>

In den vergangenen Jahren konnte sich die ebenso selektive wie empfindliche HPLC-Tandemmassenspektrometrie (LC-MS/MS) als bioanalytischer Standard etablieren. Mit ihrer Hilfe lässt sich die wechselseitige Beeinflussung der Analyten untereinander im Regelfall ohne großen experimentellen Aufwand vermeiden [71, 72]. So hat sich die Cocktailstrategie in den letzten Jahren als effizientes Screening-Werkzeug zur Untersuchung verschiedenster Einflussfaktoren auf das CYP-System durchgesetzt.

1.3.2.2 Validierung der Phänotypisierungssubstrate für Cytochrom P450 2D6

Das am besten geeignete Maß zur Bestimmung der CYP2D6 Aktivität wird dargestellt

durch die totale Clearance einer Substanz, die ausschließlich von diesem Enzym verstoffwechselt wird. Diese totale Clearance (Cl_{pred}) kann durch Bestimmung der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) nach peroraler Applikation bestimmt werden, wobei F die systemisch verfügbare Fraktion der verabreichten Arzneistoffdosis darstellt:

$$Cl_{\text{pred}} = F \cdot \text{Dosis} / \text{AUC} \quad (1)$$

Jedoch tragen häufig mehrere Enzyme sowie renale Elimination zur Ausscheidung einer Substanz bei. Daher würde man, zumindest theoretisch betrachtet, die Ermittlung der partiellen Clearance (Cl_{met}) einer zu hohem Anteil durch CYP2D6 metabolisierten Substanz zu ihrem CYP2D6 abhängigen Metaboliten als Goldstandard zur Aktivitätsbestimmung ansehen. Auch für den Fall, dass ein Testsubstrat durch mehrere Enzyme gleichzeitig verstoffwechselt wird, gilt die partielle Clearance des zu phänotypisierenden Enzyms als Goldstandard [64].

Da beide genannten Verfahren jedoch auf der Abnahme einer großen Anzahl von Blutproben plus zusätzlicher Bestimmung der Wiederfindung in Urinproben beruht, gestaltet sie sich recht zeit- und kostenintensiv und ist unkomfortabel für die Testpersonen. Aufgrund dieser Problematik bemüht man sich seit geraumer Zeit, vereinfachte Phänotypisierungsverfahren zu ermitteln. Vorteile bieten hier insbesondere Einzelpunktbestimmungen in Plasma aufgrund geringerer Fehleranfälligkeit im Vergleich zu längeren Urinsammelintervallen. Jedoch bieten auch Messungen in Urin oder Phänotypisierungen in Speichel gewisse Vorteile wie die fehlende Invasivität der Methode.

Die meisten Indizes zur CYP2D6 Bestimmung beruhen auf dem metabolischen Quotienten aus der Ausgangssubstanz und dem jeweiligen CYP2D6 abhängigen Metaboliten in diversen Körperflüssigkeiten. Diese metabolischen Quotienten etablierter CYP2D6 Prüfsubstrate wie Debrisoquin, Spartein, Tramadol [73, 74], Metoprolol [75] oder Dextromethorphan (DEX) [76] zeigen bimodale oder sogar trimodale [48] Häufigkeitsverteilungen, was die EM, (IM) und PM Untergruppen reflektiert. Da CYP2D6 bereits bei niedrigen Substratkonzentrationen gesättigt vorliegt, kann die Dosis der Probesubstanzen relativ niedrig gehalten werden, was das Risiko für UAW reduziert [77].

Ein Grund für die bis dato fehlende Anwendung der Phänotypisierung im klinischen Alltag ist der Mangel an ausreichend validierten Phänotypisierungsassays. Um dieses Problem zu beheben, benötigt man für jedes Verfahren vorher festgelegte Validierungskriterien, die es auch ermöglichen, die Verfahren untereinander zu vergleichen. Doch trotz intensiver Forschung besteht selbst für solch wichtige

arzneistoffmetabolisierende Enzyme wie das CYP2D6 noch immer die Ungewissheit, welches Testsubstrat bzw. welcher Testparameter die Enzymaktivität möglichst exakt wiedergibt [77]. Bezüglich der CYP2D6 Phänotypisierung werden bereits seit über 20 Jahren Studien mit unterschiedlichsten Probesubstraten durchgeführt. Die Bedeutung einer systematischen Validierung von Phänotypisierungssubstraten und -parametern wird dabei immer wieder betont, jedoch gibt es bis heute keine einheitlich angewandten Kriterien. Angelehnt an bisherige Publikationen in diesem Bereich wurden für diese Arbeit daher folgende Validierungskriterien aufgestellt:

Tabelle 3. Validierungskriterien für CYP2D6 Testsubstrate [64, 77]

1	Veränderter Metabolismus unter Komedikation mit CYP2D6 Inhibitoren
2	Metabolismus der Substanz unterschiedlich bei gesunden Probanden und Patienten mit Lebererkrankung
3	Korrelation der Konzentration des CYP2D6-vermittelten Metaboliten mit CYP2D6 Aktivität und Gehalt in humanen Lebermikrosomen
4	Bewiesene in-vitro Spezifität des ausgenutzten metabolischen Schrittes
5	Hoher Anteil des ausgenutzten metabolischen Schrittes am Gesamtmetabolismus
6	Gute Verfügbarkeit der Substanz (Registriert als Therapeutikum)

Tabelle 4. Validierungskriterien für CYP2D6 Phänotypisierungsparameter [64, 77]

7	Reproduzierbarkeit (= niedriger Variationskoeffizient bei wiederholten Tests)
8	Korrelation mit der AUC der Ausgangssubstanz und mit Verhältnis AUC Ausgangssubstanz/AUC CYP2D6 abhängiger Metabolit
9	Korrelation mit der Partialclearance Ausgangssubstanz zum CYP2D6-vermittelten Metaboliten
10	Korrelation mit anderen validierten Parametern für CYP2D6 (z.Bsp. MV Debrisoquin/4-Dehydrodebrisoquin in 0-8 h Urin; MV DEX/DOR in 0-24 h Urin)
11	Ergebnisse reflektieren genetischen Polymorphismus
12	Unabhängigkeit von Urin-pH
13	Unabhängigkeit von der Nierenfunktion
14	Wenig invasive Methode (keine Blutabnahmen)
15	Bequemlichkeit der Methode für den Probanden/Patienten
16	Geringer technischer Aufwand
17	Geringes Risiko für Fehler bei der Probengewinnung (MV in einer Einzelprobe überlegen einer langen Urinsammelperiode)

Fett geschriebene Nummern: höchstrangige Kriterien

Die gute Reproduzierbarkeit einer Methode sowie eine gute Korrelation mit der AUC der Ausgangssubstanz, mit dem Verhältnis AUC Ausgangssubstanz/AUC CYP2D6 abhängiger Metabolit, mit der Partialclearance und mit gut validierten Vergleichsparametern können hierbei als höchstrangige Kriterien angesehen werden.

In den folgenden Abschnitten wird der heutige Stand der Validierung für CYP2D6 Phänotypisierungssubstrate genauer dargelegt.

1.3.2.3 Phänotypisierungssubstrate für CYP2D6

1.3.2.3.1 Debrisoquin, Spartein

Debrisoquin und Spartein waren die ersten Substanzen, an denen der Polymorphismus im oxidativen Abbau von CYP2D6 Substraten beobachtet wurde, und so wird der CYP2D6 Polymorphismus auch als "Debrisoquin/Spartein Polymorphismus" bezeichnet. Debrisoquin wurde in der Vergangenheit zur Therapie des Bluthochdrucks eingesetzt, während Spartein als Antiarrhythmikum diente. Beide Substanzen werden seit den späten 1970er Jahren zur CYP2D6 Phänotypisierung eingesetzt, und die metabolischen

Verhältnisse beider Stoffe mit den jeweiligen Metaboliten korrelieren in starkem Ausmaß miteinander [30]. Obwohl beide Arzneistoffe noch erhältlich sind, ist ihr Einsatz für Phänotypisierungszwecke heute stark eingeschränkt, da sie in vielen Staaten, so auch in Deutschland, den USA und einigen Staaten im fernen Osten nicht mehr als Therapeutika zugelassen sind, was ihren Einsatz gegenüber anderen Substanzen deutlich erschwert [78].

Beim Einsatz von Debrisoquin wird das metabolische Verhältnis Debrisoquin/4-Hydroxydebrisoquin zur CYP2D6 Phänotypisierung herangezogen. Es korreliert gut ($r = 0,890$, $p < 0,0005$) mit *in-vitro* Messungen zur CYP2D6 Aktivität (Cl_{int} von Dextromethorphan in humanen Lebermikrosomen) und mit anderen CYP2D6 Phänotypisierungssubstraten [77]. Dieses MV, gemessen in verschiedenen Urinsammelintervallen, dient häufig als Referenzmethode zur Bewertung anderer Phänotypisierungsverfahren. Ebenso zeigt das MV eine gute Reproduzierbarkeit nach Gabe der Standarddosis von 10 mg und es korreliert eng mit dem CYP2D6 Gehalt und der Enzymaktivität in humanen Lebermikrosomen [79]. Das MV im 0-8 h Urin gab bei der Untersuchung in EM über einen Dosisbereich von 10-40 mg keinen Anhaltspunkt für einen dosisabhängigen Metabolismus [80].

Ein Vorteil beim Einsatz von Debrisoquin ist der fehlende Einfluss des Urin-pH auf das MV, was aus dem hohen pKa Wert und der hohen Polarität der Substanz resultiert [81]. Ein Nachteil hingegen ist, dass der metabolische Schritt von Debrisoquin zu 4-Hydroxydebrisoquin nicht nur von CYP2D6 vermittelt, sondern auch von CYP1A1 [82], wobei beide Enzyme gleiche K_m und V_{max} Werte aufweisen. Darüber hinaus kann der klassische CYP2D6 Inhibitor Chinidin beide metabolischen Wege blockieren. Dennoch erklären Lu et al., dass CYP1A1 *in-vivo* zu einem Anteil von nicht mehr als 2% zum Gesamtmetabolismus von Debrisoquin beiträgt und somit CYP2D6 das vorherrschende Enzym im Metabolismus der Substanz darstellt [83]. In ihrem 2003 publizierten Review bezeichnen Tanaka et al. aufgrund der relativ niedrigen Umsatzrate der Substanz die Messung von Debrisoquin in Urin als am besten validiertes Verfahren zur Phänotypisierung von EM. Dennoch betonen sie einschränkend das mögliche Auftreten einer Hypotonie nach der Administration [84], wobei dieses relativ geringe Risiko bezüglich der Arzneistoffsicherheit von Debrisoquin in Phänotypisierungsstudien kaum als relevant anzusehen ist.

Spartein stellt ebenso eine sehr geeignete Phänotypisierungssubstanz dar, da dessen

Metabolismus nahezu ausschließlich über CYP2D6 vermittelt wird und 90% der dehydrierten Metaboliten (2-Dehydrospartein und 5-Dehydrospartein = Dehydrosparteine) im Urin wieder zu finden sind [85]. Nach der Einnahme wird Spartein zunächst über CYP2D6 zu einem instabilen N1-Oxid abgebaut, und dieses zerfällt daraufhin zu 2- und 5-Dehydrospartein [27]. Nach der Standarddosis von 100 mg Sparteinsulfat wird zu Phänotypisierungszwecken das MV Spartein/Dehydrosparteine in verschiedenen Urinsammelintervallen ausgewertet, da dieses gut mit dem Verhältnis aus der AUC Spartein zu AUC Dehydrosparteine in Plasma korreliert [68]. 100 mg Sparteinsulfat machen nur 10% der zur Therapie von Arrhythmien eingesetzten Dosis aus, weshalb keinerlei pharmakologische Effekte auf die Herzfrequenz zu erwarten sind. Die meisten Studien, in denen Spartein zur Phänotypisierung eingesetzt wird, beruhen auf Auswertungen des 0-12 h Sammelintervalls, da nach 12 Stunden die Ausscheidung von Spartein und Metaboliten beendet ist. Dennoch fand eine Studie, die die 0-4 and 0-8 h Intervalle mit dem 0-24 h Intervall verglich, ebenfalls signifikante Korrelationen (Spearman Rangkorrelationskoeffizient (ρ): $\rho = 0,92$, $p < 0,001$ und $\rho = 0,98$, $p < 0,001$) für die untersuchten Zeiträume [77]. Sollen PM phänotypisiert werden, muss das Urin-Sammelintervall auf 24 h erhöht werden, da bei PM innerhalb dieser Zeit weiter signifikante Mengen Ausgangssubstanz sowie relevanter Metabolite ausgeschieden werden. Das MV Spartein/Dehydrosparteine in Urin dient zuverlässig einer Unterscheidung zwischen EM und PM, und eine Studie mit 195 Kaukasiern [55] wies sogar eine bimodale Verteilung innerhalb der EM Subgruppe auf, welche die Abgrenzung zwischen EM und IM darstellt. Spartein kann auch bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zur Phänotypisierung eingesetzt werden [86, 87], da vor der renalen Elimination der Substanz im Phase-II-Metabolismus keine Glucuronide gebildet werden [84]. Somit bleibt das MV auch bei eingeschränkter Nierenfunktion unverändert, was als Vorteil von Spartein gegenüber anderen Substanzen anzusehen ist.

Zusammengefasst lässt sich sagen, dass sowohl Debrisoquin als auch Spartein ausgesprochen geeignete Phänotypisierungssubstrate für CYP2D6 sind, wobei heutzutage die eingeschränkte Verfügbarkeit beider Substanzen einen klaren Nachteil gegenüber weltweit erhältlichen und auch zugelassenen Stoffen ausmacht.

1.3.2.3.2 Tramadol

Der analgetische Effekt von Tramadol wird hauptsächlich über den Metaboliten (+) M1 (= (+)-O-Desmethyltramadol) vermittelt, da dieser eine 200-mal höhere Affinität zum

Opioid- μ -Rezeptor aufweist als die Ausgangssubstanz. Es ist bekannt, dass die (+) M1-Bildung CYP2D6 vermittelt verläuft. Beispielsweise zeigten *in-vivo* Studien, dass die Bildung von (+) M1 unter Komedikation mit dem CYP2D6 Substrat Paroxetin vermindert ist [88], und dass die bei PM verminderte CYP2D6 Aktivität bei diesen Personen zu einem niedrigeren analgetischen Effekt führt als bei EM [74]. Jedoch muss die Verträglichkeit von Tramadol als limitierender Faktor für dessen Einsatz als Phänotypisierungssubstrat angesehen werden, da als Nebenwirkungen beispielsweise häufig Übelkeit/Erbrechen, Müdigkeit oder Benommenheit auftreten [89].

Eine Studie von Abdel-Rahman et al. [73] ergab eine mäßige Korrelation (Pearson Korrelationskoeffizient (r): $r = 0,43-0,56$; $n = 12$) zwischen dem Tramadol/M1 MV in Plasma oder der Tramadol AUC 0-24 h und dem molaren Verhältnis DEX/DOR im 12-24 h Urin Sammelintervall, welches als zuverlässiger CYP2D6 Phänotypisierungsparameter gilt. Darüber hinaus wird die M1 Bildung *in-vitro* nicht nur von CYP2D6 sondern auch in hohem Ausmaß von CYP2B6 und CYP2C19 vermittelt, sowie zu einem geringeren Ausmaß von anderen CYPs [90]. Somit lassen diese Daten schließen, dass Tramadol bezüglich eines selektiv über CYP2D6 vermittelten Metabolismus verglichen mit anderen Substanzen von niedrigerem Nutzen für eine CYP2D6 Phänotypisierung ist.

Pedersen et al. [74] führten eine Studie durch, in der eine Studienpopulation von 276 Probanden 50 mg Tramadol Hydrochlorid erhielt, woraufhin der ausgeschiedene Urin für 8 h gesammelt wurde. Tramadol liegt als Racemat vor, und es wurde schon früher aufgrund der Resultate einer *in-vitro* Beobachtung vermutet, dass die CYP2D6-vermittelte O-Demethylierung stereoselektiv erfolgt [91]. Also maßen Pedersen et al. die Konzentrationen beider Enantiomere des Tramadols sowie des Metaboliten M1 und verglichen die Ergebnisse mit den Resultaten der Spartein-Bestimmungen in Urin: das Verhältnis (-) M1/(+) M1 zeigte eine bimodale Verteilung der Daten wie man sie auch bei der Spartein-Phänotypisierung beobachtet hatte [74]. Diese Resultate sowie die Beobachtung, dass in EM die in Urin ausgeschiedene Menge an (+) M1 höher als die an (-) M1 war, legen nahe, dass die V_{\max} für die O-Demethylierung von (-) Tramadol *in-vivo* ebenso höher ist, so dass PM von dem über (+) M1 vermittelten schmerzhemmenden Effekt nicht so gut profitieren wie EM. In Plasmaproben von PM waren die Tramadol und M1 Konzentrationen zu niedrig, um sie mit dem hier angewendeten HPLC-Messverfahren detektieren zu können (LLOQ = 0,01 $\mu\text{mol/L}$). Daher wäre eine höhere Dosis Tramadol oder aber sensitivere Messmethoden unerlässlich für eine Auswertung von Plasmaproben zur CYP2D6

Phänotypisierung mit Tramadol.

Diese Daten lassen darauf schließen, dass Tramadol möglicherweise auf Basis einer Auswertung des MV (-) M1/(+) M1 im 0-8 h Urin eine geeignete Phänotypisierungssubstanz darstellt, doch benötigt es weiterer Studien um die Validität von Tramadol für diese Zwecke zu ermitteln.

1.3.2.3.3 Metoprolol

Der Polymorphismus im oxidativen Abbau von Metoprolol wurde 1982 von Lennard et al. erstmals beschrieben [92]. Die Hauptschritte im Metoprolol-Metabolismus sind O-Demethylierung, α -Hydroxylierung, and N-Dealkylierung [75]. In der zur Phänotypisierung standardmäßig eingesetzten Dosis von 100 mg stellt Metoprolol ein recht gutes Phänotypisierungssubstrat dar [78], da 70-80% seines Metabolismus CYP2D6 vermittelt ablaufen. Das Enzym katalysiert die α -Hydroxylierung und einen geringen Prozentsatz der O-Demethylierung, wobei die α -Hydroxylierung ausschließlich CYP2D6 vermittelt abläuft, was Studien mit humanen Lebermikrosomen zeigten. An die O-Demethylierung, die auch von anderen Enzymen abhängig ist [75, 77, 93], schließt sich der weitere Abbau zu einem Carboxy-Metaboliten an, an dessen Bildung CYP2D6 nicht beteiligt ist [26]. Die CYP2D6 vermittelte O-Demethylierung erfolgt stereoselektiv: In EM wird bevorzugt (*R*)-Metoprolol demethyliert, wohingegen in PM die Demethylierung von (*S*)-Metoprolol überwiegt [75]. Diese Beobachtungen legen nahe, dass in PM bei der gleichen Konzentration an racemischem Metoprolol weniger aktives (*S*)-Enantiomer vorliegt als in EM. [94]. Das MV von Metoprolol/ α -Hydroxymetoprolol in Urin wird beeinflusst von einer Korrelation zwischen dem MV und dem Urin-pH ($r = 0,6$; $p < 0,05$; $n = 36$) [57], und Labbé et al. erklärten, dass dies 20-80% der intraindividuellen Wirkunterschiede erklären könne [44]. Diese Feststellungen zeigen, dass die theoretische Basis für die Phänotypisierung mit Metoprolol anhand von Urindaten eher schwach ist, da eine Unabhängigkeit vom Urin-pH für Phänotypisierungsparameter erwünscht ist.

Tammaing et al. untersuchten Plasmaproben bis zu 8 h nach Administration von DEX (22 mg) auf der einen und Metoprolol (100 mg) auf der anderen Seite, mit dem Ziel der Bestimmung der CYP2D6 Aktivität. Hierbei ergaben sich gute Ergebnisse für das MV Metoprolol/ α -Hydroxymetoprolol in der 3 h Plasmaprobe [95] was sich mit den Ergebnisse von Sohn et al. [78] deckt. Jedoch handelt es sich bei beiden Untersuchungen nicht um Vergleiche des Metoprolol-MV mit gut validierten Phänotypisierungsparametern, was die Aussagekraft der Ergebnisse einschränkt.

In manchen nicht-kaukasischen Bevölkerungen zeigen sich nur schwache Korrelationen zwischen den MV von Debrisoquin, Spartein und DEX mit dem von Metoprolol, was den Nutzen der Substanz für Phänotypisierungszwecke ebenfalls einschränkt [80, 96, 97]. Diese Beobachtung lässt sich einerseits mit genetischen Unterschieden bezüglich CYP2D6 erklären, aber andererseits auch mit variablen Urin-pH Werten, welche aus regionalen Ernährungsgewohnheiten oder Unterschieden bei der renalen Eliminierung von Fremdstoffen resultieren [81].

Wird Metoprolol in Phänotypisierungsstudien als Probesubstanz eingesetzt, kann es in manchen Fällen Hypotension verursachen [98], wobei jedoch diesbezüglich publizierte Untersuchungen keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem CYP2D6 Genotyp und dem Auftreten von Nebenwirkungen [40, 100] bzw. zwischen Genotyp und Effektivität [99] feststellen konnten.

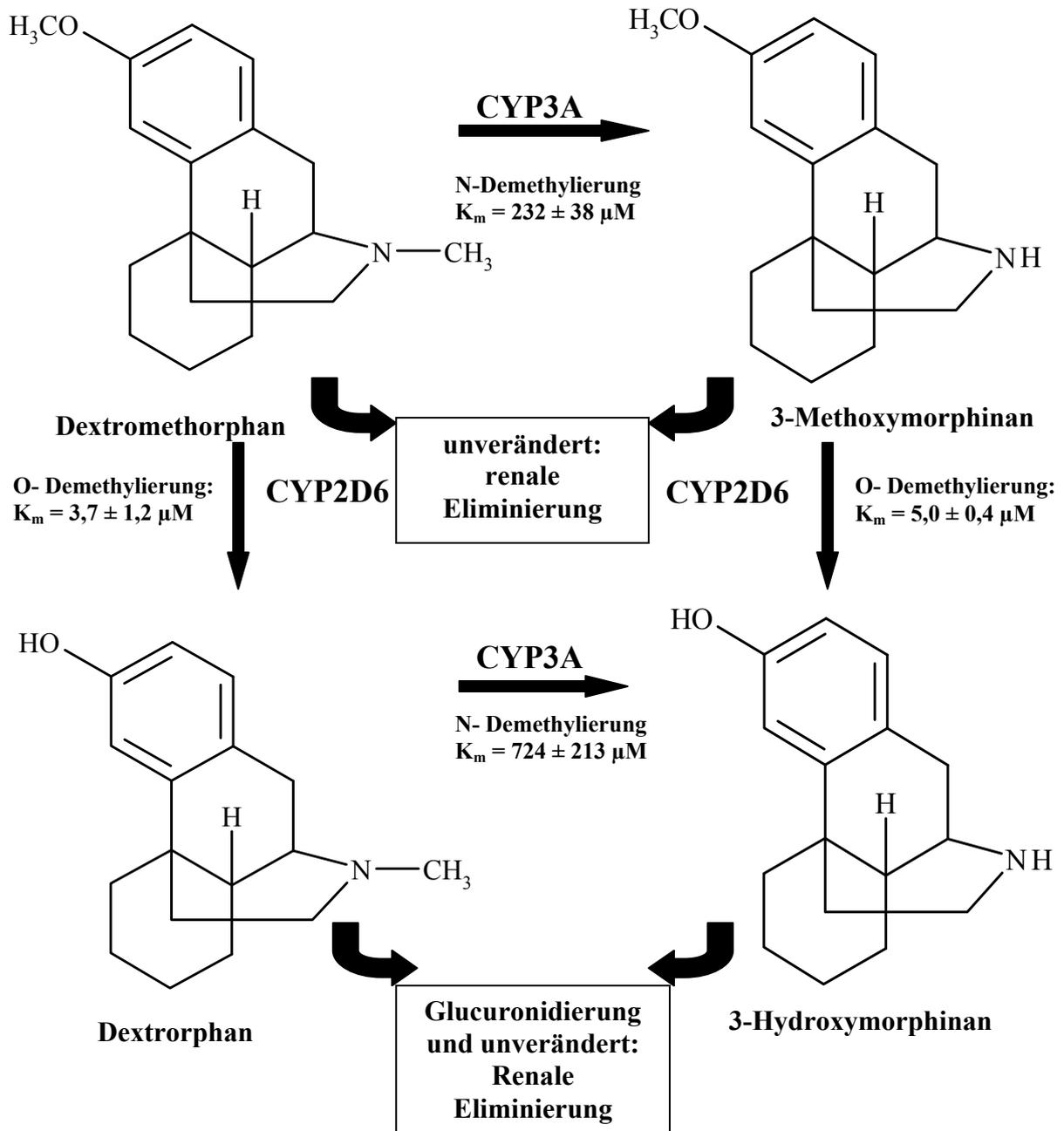
Alles in allem stellt Metoprolol eine Alternative zur CYP2D6 Phänotypisierung dar, wobei der größte Nachteil der Substanz durch den geringen Beitrag des Enzyms zum Gesamtmetabolismus gegeben ist.

1.3.2.3.4 Dextromethorphan

DEX hat sich als Phänotypisierungssubstrat für CYP2D6 gut etabliert [116, 127], da es als freiverkäufliches Medikament leicht erhältlich ist und ein günstiges Nebenwirkungsprofil aufweist [128]. Eine Studie bezüglich Dosisabhängigkeit beim Einsatz von DEX zur CYP2D6 Phänotypisierung erwies eine Dosis von 30 mg DEX-HBr als am besten geeignet für diesen Zweck [79], und man kann davon ausgehen, dass diese recht niedrige Dosis beim Erwachsenen keinerlei unerwünschte Wirkungen zeigt. Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt im DEX-Metabolismus ist die O-Demethylierung zu DOR über CYP2D6 [113] [Abbildung 2], und der alternative Abbauweg führt über CYP3A4/5 vermittelte N-Demethylierung zu 3-Methoxymorphinan (3-MEM) [114, 115]. 3-MEM seinerseits wird nun weiter über CYP2D6 zu 3-Hydroxymorphinan (3-OHM) metabolisiert. DOR ist ein aktiver Metabolit von DEX mit Phencyclidin-ähnlichen Effekten, wohingegen für 3-MEM und 3-OHM bisher keine pharmakodynamischen Effekte berichtet wurden [111]. DOR wird weiter via CYP3A4/5 zu 3-OHM oxidiert und DOR sowie 3-OHM werden in Phase-II-Metabolisierungsreaktionen mit Glucuronsäure verknüpft und so über die Nieren ausgeschieden [87, 116]. In Plasmaproben von EM war die Menge an DOR nach Deglucuronidierung der konjugierten Metabolite 100fach höher als die zuvor gemessene freie Menge DOR [111].

Die Ergebnisse bezüglich des zu hohen Anteilen von CYP2D6 vermittelten DEX Metabolismus wurden auch durch die Beobachtung unterstützt, dass die Entstehung von DOR *in-vivo* bei gleichzeitiger Gabe von Chinidin als starkem und selektiven CYP2D6 Hemmstoff inhibiert wird [129]. Der Einfluss des CYP3A4 auf den DEX Metabolismus wird andererseits dadurch erwiesen, dass die Bildung von 3-MEM bei gleichzeitiger Administration von Ketokonazol als CYP3A Inhibitor verringert ist. Eine *in-vitro* Studie von Moltke et al. ergab, dass CYP3A4 als Hauptenzym bei der Bildung von 3-MEM fungiert, aber dass auch CYP2C9/19 an diesem Abbauweg beteiligt sind, wobei der Beitrag dieser Enzyme zum Metabolismus bei niedrigeren Konzentrationen von DEX steigt [130]. CYP2C9 wirkt auch an der Entstehung von DOR mit, wobei in diesem Fall die Beteiligung des Enzyms bei höheren DEX Konzentrationen ansteigt, so dass anhand dieser *in-vitro* Daten die Spezifität des metabolischen Schritts DEX/DOR als ausreichend hoch für die CYP2D6 Phänotypisierung zu erachten ist. In EM Hepatocyten fand man als Hauptmetaboliten DOR, dessen Bildung bei einer Konzentration ab 2 μM gesättigt war (Km Wert für CYP2D6: 5 μM) [131]. In einer *in-vivo* Untersuchung war bei PM die 3-MEM Entstehung nur leicht aber dennoch signifikant erhöht im Vergleich zu den EM (EM: n = 144; PM: n = 11), aber die individuellen Urinquotienten von unveränderten DEX/3-MEM hatten keine Signifikanz bezüglich der Unterscheidung zwischen EM und PM, da die Eliminierung von DEX in PM ebenfalls anstieg [113].

Im Vergleich zu Debrisoquin und Spartein wird DEX schneller abgebaut, was seinen Einsatz zur Detektion feiner Unterschiede im Metabolismus von ultraschnellen Metabolisierern erschwert, da in den Körperflüssigkeiten dieser Probanden sehr niedrige und somit schwer messbare Konzentrationen an DEX resultieren [132]. Allerdings bieten die heute verfügbaren Analysemethoden bereits die Möglichkeit, auch solch niedrige Konzentrationen an DEX zuverlässig zu bestimmen. Die folgende Abbildung stellt den Metabolismus von DEX dar.



[115]

Abbildung 2. CYP-vermittelter Metabolismus von Dextromethorphan

Da in dieser Arbeit nur die Verwendung von DEX als Phänotypisierungssubstrat bewertet wird, wird die Substanz im Unterschied zu den bisher genannten Substanzen nun im Folgenden genau charakterisiert.

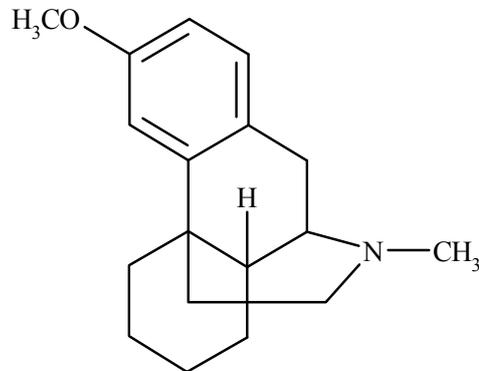


Abbildung 3. Strukturformel von Dextromethorphan

Physikochemische Eigenschaften

Name	(+)-3-Methoxy-17-methyl-(9 α ,13 α ,14 α)-morphinan
Summenformel	C ₁₈ H ₂₅ NO
Molmasse [g/mol]	271,4
Schmelzpunkt [°C]	122-124
pK _a -Wert	8,3
log P (Octanol/Wasser)	3,87
Wasserlöslichkeit bei 25°C [g/L]	100

Klinische Anwendung und Pharmakodynamik

DEX ist als synthetisches Analogon des Codeins [101] ein hocheffektives Antitussivum, das seit über 40 Jahren weit verbreitet eingesetzt wird [102]. Die empfohlene antitussive Dosis für Erwachsene liegt bei 60-120 mg als Hydrobromid (HBr) in wiederholten Dosen [103]. DEX ist das rechtsdrehende Enantiomer des Racemethorphans und somit das Spiegelbild des Levomethorphans, welches morphinähnliche Eigenschaften aufweist, wohingegen DEX keine Opiateffekte sondern nur hustenstillende Effekte zeigt [104]. Der antitussive Effekt wird über Bindung an das zentrale Hustenzentrum vermittelt, vermutlich über σ -Opioidrezeptoren [105]. Zudem wirkt DEX als nichtkompetitiver Antagonist kanalblockierend an NMDA-Rezeptoren, was seine Wirksamkeit in der Schmerztherapie

erklärt, des Weiteren fand man neuroprotektive und antikonvulsive Mechanismen in experimentellen Modellen, welche aber dem Metaboliten DOR zugerechnet werden [106]. DOR zeigt in zahlreichen Tiermodellen Phencyclidin-ähnliche Effekte, wobei dies bei DEX nicht beobachtet wird [107].

Pharmakokinetik

DEX wird als Hydrobromid (HBr) verabreicht und wird nach oraler Verabreichung rasch und praktisch vollständig aus dem Intestinaltrakt resorbiert [108]. Aufgrund der sehr rasch einsetzenden Metabolisierung kann die Plasmaeliminationshalbwertszeit von DEX nach oraler Gabe bei EM nur sehr schwer bestimmt werden. Der pharmakologisch wirksame Hauptmetabolit DOR (etwa 70% aller Metaboliten) ist bei einer Dosis von 20 mg DEX-HBr als Sirup jedoch schon nach etwa 15 Minuten im Blut nachweisbar und erreicht nach 1-2 Stunden seinen maximalen Plasmaspiegel (380-690 ng/ml). Nach seiner Resorption gelangt DEX über die Pfortader in die Leber, wo es einem starken First-Pass-Effekt unterliegt. Daten zur Bioverfügbarkeit des unveränderten Wirkstoffes sowie zur Distribution des Metaboliten DOR liegen für Menschen nicht vor. Die Bioverfügbarkeit nach oraler Einnahme betrug jedoch bei Ratten 10% [109] und bei Hunden 11% [110].

Bezüglich der Distribution ist bekannt, dass sowohl DEX als auch DOR in das ZNS aufgenommen werden. Über die Plasmaproteinbindung von DEX wurden bisher keine Daten publiziert. Die mittlere maximale Plasmakonzentration (C_{max}) nach Einnahme von 30 mg DEX-HBr wird bei PM nach etwa 5,5 h erreicht und beträgt hier 33-56 ng/mL. Die terminale Plasmahalbwertszeit beträgt im Mittel bei PM 29,5 h und für die totale Clearance wurden bei PM 275 mL/min im Mittel beobachtet. Leider konnte aufgrund der nicht ausreichend sensitiven HPLC Messmethode in der zugrunde liegenden Studie bei den EM kein DEX in Plasma detektiert werden, daher fehlen in dieser Studie die Daten für EM [111]. Eine neuere Studie, bei der 23 EM jeweils 30 mg DEX-HBr erhielten, ergab für diese Gruppe eine mittlere C_{max} von 4,54 ng/mL und eine mittlere t_{max} von 2,9 h [112].

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

UAW sind bei therapiegerecht eingesetztem DEX selten, sollten dennoch unerwünschte Effekte auftreten, sind diese generell nicht schwerwiegend [102]. Vorherrschende Symptome sind dann neurologische, kardiovaskuläre oder gastrointestinale Störungen wie etwa Müdigkeit, Schwindel, Übelkeit und Erbrechen. Der CYP2D6 Genotyp scheint hierbei keinen Einfluss auf das Nebenwirkungsprofil zu haben. Bei CYP2D6 bedingten Interaktionen kann es jedoch zu verstärktem Auftreten von UAW kommen, sowie in Fällen,

in denen DEX missbräuchlich eingenommen wird. Im Falle eines solchen Missbrauchs kann DEX psychoaktive Effekte wie erhöhtes sensorisches Empfinden, Wahrnehmungsstörungen und Halluzinationen entfalten [101], wobei der Mechanismus, der diesen Effekten zugrunde liegt, unbekannt ist.

Analytik

Zahlreiche Verfahren zur Quantifizierung von DEX und DOR in Plasma, Urin oder Speichel für die Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie (HPLC) sind bereits publiziert. Doch obwohl ihre Praxistauglichkeit durch zahlreiche Anwendungen belegt ist, sind allen Methoden die Nachteile einer geringen analytischen Empfindlichkeit (LLOQ zwischen 5 ng/mL und 370 ng/mL) gemeinsam [48, 117-120]. Zudem stehen analytische Laufzeiten von 25 Minuten [121, 122] und mehr einem akzeptablen Probendurchsatz entgegen.

In letzter Zeit geht der Trend hin zu LC-MS/MS-Methoden und es wurden zahlreiche Methoden zur *in-vivo* [123, 124] und *in-vitro* [125, 126] Quantifizierung von DEX und DOR im Rahmen von Phänotypisierungscocktails veröffentlicht. Diese Methoden weisen bis zu 50fach niedrigere Quantifizierungsgrenzen als die konventionellen HPLC-Methoden auf, so dass die Methoden sich für eine Quantifizierung von Plasmaproben eignen. Auch die hier erreichten Analysenzeiten von minimal 3,25 min sind für einen hohen Probendurchsatz, wie er etwa bei der Bestimmung einer AUC auftritt, durchaus geeignet, es werden aber auch Analysenzeiten von über 11 min berichtet [116, 123].

Der entscheidende Nachteil aller angeführten HPLC-, GC- und LC-MS-Methoden ist jedoch die fehlende oder unzureichende Validierung der analytischen Selektivität gegenüber co-administrierten Substanzen und potentiellen Metaboliten. Ihre Eignung für den Einsatz im Rahmen von Cocktailstudien ist daher fraglich.

Anwendung zur Phänotypisierung

DEX wird bereits seit langer Zeit in Phänotypisierungsstudien eingesetzt. Die Verfahren beruhen auf Messungen von DEX und dessen Metaboliten in Plasma, Urin oder auch Speichel. Daher werden nun im Folgenden die Verfahren der Phänotypisierung in verschiedenen Körperflüssigkeiten näher erläutert und bezüglich ihrer Vor- und Nachteile diskutiert.

1.3.2.3.4.1 Detromethorphan: CYP2D6 Phänotypisierung mittels Messungen in Urin

Das MV DEX/DOR in Urin ist ein weit verbreitetes Maß für die CYP2D6 Aktivität bei der Durchführung von Phänotypisierungsstudien. Es korreliert eng mit den Daten, die man aus Debrisoquin Bestimmungen erhoben hat [76]. Darüber hinaus weist es eine gute und

signifikante Korrelation mit der Partialclearance von DEX zu DOR auf [129].

Im Normalfall werden Urinproben vor ihrer Messung mit β -Glucuronidase inkubiert, um die Glucuronide des DOR und 3-OHM zu spalten und so die freigesetzte Gesamtmenge beider Metaboliten detektieren zu können, jedoch scheint eine Differenzierung zwischen EM und PM auch ohne diesen Dekonjugationsschritt verlässlich zu sein. Es ist aber noch nicht erwiesen, ob die Unterlassung der Inkubation zu gleich guter Richtigkeit der Ergebnisse führt wie nach einer Behandlung mit β -Glucuronidase. Diesbezügliche Untersuchungen ergaben, dass ohne eine Inkubation die Abgrenzung zwischen EM und PM von für das MV von 0,3 auf 2,0 [133, 134] bzw. auf 4,0 angehoben wird [45], wobei die Ergebnisse der Messungen von Gesamtmenge an freiem Metabolit nach Dekonjugation und ungebundenem Metabolit ohne Dekonjugation sehr gut korrelieren.

Der pH-Wert des Urins ist ein Faktor, der das MV signifikant beeinflusst ($r = 0,810$; $p < 0,05$; $n = 36$), und somit zu einer bis zu 20fachen Variation dieses Quotienten führen kann [44], jedoch wurde von Özdemir et al. eine Methode entwickelt, die Korrekturfaktoren für den pH Wert integriert, womit sich diese Unterschiede ausgleichen lassen [81]. In jener Arbeit wurden die $1/MV$ Werte gegen den pH auf einer exponentiellen Trendlinie aufgetragen und aufgrund der hieraus resultierenden Proportionalitätsregel und mit dem zusätzlichen Wissen, dass der durchschnittliche pH des Urins 6,2 beträgt, ließen sich alle individuellen MV auf ein errechnetes MV bei pH 6,2 korrigieren.

Möchte man Personen mit eingeschränkter Nierenfunktion phänotypisieren, muss man sich darüber bewusst sein, dass diese Einschränkung aufgrund veränderter Ausscheidungsbedingungen zu irreführenden Ergebnissen führen kann. Bei solchen Patienten zeigten sich niedrigere Wiederfindungsraten für DOR [86, 87], wobei eine Fehl-Phänotypisierung hierbei als unwahrscheinlich anzusehen ist, da man beobachtete, dass die CYP2D6 Aktivität und die Nierenfunktion gleichzeitig abnahmen. Daraus folgt, dass eine Phänotypisierung mittels Bestimmungen von DEX/DOR in Urin auch bei eingeschränkter Nierenfunktion bei entsprechend verlängerten Urinsammelintervallen gut möglich ist.

In einer Studie, die sich mit der intraindividuellen Variabilität des Urin-MV DEX/DOR befasste, ergab sich ein durchschnittlicher intraindividueller Variationskoeffizient (CV intra) von 37% [47]. Da aber hierbei der Urin-pH und die Kreatininclearance nicht mit einbezogen wurden, können sicher unter Berücksichtigung dieser Parameter bessere CV intra erreicht werden.

Eine weitere Frage ist die Eignung unterschiedlicher Urinsammelintervalle für eine

korrekte Widerspiegelung der Enzymaktivität. Hu et al. bestimmten einen Pearson Korrelationskoeffizient von $r = 1,0$ ($p < 0,05$; $n = 12$) zwischen der $AUC_{0-\infty}$ des MV DEX/DOR und dem MV des 0-24 h Intervalls [135]. Andererseits wurde in einer unlängst veröffentlichten Studie die Fähigkeit des MV 0-24 h, geringe Schwankungen in der Enzymaktivität zu detektieren, angezweifelt [136]. Die Autoren sind der Meinung, dass die Eignung dieses Sammelintervalls als unzureichend angesehen werden muss, da sich die Korrelation zwischen dem Urin-MV 0-24 h und der oralen DEX Clearance als schwach erwies ($r = 0,240$; $p = 0,04$). Abgesehen davon würden kürzere Sammelintervalle insofern einen Vorteil darstellen, als dass sie zeitsparend und mit weniger Fehlern bei der Probensammlung behaftet wären.

Befasst man sich mit diesbezüglicher Literatur, fällt auf, dass die meisten Phänotypisierungsstudien basierend auf Urindaten mit dem 0-8 h Sammelintervall durchgeführt werden [68, 135, 137, 138]. Die Korrelation zwischen dem MV der $AUC_{0-\infty}$ und dem MV verschiedener Sammelintervallen wurde von Hu et al. untersucht, und es erwiesen sich gute Korrelationen für die 4 ($r = 0,842$), 6 ($r = 0,855$), 8 ($r = 0,855$), and 12 h ($r = 0,858$) Intervalle (alle p Werte $< 0,0006$), jedoch nicht für das 2 h ($r = 0,787$; $p < 0,0118$) Intervall [135]. Auch Küpfer et al. beobachteten konstante MV in Urin beim Vergleich der Daten aus den 4, 6, and 8 h Proben [139], und Chladek et al. fanden gute Korrelationen der 4 (Spearman-Rangkorrelationskoeffizient [ρ] = $0,946$; $p < 0,0001$) und 8 h ($\rho = 0,967$; $p < 0,0001$) Proben mit dem MV des 0-24 h Intervalls, welches als zuverlässiger Phänotypisierungsparameter angesehen wird [128].

Anhand dieser Ergebnisse kann man die Urinsammelintervalle zwischen 0-4 h und 0-24 h als viel versprechende Phänotypisierungsparameter einstufen, ihre Eignung muss jedoch noch ausführlicher anhand definierter Kriterien validiert werden.

1.3.2.3.4.2 Dextromethorphan: CYP2D6 Phänotypisierung mittels Einzelmessungen in Plasma oder Serum

Da die Blutabnahme über längere Zeiträume mit folgender Bestimmung der AUC und der Partialclearance für eine Phänotypisierung aufwändig und kostspielig sowie unangenehm für die Probanden/Patienten ist, untersucht man schon seit längerem die Möglichkeiten zum Einsatz kürzerer Sammelperioden oder gar Einzelpunktabnahmen. Beschränkungen beim Einsatz von Konzentrationsbestimmungen in Plasma sind durch die relativ geringen Konzentrationen der Analyten in diesen Proben gegeben, daher benötigt man für diesen Zweck eine sehr sensitive Analytik wie beispielsweise die LC-MS/MS

Analytik.

Köhler et al. führten 1997 die erste Studie mit DEX Detektion in Serumproben durch [118]. Diese ergab, dass mittels der 1 h Probe eine Unterscheidung zwischen EM und PM schneller und einfacher als mit Urinsammlungen möglich war, jedoch gab die beschränkte Korrelation zwischen den Urin- und Serumdaten einen Hinweis auf einen möglichen systematischen Fehler, der vermutlich aus dem kurzen Zeitintervall zwischen Administration der Prüfsubstanz und Probenabnahme resultierte.

Diese Serumuntersuchung zeigte eine bimodale Verteilung, wobei das Serum-MV DEX/DOR weniger Variabilität aufwies als jenes, das man von den Phänotypisierungen in Urin erhielt. In einer neueren Studie wurden bei 12 Probanden die MVs in den 3, 4, 6, und 8 h Serumproben mit der oralen DEX-Clearance und dessen AUC verglichen. Die Korrelationen betragen einerseits $r = 0,60-0,74$, $p < 0,003$ zwischen den MVs in Serum und der oralen Clearance, und $r = 0,79-0,88$ zwischen den MVs und der AUC andererseits [136]. Diese Ergebnisse unterstützen die Hypothese, dass Konzentrationsbestimmungen in Serum/Plasma verschiedener Sammelzeitpunkte nach einer Einmaldosis von DEX für Phänotypisierungszwecke gut geeignet sind, wie es Hu et al. bereits für die Proben beschrieben hatten, die 2, 3, 4, 5, oder 8 h nach DEX Administration gewonnen worden waren [135]. Tamminga et al. konstatierten das MV der 3 h Plasmaprobe als gut geeignet, da hier die Korrelation zwischen dem 3 h MV und dem MV basierend auf den Daten der AUC 0-12 h eine gute Signifikanz erreichte ($r = 0,999$; $p = 0,000$; $n = 6$) [95]. Die Abgrenzung zwischen PM und EM wird bei Plasmadaten bei 2,0 gesetzt, wohingegen eine klare Unterscheidung zwischen IM und EM mit Messungen in Plasma nicht möglich zu sein scheint. Untersuchungen nach Mehrfachgaben von DEX und zu verschiedenen Zeitpunkten nach Einstellung des steady-state ergaben keine Überlegenheit dieser Methoden bezüglich der Richtigkeit der Ergebnisse [133]. Dennoch besteht auch bei Phänotypisierungsverfahren in Serum/Plasma Bedarf für ausführlichere Validierungen.

1.3.2.3.4.3 Dextromethorphan: CYP2D6 Phänotypisierung mittels

Speichelbestimmungen

Da die Urinsammlung zeitaufwändig und fehleranfällig ist, erforschte man den möglichen Einsatz von Speichelproben nach oraler Gabe von 50 mg DEX als einfachere und schnellere Phänotypisierungsmethode [45]. Jedoch muss man bedenken, dass diese höhere Dosis auch zu erhöhtem Auftreten von Nebenwirkungen führen kann. Ein Vergleich nach verschiedenen Zeitpunkten der Probengewinnung erbrachte, dass das Ergebnis der 2 h

und der 3 h Proben weniger intraindividuelle Variabilität aufwies als die Ergebnisse zu anderen Zeitpunkten der Probenabnahme. Darüber hinaus korrelierte das MV der 3 h Probe gut mit dem log MV DEX/DOR berechnet aus den 0-8 h Urindaten ($r = 0,704$; $p < 0,001$; $n = 62$). In dieser Studie wurde die Abgrenzung zwischen EM und PM bei 14,0 festgelegt, aber auch hier konnte anhand der Datenverteilung der MVs in Speichel keine klare Unterscheidung zwischen EM und IM getroffen werden [45, 133].

Ein Vorteil von Bestimmungen in Speichel ist der mögliche Einsatz bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, sogar bei solchen, die unter vollständiger Anurie leiden. Auf der anderen Seite muss man als Nachteil der Methode die kompliziertere Probenvorbereitung vor der Analytik im Vergleich zu Bestimmungen von DEX/DOR in Urin anführen [133]. Eine Studie mit Patienten, die unter eingeschränkter Nierenfunktion litten, ergab, dass die Phänotypisierung mit Speicheldaten geeignet ist, um zwischen EM und PM zu unterscheiden, dass sie aber andererseits nicht in der Lage ist, die CYP2D6 Aktivität exakt zu bestimmen. Da in diese Studie nur EM eingeschlossen waren, wurden 9 der 100 Patienten zusätzlich mit Chinidin behandelt, um den PM Phänotyp zu simulieren, und so erhielt man eine klare Abgrenzung zwischen den beiden Subgruppen der Phänotypen [140].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Speichelbestimmungen ausreichend sind, um zwischen EM und PM zu unterscheiden, dass aber erst zusätzliche Studien diesbezüglich ergeben werden, ob Messungen in Speichel für den Routineeinsatz in Phänotypisierungsstudien geeignet sein könnten.

1.3.2.4 Zusammenfassung der Validierung nach heutigem Stand

Wie aus den entsprechenden Abschnitten ersichtlich wird, besitzen alle genannten Substanzen ihre Vor- und Nachteile bezüglich ihres Einsatzes zur CYP2D6 Phänotypisierung. Vom rein wissenschaftlichen Standpunkt betrachtet wäre sicherlich Debrisoquin das am besten geeignete Substrat. Da Debrisoquin (und auch Spartein) jedoch in den meisten Ländern nicht mehr als Therapeutika zugelassen sind, ist ihr Einsatz in Phänotypisierungsstudien im Vergleich zu anderen Substanzen erschwert. Die Bewertung von Tramadol als CYP2D6 Phänotypisierungssubstrat benötigt weiterer Studien und Validierung. Bezüglich ihrer Verfügbarkeit und der Anzahl der ausgewerteten Phänotypisierungsstudien erscheinen DEX und Metoprolol als am besten geeignet. Der Metabolismus von Metoprolol beruht jedoch nur zu einem relativ geringen Anteil auf CYP2D6, wohingegen 90% des DEX Metabolismus CYP2D6 vermittelt ablaufen und die

Substanz zudem weniger Risiken für Nebenwirkungen birgt. Daher erscheint zum heutigen Stand der Forschung DEX das geeignetste Phänotypisierungssubstrat, wohingegen Debrisoquin als das am besten validierte Substrat zu bezeichnen ist.

2 Ziele der Arbeit

Das Hauptziel dieser Arbeit bestand in der Ermittlung des am besten geeigneten Phänotypisierungsparameters zur Bestimmung der CYP2D6 Aktivität nach Gabe von Dextromethorphan. Hierbei sollte sowohl das traditionelle Phänotypisierungsverfahren mit der Bestimmung des metabolischen Verhältnisses (MV) Dextromethorphan/Dextrophan als auch eine Dextromethorphan Einzelbestimmung hinsichtlich ihrer Eignung zur CYP2D6 Aktivitätsmessung überprüft werden.

Hierfür sollten zunächst die Dextromethorphan- und Dextrophankonzentrationen in Plasmaproben von 84 Teilnehmern diverser Cocktailstudien bestimmt werden, um die AUC beider Analyten zu generieren. Es galt, das analytische Verfahren entsprechend zu validieren, und da es speziell für Messungen im Rahmen von Cocktailstudien bestimmt war, sollte ein besonderes Augenmerk auf die Validierung der analytischen Selektivität gelegt werden. Da Dextrophan im Phase-II-Metabolismus glucuronidiert wird, sollte anhand dreier Blutabnahmezeiten überprüft werden, ob eine Messung des gesamten Metaboliten nach Deglucuronidierung zuverlässigere Werte für den Parameter des metabolischen Verhältnisses liefert als nur die Messung der freien Menge Dextrophan.

Im nächsten Schritt sollten alle in diversen Studien gewonnenen Urinproben mit der gleichen Analytik vermessen werden, wobei auch das Verfahren zur Konzentrationsmessung in Urin zunächst entsprechend validiert werden sollte. Alle Urinsammelintervalle bis 24 h sollten zunächst ohne und dann mit Deglucuronidierung vermessen werden, um beide Verfahren miteinander zu vergleichen. In der anschließenden Auswertung sollte dann zusätzlich noch der Einfluss des Urin-pH auf die Phänotypisierung untersucht werden.

Daraufhin sollten die Parameter der MV-Bestimmungen und Dextromethorphan-Einzelbestimmungen aus allen Blutabnahmezeiten und Urinsammelintervallen bezüglich ihrer Eignung als CYP2D6 Phänotypisierungsmaße evaluiert werden. Hierfür sollten zunächst Validierungskriterien bestimmt werden, anhand derer die Parameter eindeutig nachvollziehbar bewertet werden sollten. Die Ergebnisse der Phänotypisierung sollten des Weiteren durch eine Genotypisierung der Probanden verifiziert werden.

3 Material und Methoden

3.1 Materialien

3.1.1 Referenzsubstanzen

Dextromethorphan	Sigma-Aldrich, St. Louis, USA
Dextrorphan	Sigma-Aldrich, St. Louis, USA
Dextromethorphan-d3	HSPC, Westminster, USA

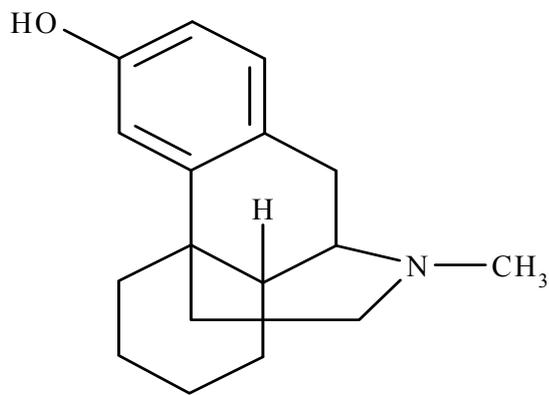


Abbildung 4. Strukturformel von Dextrorphan

Summenformel	$C_{17}H_{23}NO \cdot C_4H_6O_6$
Molmasse [g/mol]	257,4

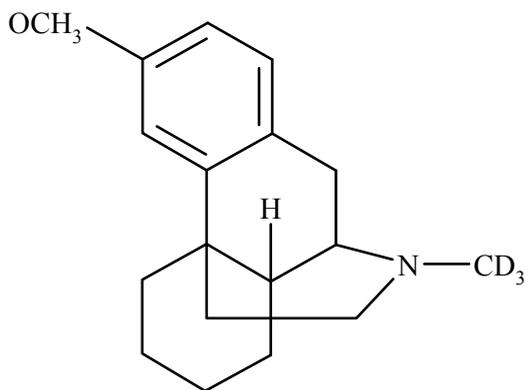


Abbildung 5. Strukturformel von Dextromethorphan-d3

Summenformel	$C_{18}H_{22}D_3NO$
Molmasse [g/mol]	274

3.1.2 Reagenzien

Ameisensäure, 99% p.a.	Merck KGaA, Darmstadt
Ammoniumacetat, p.a.	Carl Roth GmbH & Co., Karlsruhe
β -Glucuronidase, Typ VII-A	Sigma-Aldrich, St. Louis, USA
Essigsäure, 98-99% p.a.	Merck KGaA, Darmstadt
Ethylacetat	Merck KGaA, Darmstadt
Methanol, HPLC Gradient Grade	Carl Roth GmbH & Co., Karlsruhe
Milli-Q [®] -Wasser (s. Kapitel 3.2.4)	Millipore, Eschborn
Natriumhydrogencarbonat	Sigma-Aldrich, St. Louis, USA

3.1.3 Hergestellte Puffer und Lösungen

NaHCO₃ Lösung (100 mM; pH = 10,5):

0,840 g NaHCO₃ wurden in 100 ml Milli-Q[®]-Wasser gelöst und der pH wurde mit Natronlauge auf 10,5 eingestellt. Die Lösung wurde bei Raumtemperatur gelagert.

0,1% Ameisensäure Lösung (mobile Phase)

Zur Herstellung von 1 L wässriger mobiler Phase wurde 1mL Ameisensäure (98-100%) in 999 mL Milli-Q[®]-Wasser gelöst, und die Lösung bei Raumtemperatur gelagert.

Natriumacetatpuffer

Zur Herstellung von 1 L 0,1 M-Natriumacetatpuffer wurden 8,20 g Natriumacetat eingewogen und in 1 L Wasser gelöst. Die Einstellung auf einen pH-Wert von 5,0 erfolgte mit Essigsäure (98-99%). Der Puffer wurde bei +4°C gelagert.

β -Glucuronidase-Lösung

Zur Herstellung von β -Glucuronidase-Lösung wurde das lyophilisierte Enzym in 0,1 M-Natriumacetatpuffer pH 5,0 in einer Konzentration von 3200 Einheiten/mL gelöst. Die Lösung wurde nach Aliquotierung bis zu ihrer Verwendung bei -20°C gelagert.

3.1.4 Geräte

Analysenwaage	Sartorius MC1 RC D-OD1 Sartorius AG, Göttingen
Pipettierroboter	Genesis Freedom 150 Tecan, Crailsheim

HPLC-Säulen	<u>Dextromethorphan-Analytik</u> Hypersil Gold (50 x 2,1 mm, 5µm) mit entsprechender Vorsäule (10 x 3,0 mm, 5 µm) Thermo Electron, Runcorn, UK
Kühlzentrifuge	Heraeus Labofuge 400 R Thermo Electron, Dreieich
pH-Meter	pH 323 WTW GmbH, Weilheim
Pipetten	Eppendorf Research [®] (10-100 mL und 100-1000 mL) Eppendorf AG, Hamburg Eppendorf Multipette [®] (100-10.000 mL) Eppendorf AG, Hamburg Nichiryo Model 5000 (100-1000 mL) Nichiryo Co., Tokyo, Japan
Tiefkühlschränke	Deep Freezer VX 570 S Thermo Electron, Dreieich Forma Bio-Freezer 8281 Forma Inc., Marietta, USA GSL 351./GS 35 K O Siemens Elektrogeräte, Essen
Ultraschallbad	Transonic 780 Elma GmbH, Singen
Vortex-Mixer	Vortex Genie2 Scientific Industries, N.Y., USA
Wasseraufarbeitung	Milli-Q [®] -Plus Millipore, Eschborn
Wasserbad	Julabo P Julabo GmbH, Seelbach

Zentrifugalverdampfer	Jouan RC 10.22 Thermo Electron, Dreieich
Zentrifuge	Centrifuge 5417 C Eppendorf AG, Hamburg
LC-MS/MS-System (s. Kapitel 3.3.1)	<u>Autosampler</u> : Surveyor Autosampler <u>LC-Pumpe</u> : Surveyor MS Pump <u>MS/MS-Detektor</u> : TSQ-Quantum <u>Steuerungssoftware</u> : Finnigan Xcalibur 1.3 <u>Quantifizierungssoftware</u> : LCQuan 1.3 Thermo Electron, San Jose, USA

3.1.5 Verbrauchsmaterialien

Autosampler Vial (1,5 ml) mit Kappe	Thermo Electron, Dreieich
Micro Insert für Autosampler Vial	Thermo Electron, Dreieich
Combitips für Multipette [®] (2,5 und 5 mL)	Eppendorf AG, Hamburg
EDTA-Monovetten 9 mL	Sarstedt AG & Co., Nürmbrecht
Li ⁺ -Heparin-Monovetten	Sarstedt AG & Co., Nürmbrecht
Urin-Monovetten	Sarstedt AG & Co., Nürmbrecht
Urin Röhrchen 10mL	Sarstedt AG & Co., Nürmbrecht
Pipettenspitzen (100 und 1000 µL)	Brand GmbH, Wertheim
Disposable Tips Pipettierroboter (100 und 1000 µL)	Tecan, Crailsheim
Probengefäße, konisch (1,5 und 2 mL)	Sarstedt AG & Co., Nürmbrecht

3.2 Phänotypisierungsstudien

3.2.1 Studienpopulation

Insgesamt 56 gesunde, männliche Probanden kaukasischer Abstammung nahmen an vier Cocktailstudien (A, B, C und D) zur Phänotypisierung wichtiger arzneistoffmetabolisierender Enzyme und Transporter teil. Drei Probanden nahmen an mehr als einer Studie teil. Dadurch sind die Probanden A09 und A11 identisch mit Proband C16 bzw. B10, und Proband B04 ist identisch mit Proband D01. In allen drei Fällen wurden ausschließlich die Daten der ersten Studienteilnahme zur weiteren Auswertung der

Genotypen-Phänotypen Beziehung herangezogen. An Studie E nahmen 30 HIV infizierte Patienten, Frauen und Männer, teil. Da zwei Patienten am zweiten Phänotypisierungsdurchgang nicht mehr teilnahmen, wurden hier nur 28 Patienten in die Auswertung eingeschlossen. Auch hier wurden arzneistoffmetabolisierende Enzyme phänotypisiert, jedoch nahmen die Patienten aufgrund ihrer Erkrankung weitere antiretrovirale Medikationen ein. Die Urinsammlungen in dieser Studie (durch die Patienten selbst durchgeführt) waren sehr lückenhaft, daher gehen die Daten der Messungen in Urin nicht in die Auswertung ein. Tabelle 5 enthält die demographische Statistik aller fünf Studienpopulationen und Angaben zur Anzahl der Raucher unter den Probanden. (Eine detaillierte Auflistung der individuellen Daten aller Studienteilnehmer findet sich im Anhang in Tabelle 77-81.)

Tabelle 5. Demographische Statistik und Raucherstatus der Studienpopulationen

Studie	Anzahl der Probanden (Raucher b/c/d)	Alter ^a [Jahre]	Körpergröße ^a [cm]	Körpergewicht ^a [kg]
A	16 (0)	29 (23-42)	182 (171-195)	78 (71-101)
B	12 (2/0/0)	36 (24-49)	181 (172-198)	80 (60-103)
C	16 (0)	29 (21-43)	182 (173-194)	80 (66-99)
D	12 (1/5/1)	32 (18-48)	180 (171-190)	72 (60-82)
E	28 (n.a.) ^c	42 (25-60)	173 (156-190)	73 (50-106)
Total	84 ^f (3/5/1)	29 (21-60)	183 (156-198)	80 (50-106)

a: Arithmetischer Mittelwert (Bereich) zum Zeitpunkt der Voruntersuchungen

b: Konsum: < 3 Zigaretten pro Tag

c: Konsum: 5 Zigaretten pro Tag

d: Konsum: 10 Zigaretten pro Tag

e: 7 weibliche und 21 männliche Patienten

f: Nur 81 verschiedene Studienteilnehmer. Proband A09 und A11 sind identisch mit Proband C16 und B10, Proband B04 ist identisch mit Proband D01.

Alle fünf Studien wurden durch die unabhängige Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln genehmigt und nach den Regularien der Deklaration von Helsinki sowie den entsprechenden europäischen und internationalen Richtlinien durchgeführt. Alle Probanden und Patienten gaben eine schriftliche Einverständniserklärung zur Studienteilnahme ab, nachdem sie zuvor über die potentiellen Risiken einer Partizipation aufgeklärt worden waren.

Die Gesundheit der Probanden wurde im Rahmen von Vor- und Nachuntersuchungen überprüft. Diese Untersuchungen bestanden aus einer gründlichen körperlichen Untersuchung, der Messung von Vitalzeichen, dem Anfertigen eines Elektrokardiogramms und umfassenden klinischen Labortests. Während der Studientage wurden die Probanden in

definierten Abständen nach UAW befragt. Zudem wurde ihr Wohlbefinden durch regelmäßiges Messen von Blutdruck und Pulsrate überwacht.

Um potentielle Interaktionen mit dem Cytochrom P450-System zu vermeiden, wurden alle Studienteilnehmer angewiesen, sowohl auf anstrengende körperliche Betätigungen, als auch auf den Verzehr Methylxanthin-, Grapefruit- oder Alkoholhaltiger Nahrungsmittel bzw. Getränke von mindestens 48 h vor, bis 48 h nach Verabreichung des Phänotypisierungscocktails zu verzichten. Während Studie B und C war außerdem der Konsum chininhaltiger Getränke bis zum Ende der Nachuntersuchungen untersagt. Die Einnahme anderer Medikamente war außer in Studie E von 2 Wochen vor Beginn bis zur Beendigung der Studien verboten.

3.2.2 Phänotypisierungscocktail und -prozedur

Allen Studien war die Verabreichung eines Cocktails mit mindestens fünf verschiedenen Phänotypisierungssubstraten gemeinsam. Es handelte sich um Interaktionsstudien, in deren Verlauf der Einfluss eines Testpräparates (Testperiode) auf die Aktivität ausgewählter CYPs und Arzneistofftransporter gegenüber Placebo (Referenzperiode) untersucht wurde. Tabelle 6 führt die verwendeten Cocktailbestandteile und ihre jeweiligen Dosierungen auf.

Tabelle 6. Bestandteile der Phänotypisierungscocktails und ihre Dosierungen

Substrat	Studie A	Studie B	Studie C	Studie D	Studie E
Coffein	150 mg	150 mg	150 mg	-	-
Dextromethorphan	30 mg	30 mg	30 mg	30 mg	30 mg
Digoxin	-	0,5 mg	-	0,5 mg	0,5 mg
Mephenytoin	50 mg	50 mg	50 mg	-	-
Midazolam p.o.	2 mg ^a	2 mg ^a	2 mg ^a	1,5 mg ^b	1,5 mg ^b
Midazolam i.v.	1 mg ^a	1 mg ^a	1 mg ^a	1 mg ^b	1 mg ^b
Tolbutamid	125 mg	125 mg	125 mg	-	-

a: Studie A, B und C: Erfassung der intestinalen und hepatischen CYP3A4-Aktivität: Zuerst 2 mg Midazolam p.o., 240 min später 1 mg Midazolam i.v.

b: Studie D und E: Erfassung der intestinalen und hepatischen CYP3A4-Aktivität: Zuerst 1,5 mg Midazolam p.o., 240 min später 1 mg Midazolam i.v.

Um eine korrekte Urinsammlung sicherzustellen, mussten die Probanden vor Einnahme des Cocktails ihre Blase vollständig leeren. Danach wurden ihnen die oben genannten Substanzen zur Phänotypisierung verabreicht. Das für diese Arbeit entscheidende Dextromethorphan (DEX) wurde wie folgt verabreicht:

- 30 mg DEX-HBr, entsprechend einer Kapsel Hustenstiller Ratiopharm®

(Ratiopharm, Ulm) zusammen mit 150 mL Wasser

Studie A war eine offene, Placebo-kontrollierte Interaktionsstudie im zweifachen Crossover-Design. Primär wurde hier das Interaktionsprofil des anticholinergen Spasmolytikums Propiverin *in vivo* bestimmt [141]. Sechzehn gesunde, männliche Nichtraucher bekamen sechs Tage lang jeweils morgens und abends im Abstand von ungefähr 12 h ambulant Propiverin (15 mg, 2x täglich) oder Placebo verabreicht. Nach dieser Vorbehandlung wurde am Morgen des siebenten Studientags der orale Anteil des Cocktails zusammen mit einer weiteren Dosis Propiverin bzw. Placebo eingenommen. Vier Stunden später folgte bei allen Probanden die intravenöse Applikation von 1 mg Midazolam. Die Einnahme von fester Nahrung und Flüssigkeit in Form von stillem Wasser war während der Probensammlung standardisiert. Die *wash out*-Phase zwischen den beiden Studienperioden betrug zwei Wochen.

Studie B war eine randomisierte, nicht verblindete Arzneistoff-Cocktail-Interaktionsstudie im doppelten Crossover-Design mit 12 männlichen Teilnehmern kaukasischer Abstammung. Der Wirkstoff dieser Studie befindet sich noch in der klinischen Entwicklung und darf daher aus patenschutzrechtlichen Gründen nicht genannt werden. An Tag 1 und 2 der Studie erhielten die Probanden jeweils morgens eine Dosis des zu testenden Präparates oder Placebo. An Tag 2 wurde zwei Stunden nach dem Testpräparat der orale Anteil des Phänotypisierungscocktails verabreicht. Nach weiteren vier Stunden wurde allen Probanden 1 mg Midazolam intravenös appliziert. Die Aufnahme von fester Nahrung war den Probanden von zehn Stunden vor bis sechs Stunden nach Cocktaileinnahme untersagt, ebenso war die Flüssigkeitsaufnahme von stillem Wasser beschränkt. Die weiterführende Einnahme von Nahrung und Flüssigkeit war standardisiert. 48 h nach Cocktailverabreichung wurden die Probanden aus der klinischen Überwachung entlassen, jedoch wurden sie 86 und 158 h nach Cocktailverabreichung für zwei weitere stationäre, nächtliche Urinsammlungen wieder auf die Probandenstation aufgenommen. Die *wash out*-Phase zwischen den beiden Studienperioden betrug 4 Wochen.

Studie C war eine randomisierte, doppelt verblindete Cocktailphänotypisierungsstudie im zweifachen Crossover-Design. Auch der Wirkstoff von Studie D darf aus patenschutzrechtlichen Gründen nicht genannt werden. In dieser Studie wurde 16

männlichen, kaukasischen Nichtraucher über sechs Tage hinweg jeweils morgens die Testmedikation oder Placebo ambulant verabreicht. Am Morgen von Tag sieben erfolgte die Einnahme des oralen Parts des Phänotypisierungscocktails zusammen mit der letzten Dosis des Testpräparates bzw. Placebo. Vier Stunden später bekamen alle Probanden 1 mg Midazolam intravenös appliziert. Die Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme waren standardisiert. Die *wash out*-Phase zwischen den beiden Studienperioden betrug zwei Wochen.

Studie D war eine offene, randomisierte, Cocktailphänotypisierungsstudie im zweifachen Crossover-Design. Fragestellung war der Einfluss individueller pharmakogenetischer Parameter und deren pharmakokinetische Bedeutung bei der Verstoffwechslung von Proteaseinhibitoren und andererseits die Überprüfung von Verträglichkeit und Sicherheit des Phänotypisierungscocktails bei gleichzeitiger Gabe des Proteaseinhibitors Kaletra®. In dieser Studie wurde 12 männlichen, kaukasischen Nichtrauchern an zwei Studientagen jeweils Kaletra® oder Placebo verabreicht. Gleichzeitig erfolgte die Einnahme des oralen Parts des Phänotypisierungscocktails und vier Stunden später bekamen alle Probanden 1 mg Midazolam intravenös appliziert. Die Probanden wurden vom Abend vor den Studientagen, mindestens 10,5 h vor Applikation, bis 12 h nach erfolgter Applikation stationär aufgenommen. Blutabnahmen und Urinsammlungen waren hier auf bis zu 12 h *postdose* beschränkt. Die Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme waren standardisiert und die *wash out*-Phase zwischen den beiden Studienperioden betrug sieben Tage.

Studie E war eine offene, nicht-randomisierte, Cocktailphänotypisierungsstudie im zweifachen Crossover-Design. Fragestellung war der Einfluss individueller pharmakogenetischer Parameter und deren pharmakokinetische Bedeutung bei der Verstoffwechslung von Proteaseinhibitoren und andererseits die Überprüfung von Verträglichkeit und Sicherheit des Phänotypisierungscocktails bei gleichzeitiger Gabe des Proteaseinhibitors Kaletra®. In dieser Studie wurde 30 männlichen und weiblichen, kaukasischen oder afrikanischen HIV Patienten während zwei Wochen jeweils Kaletra® verabreicht. Gleichzeitig erfolgte die Gabe einer individuell bestimmten Kombination zweier Nucleosid Reverse Transkriptase Inhibitoren. Mögliche Kombinationen bestanden aus Zidovudin, Retrovir® 250 mg, Lamivudin, Epivir® 150 mg, Stavudin, AZT/3TC, Combivir® 300/150 mg, Stavudin, Zerit 40 mg oder Abacavir, Ziagen 300 mg. Nach diesen

zwei Wochen bekamen die Patienten morgens den oralen Part des Phänotypisierungscocktails und wiederum vier Stunden später 1 mg Midazolam intravenös appliziert. In der Referenzperiode erfolgte dieselbe Phänotypisierung ohne vorangegangene Behandlung mit Kaletra®. Die Patienten wurden mindestens ab dem Zeitpunkt 60 min vor Cocktailgabe bis 12 h nach erfolgter Applikation stationär aufgenommen. Blutabnahmen und Urinsammlungen waren hier auf bis zu 12 h *postdose* beschränkt. Die Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme war bis 2 h nach Applikation untersagt, ebenso war das Rauchen bis zum Verlassen der Probandenstation zu unterlassen.

Die Studie A diente nach einer vorausgegangenen Pilotstudie mit nur einem Durchgang und 10 Probanden der weiteren Etablierung des Phänotypisierungscocktails und hatte demzufolge ebenfalls Pilotcharakter. Anhand der durch sie gewonnenen Daten sollte die Validität des eingesetzten Cocktails und die Möglichkeit der CYP2D6 Phänotypisierung anhand der DEX- und DOR-AUC bestätigt werden.

Im Rahmen dieser Dissertation dienten alle weiteren Studien zunächst der Generierung der AUC-Daten nach DEX-Applikation. Des Weiteren konnten die Ergebnisse aus Einzelpunktmessungen in Plasma so mit der etablierten Phänotypisierungsmethode verglichen werden. Die langzeitige Urinsammlung gab die Möglichkeit, die Eignung verschiedener Urinsammelintervalle und Urinparameter zur Phänotypisierung zu untersuchen. Durch die lange Auswaschphase zwischen den Studienperioden dienten sie darüber hinaus zur Evaluierung der intraindividuellen Variabilität der DOR-Exkretion. In Studie E war die Urinsammlung aufgrund der Morbidität der Patienten recht lückenhaft, daher wurden von dieser Studie nur die Plasmadaten in die Auswertung mit einbezogen.

3.2.3 Blutabnahmen und Plasmagewinnung

Für die Genotypisierung wurde allen Probanden, die sich hierfür einverstanden erklärt hatten, vor der ersten Verabreichung von Studienmedikation eine Vollblutprobe in Monovetten mit Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA-Monovetten 9 mL, Sarstedt AG & Co., Nürnbrecht) abgenommen.

Zur CYP2D6 Phänotypisierung wurde den Probanden wie folgt Blut in Lithium-Heparin-Monovetten (Sarstedt AG & Co., Nürnbrecht) abgenommen. Nach Plasmaherstellung in der Kühlzentrifuge bei +4°C und Aliquotierung in Plastikröhrchen wurden die Proben bis zur Analyse bei -80°C gelagert.

Tabelle 7. Blutabnahmen

Studie A:	Predose, 10, 20, 30, 45 min, 1, 1h20, 1h40, 2, 2h30, 3h15, 3h57,4h08, 4h15, 4h30, 4h50, 5h15, 6, 7, 8, 10, 11h57, 14, 16, 24 h
Studie B:	Predose, 10, 20, 30, 45 min, 1, 1h20, 1h40, 2, 2h30, 3h15, 3h57, 4h30, 5h15, 7, 10, 12, 16, 24 h
Studie C:	Predose, 10, 20, 30, 45 min, 1, 1h20, 1h40, 2, 2h30, 3h15, 3h57, 4h30, 5h15, 7, 10, 12, 16, 24 h
Studie D:	Predose, 10, 20, 30, 45 min, 1, 1h20, 1h40, 2, 2h30, 3h15, 3h57, 4h08, 4h15, 4h30, 4h45, 5, 5h30, 6h30, 8, 10, 12
Studie E:	Predose, 10, 20, 30, 45 min, 1, 1h20, 1h40, 2, 2h30, 3h15, 3h57, 4h08, 4h15, 4h30, 4h45, 5, 5h30, 6h30, 8, 10, 12 h

3.2.4 Urinsammlung

Der Urin wurde in allen Studien in 2-Liter-Kunststoffbehältern gesammelt. Während der Sammlung erfolgte eine konstante Kühlung der Behälter auf +4°C. Vor Beginn des jeweils folgenden Sammelintervalls waren die Probanden angehalten, ihre Blase vollständig zu leeren. Die Anzahl und Dauer der einzelnen Sammelperioden differierte wie folgt zwischen den vier Studien A-D:

Tabelle 8. Urinsammelperioden

Studie A:	Predose, 0-2, 2-4, 4-6, 6-8, 8-12, 12-16 und 16-24 h
Studie B:	Predose, 0-4, 4-8, 8-12, 12-16, 16-24, 24-36, 36-48, 86-94 und 158-166 h
Studie C:	Predose, 0-6 und 6-12 h
Studie D:	Predose, 0-2, 2-4, 4-6, 6-8, 8-12 h
Studie E:	Predose, 0-2, 2-4, 4-6, 6-8, 8-12 h

Der pH des Urins wurde gemessen und dokumentiert, ebenso die exakte Dauer jedes Sammelintervalls. Zur Volumenbestimmung des Urins wurden die Behälter vor und nach der Befüllung gewogen und es wurde von einer mittleren Dichte von 1 g/mL Urin ausgegangen. Anschließend wurden mehrere Aliquots zu 10 mL in Plastikröhrchen gefüllt und bis zur Analyse bei -80°C gelagert.

3.3 Bestimmung von Dextromethorphan und seinem CYP2D6 abhängigen Metaboliten Dextrorphan in Plasma und Urin

3.3.1 Methodenentwicklung

Die Methodenentwicklung erfolgte an einem LC-MS/MS-System der Firma Thermo Electron (San Jose, USA), bestehend aus einem Surveyor Autosampler mit temperaturkontrollierter Probenlagerung und Säulenofen, einer Surveyor MS-Pumpe und einem TSQ Quantum Triple Quadrupol-Massenspektrometer. Als Ionisierungseinheit wurde eine Elektrospray-Ionisierungs-Quelle (ESI) verwendet. Die Systemsteuerung und – Kontrolle erfolgte mit der implementierten Xcalibur-Software (Version 1.3).

Zur Entwicklung der geeigneten MS/MS-Parameter wurden wässrige Stammlösungen von DEX und DOR sowie des internen Standards (ISTD) d3-Dextromethorphan (d3-DEX) in Wasser mit Konzentrationen von ca. 1000 ng/mL hergestellt. Hieraus wurde weiter verdünnt zu einer wässrigen Gesamtstammlösung mit einer Konzentration von 100 ng/mL.

Für jeden Analyten wurde durch Direktinfusion der Einzelstammlösungen und mit Hilfe der Quantum Tune Master-Software (Thermo Electron, San Jose, USA) das Tochterionen-Fragment mit der höchsten Signalintensität detektiert. Hieraus wurde die Tune-Methode im Selected Reaction Monitorings (SRM) erstellt und anschließend wurden die MS/MS-Bedingungen durch Direktinfusion der Einzelstammlösungen und Loop-Injektionen der Gesamtstammlösung durch die Variation folgender Parameter optimiert:

- Ionisierungsquelle:
 - Ionisierungsenergie
 - Mantelgas (*sheath gas*)-Fluss (Stickstoff)
 - Hilfgas (*aux gas*)-Fluss (Fluss)
- Detektor:
 - Temperatur der Iontentransferkapillare
 - Kollisionsenergie (CE)
 - Kollisionsgas-Fluss (Argon)

Die chromatographische Trennung der Analyten wurde zunächst durch Flussinjektion wässriger Stammlösungen entwickelt. Das Verfahren wurde durch Variation verschiedener Säulenmaterialien, der Laufmittel -zusammensetzung und -flussgeschwindigkeit, der Temperatur des Säulenofens und des zeitlichen Verlaufs des Laufmittelgradienten optimiert.

Zur Probenaufarbeitung und -aufreinigung wurden verschiedene Verfahren getestet, und aufgrund der Einfachheit und Zeitersparnis der Methode wurde eine flüssig/flüssig Extraktion als das geeignetste Verfahren ausgewählt. Besonderheit der Probenaufarbeitung und -Messung ist hier die Möglichkeit, im selben Messdurchgang ebenfalls das zur CYP3A4 Phänotypisierung eingesetzte Midazolam nebst internem Standard mit zu erfassen. Nach orientierender Ermittlung der zu erwartenden Plasmakonzentrationen an DEX und DOR durch Literaturrecherche wurde die geeignete Verdünnung der Analyten in Plasma bestimmt, und um die Verdünnung der Plasmaproben möglichst niedrig zu halten, wurden hoch konzentrierte wässrige Stammlösungen als Verdünnungsreihe angesetzt und die Plasmaproben mit geringem Anteil dieser Lösungen versetzt. Nach oben genannter Extraktion durch die Einstellung verschiedener pH-Werte erfolgten die Validierung der Methode und die Analytik der so aufgereinigten und aufkonzentrierten Proben.

3.3.2 Herstellung von Stamm- und Arbeitslösungen

3.3.2.1 Matrix

Arzneistofffreies Plasma (Blankplasma) von sechs gesunden weiblichen und männlichen Mitarbeitern des Instituts für Pharmakologie der Universität zu Köln wurde, mit Ausnahme eines geringen Volumens zur Validierung der Selektivität, gepoolt, in geeignete Volumina aliquotiert und bis zu seiner Verwendung bei -20°C gelagert.

3.3.2.2 Stammlösungen

Zur Herstellung der Stammlösungen von DEX und DOR wurden jeweils 5 mg Substanz in 5 mL Wasser unter Gewichtskontrolle gelöst. Die so erhaltenen Stammlösungen wurde jeweils zweimal eingewogen: einmal für die Kalibrierlösungen und einmal für die Qualitätskontrolllösungen.

3.3.2.3 Arbeitslösungen für Messungen in Plasma

Zwei separate Gesamtstammlösungen in den Konzentrationen 20000 ng/mL (Kalibrierproben) und 20000 ng/mL (Qualitätskontrollproben) wurden durch geeignete Mischung und Verdünnung der Stammlösungen mit Wasser hergestellt. Beide Lösungen wurden mit Wasser weiter verdünnt zu 6 Kalibrierstandardlösungen sowie 3 Qualitätskontrollstandardlösungen (CS1-6 und QC1-3). Sämtliche Verdünnungen erfolgten mit dem Pipettierroboter Tecan, Genesis Freedom 150.

Die Konzentrationen betragen 120 ng/mL, 40 ng/mL, 12 ng/mL, 4 ng/mL, 1,2 und 0,4

ng/mL für die Kalibrierstandards 1 bis 6 und 120 ng/mL, 12 und 0,4 ng/mL für die Qualitätskontrollproben 1 bis 3. Aus der Probenaufarbeitung resultiert eine Endkonzentration aller Proben die einem Viertel der Standardkonzentrationen entsprach. Tabelle 9 und Tabelle 10 enthalten diese entsprechend angepassten nominellen Konzentrationen.

Bei Messung von Plasmaproben nach Behandlung mit β -Glucuronidase wurden die Konzentrationen der Kalibrier- und Qualitätskontrollproben wegen zu erwartender wesentlich höherer DOR-Konzentrationen wie folgt angepasst: 2000 ng/mL bis 4 ng/mL DOR und 120 ng/mL bis 0,4 ng/mL DEX für die Kalibrierstandards 1 bis 6 und bei den Qualitätskontrollproben 2000 ng/mL bis 4 ng/mL für DOR und 120 ng/mL bis 0,4 ng/mL für DEX. Alle Stamm- und Arbeitslösungen wurden aliquotiert und bei -20°C gelagert.

3.3.2.4 Arbeitslösungen für Messungen in Urin

Für die Messungen von DEX und DOR in Urin wurden wie oben beschrieben separate Gesamtstammlösungen für die weitere Verdünnung der Kalibrier- und Qualitätskontrolllösungen hergestellt. Beide Lösungen wurden mit Wasser weiter verdünnt zu 6 Kalibrierstandardlösungen sowie 3 Qualitätskontrollstandardlösungen (CS1-6 und QC1-3).

Konzentrationen bei diesen Messungen waren 1200 ng/mL, 400 ng/mL, 120 ng/mL, 40 ng/mL, 12 und 4 ng/mL für die Kalibrierstandards 1 bis 6 für das höher konzentrierte DOR und 400 ng/mL, 120 ng/mL, 40 ng/mL, 12 und 4 ng/mL und 1,2 ng/mL für DEX. Die Qualitätskontrollstandards 1 bis 3 für DOR waren 1200 ng/mL, 80 und 4 ng/mL konzentriert und für DEX 160 ng/mL, 8 ng/mL und 1,6 ng/mL. Da die Probenaufarbeitung die gleiche war wie bei den Bestimmungen Plasma, reduzierte sich die nominelle Konzentration der aufgearbeiteten Kalibrier- und QC-Proben ebenfalls auf ein Viertel.

Bei den Bestimmungen in Urin nach erfolgter Deglucuronidierung wurden die Konzentrationen von CS1 bis CS6 wie folgt angepasst: 5000 ng/mL bis 8 ng/mL für das höher konzentrierte DOR und 400 ng/mL bis 1,2 ng/mL für DEX. Die Qualitätskontrolllösungen bewegten sich zwischen 2400 ng/mL und 4,8 ng/mL für DOR und bei DEX zwischen 240 ng/mL und 1,2.

Der interne Standard d3-DEX wurde ebenfalls unter Gewichtskontrolle als Stammlösung zu 25000000 ng/mL in Methanol gelöst. Diese Stammlösung wurde weiter mit Wasser zu einer Endkonzentration von 300 ng/mL verdünnt.

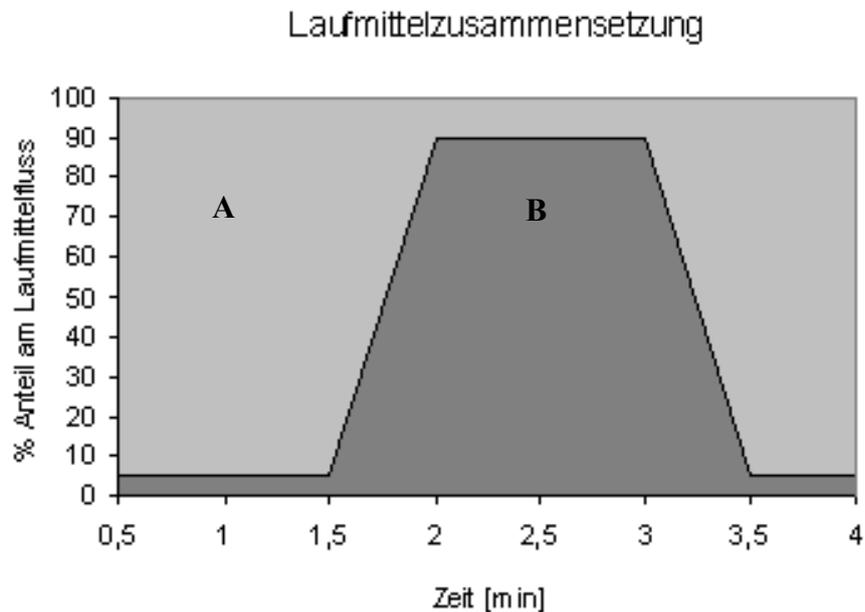


Abbildung 6. Schematische Darstellung des für die Quantifizierung von DEX und DOR verwendeten Laufmittelgradienten

Zur chromatographischen Separation der Analyten von der Probenmatrix wurde ein linearer Laufmittelgradient eingesetzt (siehe Abbildung 6). Die Probe wurde dazu zunächst mit 95% des wässrigen Laufmittels Ameisensäure 0,1% isokratisch eluiert. Nach 0,5 min stieg der Gradient innerhalb von 1 min linear auf 90% organischen Anteil, in diesem Fall Methanol, an und wurde 2 min konstant gehalten. Anschließend wurde innerhalb von 0,5 min die Ausgangskonzentration von 95% Laufmittel A wiederhergestellt und zur Equilibrierung der Säule über zusätzliche 0,5 min gehalten.

Eine Blockade der Ionentransferkapillare während langer Messsequenzen wurde mittels eines Schaltventils (divert valve) vermieden. Dieses leitete den anfangs stark matrixhaltigen Laufmittelstrom während der ersten 1,5 min in einen Abfallbehälter. Erst danach wurde der Laufmittelstrom in den angekoppelten MS/MS-Detektor gespült. Die Retentionszeiten konnten je nach Nutzungsgrad der eingesetzten Trennsäule in einem gewissen Rahmen variieren, betragen aber im Mittel 2,9 min für DEX, 2,8 min für DOR und 2,9 min für den ISTD. Nach diesen Retentionszeiten wurde das divert valve wieder so eingestellt, dass der Rest der Probe in den Abfall geleitet wurde.

3.3.5 MS/MS-Detektion

Das TSQ Quantum Triple Quadrupol-Massenspektrometer mit der angeschlossenen ESI-

Quelle arbeitete im Selected Reaction Monitoring-Modus für positiv geladene Ionen. Als Sheath und Auxiliary Gas wurde Stickstoff (Reinheitsgrad 5.0) mit einem Druck von 60 bzw. 4 Hilfeinheiten (arbitrary units) angewendet. Als Kollisionsgas wurde Argon (Reinheitsgrad 5.0) mit einem Druck von 1,5 Torr eingesetzt. Die Spannung des ESI-Sprays wurde auf 5,0 kV, die Temperatur der Ionentransferkapillare auf 350°C eingestellt. Zusätzlich zur ESI-Ionisierung wurde eine leichte Spannung von 10,0 V zur Kollisions-induzierten Dissoziation (CID) eventuell entstandener Lösungsmittelcluster an die Quelle angelegt. Folgende SRM-Übergänge von $[M+H]^+$ -Mutterionen zu Tochterionen wurden zur Detektion der drei Analyten und der beiden internen Standards verwendet (ISTD):

Tabelle 11. SRM-Übergänge und Kollisionsenergien zur MS/MS-Detektion von DEX, DOR und d3-DEX (ISDT)

Analyt	SRM-Übergang [m/z]	Kollisionsenergie [eV]
Dextromethorphan	272,4→171,16	44
Dextrophan	258,4→157,15	44
D3- Dextromethorphan	275,0→171,16	44

Als massenspektrometische Auflösung, gemessen als Halbwertsbreite (FWHM), wurden für den ersten und dritten Quadrupol (Q1 und Q3) 0,70 Da gewählt. Für alle SRM-Übergänge wurde eine Scanweite von 0,60 Da verwendet. Die Zeit eines SRM-Scans betrug 0,10 s.

3.3.6 Peakintegration

Alle LC-MS/MS-Peaks wurden automatisch durch die Quantifizierungssoftware LCQuan (Version 1.3) unter Nutzung des ICIS Peak Detektion Algorithmus integriert. Alle Chromatogramme wurden optisch überprüft und, falls notwendig, manuell nachintegriert. Alle Kennzeichen der Peakintegration sind in Tabelle 12 aufgeführt:

Tabelle 12. Kenngrößen der Peakintegration mit LCQuan

Integrationsweise	Peak Detektion Algorithmus
Zeitfenster	30 s
Peakglättung	1
Basislinienfenster	20
Faktor Fläche zu Rauschen	5 (DOR), 10 (DEX; DEX-d3)
Faktor Peak zu Rauschen	10

Start- und Endzeit [min] 2,75 – 3,05 (DEX; DEX-d3); 2,60 – 2,90 (DOR)

3.3.7 Kalibrierung

Die Kalibriergeraden wurden mit Hilfe von zwei Sätzen CS erstellt, welche jeweils am Anfang und am Ende einer Probensequenz analysiert wurden. Der nominelle Konzentrationsbereich lag dabei zwischen 0,1 und 30 ng/mL für beide Analyten bei den Messungen in Plasma ohne Deglucuronidierung. Die Berechnung der linearen Kalibriergeraden erfolgte nach einer Wichtung von $1/x$ und basierte auf dem Quotienten der Peakflächen von Analyt und ISTD.

3.3.8 Einsatz zur Messung von Probandenproben aus den Studien A bis E

Die Messung der Proben aus den ausgewerteten Studien erfolgte gemäß dem in 3.3.2 bis 3.3.7 beschriebenen Verfahren. Eine Probensequenz bestand dabei jeweils aus einem vollständigen Satz an Kalibrierungsproben am Anfang und am Ende einer Messreihe. Je nach Umfang des Probensatzes wurden etwa 40-60 Proben mit unbekannter Konzentration in einer Messsequenz analysiert. Um die Qualität der Messung durchgehend zu überprüfen, wurden zusätzlich zwischen die zu analysierenden Proben drei Sätze QC1-QC3 so verteilt, dass mindestens nach jeweils 8 Probandenproben eine QC-Probe gemessen wurde. Die Test- und Referenzperioden einzelner Probanden/Patienten wurden dabei innerhalb einer Sequenz vermessen.

3.4 Validierung analytischer Methoden

Bei der Methodvalidierung werden die Leistungsmerkmale einer Methode beschrieben und dokumentiert. Für diese Zwecke werden für jede Methode speziell angepasste Tests entwickelt, die stichhaltig folgende Qualitätsmerkmale einer Analysenmethode erfassen: Richtigkeit, Präzision, Selektivität, Wiederfindung, Quantifizierungsgrenze und der analytische Arbeitsbereich.

Bei einer solchen Validierung müssen akzeptable Arbeitsbereiche und Kenngrößen herausgefunden werden, ansonsten muss die Methodenentwicklung an verschiedenen Stellen überarbeitet und daraufhin neu validiert werden.

Als formale Grundlage der Validierung dienen die auf internationalen Richtlinien [143-146] basierenden, internen SOP-Vorschriften der Arbeitsgruppe Klinische Pharmakologie, Köln.

3.4.1 Herstellung von Stammlösungen

Die Herstellung der Stammlösungen für Kalibrier- und Qualitätskontrolllösungen musste durch zwei getrennte Wägungen erfolgen, und die weiteren Verdünnungen wurden unabhängig voneinander entweder unter Gewichtskontrolle oder unter Verwendung des exakt pipettierenden Roboters erstellt.

Für Kalibrierlösungen gilt, dass nach orientierenden Messungen und Literaturrecherche stets die höchste Konzentration der Kalibrierproben über der höchsten erwarteten Konzentration in den zu messenden Proben liegt. Für die Qualitätskontrollproben wurden Lösungen der Analyten im Konzentrationsbereich der unteren Quantifizierungsgrenze (LLOQ), im mittleren Quantifizierungsbereich und an der oberen Quantifizierungsgrenze hergestellt, wobei die niedrigst konzentrierte Qualitätskontrollprobe gleichzeitig das LLOQ markierte. Eine detaillierte Beschreibung der Herstellung von Stamm-, Kalibrier- und Qualitätskontrolllösungen findet sich in den Kapiteln 3.3.2 und 3.3.3.

3.4.2 Kalibrierung

Zur Erstellung der Kalibriergerade sollte möglichst ein linearer Zusammenhang gewählt werden, das einfachste Modell zur Beschreibung des Verhältnisses zwischen der Konzentration und dem Signal des MS/MS-Detektors. Hierbei sollte die Wichtung der Datenpunkte mit $1/x$ erfolgen. Eine Kalibrierungskurve konnte jedoch nur als Grundlage einer Messung verwendet werden, wenn für die Datenpunkte folgende Bedingungen galten:

- Abweichung vom Sollwert nicht über 20 % an der Quantifizierungsgrenze
- Abweichung vom Sollwert nicht über 15 % für alle anderen Konzentrationen

Datenpunkte, die diese Kriterien nicht erfüllten, konnten von der Kalibrierung ausgeschlossen werden, jedoch nicht mehr als insgesamt zwei Drittel aller Kalibrierungsproben, ansonsten musste die Messung wiederholt werden.

3.4.3 Selektivität

Der Beweis der Selektivität einer analytischen Methode kann dadurch erbracht werden, dass in realer Zusammensetzung, jedoch ohne Zugabe von Analyten, eine Leerprobe keinerlei Signal an der Stelle erbringt, an der die Analyten erwartet werden, sowie dass unter gleichzeitiger Messung von Ko-Analyten oder anderen Bestandteilen eines Arzneistoffcocktails solche Signale ebenfalls ausbleiben. Diese Untersuchung erfolgte in

zwei Schritten:

- Messung von Leerproben in der entsprechenden biologischen Matrix aus 6 verschiedenen Quellen (jeweils 3-fach)
- Messung von Proben der jeweils niedrigsten gültigen QC-Konzentration der einzelnen Analyten und einer hohen Konzentration gleichzeitig in der Probe vorhandener Analyte, sowie Cocktailsubstrate und derer (Haupt-)Metabolite (jeweils 3-fach)

Da in diese Arbeit die Ergebnisse aus Messungen in Plasma und Urin eingehen, wurde die Selektivität in beiden Matrices untersucht.

3.4.4 Präzision und Richtigkeit

3.4.4.1 Definitionen

Als Präzision (engl. *precision*) oder Genauigkeit bezeichnet man die Übereinstimmung zwischen unabhängigen Tests (= Messungen) unter gleichen Bedingungen. So gibt die Genauigkeit einer Messreihe Aufschluss über die Reproduzierbarkeit der Messung und Probenaufbereitung. Das Maß für diese Präzision ist der Variationskoeffizient CV. Dieser berechnet sich allgemein aus dem Quotienten der Standardabweichung STABW und dem arithmetischen Mittelwert \bar{x} aller Messpunkte. Für die Genauigkeit einer Messreihe gilt Formel 2.

$$\text{Genauigkeit einer Messreihe} = \frac{\text{Standardabweichung der Ist-Konzentrationen}}{\text{mittlere Ist-Konzentration}} \cdot 100 \text{ in } [\%] \quad (2)$$

Mit Richtigkeit (engl. *accuracy*) wird die Übereinstimmung zwischen dem Messergebnis und dem tatsächlichen Gehalt einer Probe bezeichnet, angegeben als mittlere Abweichung von der Soll-Konzentration in Prozent (Formel 3). Die Richtigkeit einer Messreihe gibt Aufschluss über mögliche systematische Fehler in der Probenaufbereitung und -messung.

$$\text{Richtigkeit einer Messreihe} = \frac{(\text{mittlere Ist-Konzentration}) - (\text{Soll-Konzentration})}{\text{Soll-Konzentration}} \cdot 100 \text{ in } [\%] \quad (3)$$

3.4.4.2 Variabilität innerhalb eines Tages (intra-day assay)

Es wurden mindestens drei Sätze QC-Proben 1-3 in den unter 3.3.2 angegebenen Konzentrationen gemeinsam aufbereitet, in einem Messvorgang bestimmt und die Variabilität zwischen Proben gleicher Soll-Konzentrationen so bestimmt.

3.4.4.3 Variabilität an verschiedenen Tagen (inter-day assay)

An mindestens drei verschiedenen Tagen wurden drei Sätze QC-Proben 1-3 gemeinsam aufbereitet und mit einer gleich bleibenden Messvorrichtung und -methode bestimmt und ausgewertet. Die Variabilität der Proben gleicher Soll-Konzentration an diesen drei Tagen wurde bestimmt.

3.4.4.4 Bewertung von Genauigkeit und Richtigkeit

Als Maß für die Genauigkeit der Methode innerhalb eines Tages (*intra-day-precision*) wurde der Betrag des Medianes der Werte herangezogen, die jeweils an den verschiedenen Messtagen bezüglich der Präzision erhalten wurden. Entsprechend wurde die Genauigkeit der Methode zwischen verschiedenen Tagen (*inter-day-precision*) ermittelt. Die Werte für beide Kenngrößen sollten im Bereich von $\leq 15\%$ (CV) liegen, wobei sie an der Quantifizierungsgrenze $\leq 20\%$ betragen durften.

Als Maß für die Richtigkeit der Methode innerhalb eines Tages (*intra-day-accuracy*) wurde der Betrag des Medianes der Werte herangezogen, die jeweils an den verschiedenen Messtagen bezüglich der Richtigkeit erhalten wurden. Entsprechendes galt für die Richtigkeit der Methode zwischen verschiedenen Tagen (*inter-day-accuracy*). Diese Werte sollten im Bereich von $\leq 15\%$ (CV) liegen. An der Quantifizierungsgrenze durften die Abweichungen maximal 20% betragen.

3.4.5 Wiederfindung des Analyten (recovery)

Die Wiederfindung (engl. *recovery*) wird ermittelt durch den Vergleich der Detektorsignale, die sich durch die jeweils gleiche zugesetzte Substanzmenge vor bzw. nach Aufarbeitung in Matrix ergeben. Die Wiederfindung wurde je dreimal bei niedrigen, mittleren und hohen Konzentrationen durchgeführt und die mittleren Ist-Konzentrationen nach Formel 4 zueinander in Relation gesetzt. Tabelle 13 zeigt schematisch die Aufarbeitung der Proben für diesen Validierungsschritt.

$$\text{Recovery} = \frac{\text{mittlere Ist-Konzentration (Matrix)}}{\text{mittlere Ist-Konzentration (Wasser)}} \cdot 100 \text{ in } [\%] \quad (4)$$

Tabelle 13. Pipettierschema: Recovery in Plasma

	Blank Plasma [µL]	QC1-WS [µL]	QC2-WS [µL]	QC3-WS [µL]	ISTD [µL]	Extraktion				
						HOForm 1% [µL]	ISTD [µL]	QC1-WS [µL]	QC2-WS [µL]	QC3-WS [µL]
QC1-A ^a	200+100 H ₂ O	-	-	-	-	50	50	50	-	-
QC2-A ^a	200+100 H ₂ O	-	-	-	-	50	50	-	50	-
QC3-A ^a	200+100 H ₂ O	-	-	-	-	50	50	-	-	50
*QC1-A ^a	200	50	-	-	50	150	-	-	-	-
*QC2-A ^a	200	-	50	-	50	150	-	-	-	-
*QC3-A ^a	200	-	-	50	50	150	-	-	-	-

a: Jede Konzentration wurde dreimal aufgearbeitet und gemessen
HOForm: Ameisensäure

3.4.6 Matrix-Effekte

Zur Ermittlung der Matrix-Effekte (engl. *matrix-effects*) wurde die jeweils gleiche Substanzmenge nach Extraktion der Matrix, also Plasma oder Urin, zugegeben und das sich ergebende Detektorsignal verglichen mit einer Probe, in der die gleiche Substanzmenge ohne Matrix enthalten war. Die Matrix-Effekte wurden je dreimal bei niedrigen, mittleren und hohen Konzentrationen durchgeführt und die mittleren Ist-Konzentrationen nach Formel 5 zueinander in Relation gesetzt. Tabelle 14 zeigt schematisch die Probenaufarbeitung für diesen Validierungsschritt.

$$\text{Matrix-Effekte} = \frac{\text{Mittlere Ist-Konzentration bei Zugabe nach Matrix-Extraktion}}{\text{Mittlere Ist-Konzentration bei Zugabe ohne Matrix-Extraktion}} \cdot 100 \text{ in } [\%] \quad (5)$$

Tabelle 14. Pipettierschema: Matrix-Effekte Plasma

	Blank Plasma [µL]	QC1-WS [µL]	QC2-WS [µL]	QC3-WS [µL]	Water [µL]	Extraktion				
						HOForm 1% [µL]	ISTD [µL]	QC1-WS [µL]	QC2-WS [µL]	QC3-WS [µL]
QC1-A ^a	200	-	-	-	100	50	50	50	-	-
QC2-A ^a	200	-	-	-	100	50	50	-	50	-
QC3-A ^a	200	-	-	-	100	50	50	-	-	50
*QC1-A ^a	-	-	-	-	-	50	50	50	-	-
*QC2-A ^a	-	-	-	-	-	50	50	-	50	-
*QC3-A ^a	-	-	-	-	-	50	50	-	-	50

a: Jede Konzentration wurde dreimal aufgearbeitet und gemessen; HOForm: Ameisensäure

3.4.7 Stabilität

Die Stabilität der einzelnen Analyten bei verschiedenen Lagerungsverhältnissen wurde geprüft, um Aufschluss über eventuelle Veränderungen der Proben unter den jeweils zu prüfenden Bedingungen zu erhalten. Zu diesem Zweck wurden Proben verschiedener Konzentrationen aufgearbeitet, unter den zu prüfenden Lagerungsbedingungen eine definierte Zeit gelagert und vergleichend mit frisch aufgearbeiteten Proben gleicher Konzentrationen gemessen. Für die Bewertung der Stabilität wurde die relative Abweichung der mittleren Ist-Konzentration nach Prüfung der entsprechenden Bedingungen zur mittleren Ist-Konzentration der jeweiligen Referenzproben (siehe Formel 6) herangezogen.

$$\text{Stabilität} = \frac{(\text{mittlere Ist-Konzentration (Test)}) - (\text{mittlere Ist-Konzentration (Referenz)})}{\text{mittlere Ist-Konzentration (Referenz)}} \cdot 100 \text{ in } [\%] \quad (6)$$

Der obere Grenzwert hierfür lag bei 10% bei der oberen (und mittleren) Konzentration sowie bei 15% im Bereich der Quantifizierungsgrenze. Einzeln auftretende höhere Abweichungen konnten bei nachgewiesener Präzision und Richtigkeit der Methode und ansonsten ausreichender Stabilitätsergebnisse der restlichen geprüften Konzentrationen toleriert werden.

3.4.7.1 Stabilität unbehandelter Proben (processing stability)

Es wurden jeweils drei Proben der höchsten und niedrigsten QC-Konzentrationen für die Dauer der maximalen Probenbearbeitungszeit bei Raumtemperatur gelagert und dann im Vergleich zu frischen oder frisch aufgetauten Proben aufgearbeitet und vermessen.

3.4.7.2 Stabilität aufgearbeiteter Proben (stability processed samples)

Es wurden jeweils drei Proben der höchsten und niedrigsten QC-Konzentrationen aufgearbeitet und dann für die Zeit der maximalen Lagerung aufgearbeiteter Proben (drei Tage) bei -80°C gelagert und dann im Vergleich zu frischen oder frisch aufgetauten Proben aufgearbeitet und vermessen.

3.4.7.3 Stabilität aufgearbeiteter Proben im Autosampler (autosampler stability)

Es wurden jeweils drei Proben der höchsten und niedrigsten QC-Konzentrationen zur Messung aufbereitet, dann vermessen und nach Ablauf der maximalen erwarteten Lagerungsdauer von Proben im Autosampler nochmals vermessen.

3.4.7.4 Stabilität nach dreimaligem Einfrieren und Auftauen (freeze thaw stability)

Es wurden jeweils drei Proben der höchsten und niedrigsten QC-Konzentrationen dreimal von der Lagerungstemperatur (-80°C) ohne übermäßige Erwärmung auf Raumtemperatur aufgetaut, wieder eingefroren und anschließend zusammen mit Referenzproben aufbereitet und vermessen.

3.4.7.5 Langzeitstabilität

Es wurden jeweils drei Proben der höchsten und niedrigsten QC-Konzentrationen für 3 Monate bei -80°C eingefroren und nach Ablauf dieser Zeit im Vergleich zu frisch aufgearbeiteten QC Proben vermessen.

3.4.8 Sicherung der Validität einer Methode bei Messung von Proben mit unbekanntem Konzentrationen

Nachdem alle Validierungsdaten zufrieden stellend ermittelt waren, konnte die Methode zur Quantifizierung unbekannter Proben herangezogen werden. Eine solche Sequenz zur Bestimmung von Probanden-/Patientenproben war folgendermaßen aufgebaut: Jeweils am Anfang und am Ende der Messreihe wurde ein vollständiger Satz an Kalibrierungsproben (einschließlich Leerproben) mitgeführt. Die Kalibrierungsproben waren hier nach aufsteigender Konzentration sortiert, um eventuelle Verschleppung der Analyten zu minimieren. Zusätzlich wurden je Messreihe mindestens drei vollständige Sätze an Qualitätskontrollproben mitgeführt.

Eine Messung galt als verwertbar, wenn für die Kalibrierungskurve die in Kapitel 3.4.2 beschriebenen Bedingungen erfüllt waren und wenn für zumindest 2/3 der

Qualitätskontrollproben galt:

- Abweichung vom Sollwert nicht über 20% an der Quantifizierungsgrenze
- Abweichung vom Sollwert nicht über 15% für alle anderen Konzentrationen

wobei nicht mehr als 50% der Qualitätskontrollproben einer Konzentration außerhalb der Grenzen liegen durften. Wurden diese Kriterien nicht erfüllt, war die ganze Messreihe zu wiederholen.

Die Probanden-/Patientenproben waren jeweils so sortiert, dass gleiche Zeitpunkte der Blutabnahme oder Urinsammlung beider Studienperioden jeweils nach aufsteigender Probanden-/Patientennummer sortiert waren, so dass in etwa gleiche Analytenkonzentrationen hintereinander vermessen wurden.

3.4.9 Nachmessungen von Probandenproben

Nachmessungen von Probandenproben waren aus verschiedenen Gründen notwendig: Der erste Grund war die Überschreitung des oberen Quantifizierungslimits (ULOQ). In diesem Fall wurden die Probandenproben mit einem geeigneten Volumen arzneistofffreier Matrix verdünnt und im Anschluss daran genauso aufgearbeitet und vermessen wie die unverdünnten Proben. Die anderen Gründe waren offensichtliche Fehler bei der Probenaufarbeitung (z.B. fehlender ISTD) sowie eine von den theoretisch aus dem Zeitverlauf der Analytenkonzentration zu erwartenden Werten stark abweichende Konzentration einzelner Proben. Zur Auswertung solcher Nachmessungen und Ermittlung des finalen Messergebnisses wurde der folgende Algorithmus zugrunde gelegt:

Wurden das erste Messergebnis durch die Wiederholungsmessung mit einem Unterschied von $< 15\%$ bestätigt, galt der zuerst gemessene Wert als richtig und wurde angegeben. Lag der Unterschied beider Ergebnisse zwischen 15 und 30%, wurde das arithmetische Mittel der beiden Messwerte angegeben. Bei Unterschieden $> 30\%$ erfolgte eine zweite Wiederholungsmessung. Wenn sich nach dieser Messung zwei der drei erhaltenen Messergebnisse um weniger als 15% unterschieden, wurde der Median aller Messwerte angegeben. War keine solche Übereinstimmung zu beobachten, wurde das Messergebnis als „nicht auswertbar“ (n.r.) angeführt.

3.5 Bestimmung der Genotypen

3.5.1 Genotypisierung CYP2D6

Studie A, B, C und D: Die Genotypisierung für insgesamt 26 CYP2D6 Allelvarianten wurde in Kansas, USA von Frau Dr. A. Gaedigk durchgeführt. DNA wurde aus EDTA enthaltenden Vollblutproben mit Hilfe des QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen, Hilden, Germany) extrahiert. Die Genotypisierungsmethode beinhaltete long-range PCR (XL-PCR) und PCR-RFLP Verfahren, welche teilweise modifiziert von zuvor publizierten Methoden übernommen waren [147-154]. Um den Durchsatz zu erhöhen, wurden Doppelansätze entwickelt, so dass zwei Allele in einem Schritt detektiert werden können. Die Genotypisierung erfasste auch das mehrfache Vorliegen der CYP2D6 *2, *12, *17, *29, *36, *40, *41, *42, *45/46, und *56 Allele.

Die long-range PCR wurde mit einer JumpStart REDAccuTaq DNA Polymerase (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA) in Abwesenheit von DMSO durchgeführt. Die Annealing-Temperatur betrug 68°C und die Elongationszeit 4 min. Reaktionsvolumina waren 8 µL mit 8-15 ng genomischer DNA. Im Normalfall wurden davon 1-2 µL PCR Produkt mittels Gelelektrophorese analysiert.

Studie E: Für Studie E wurden nur die Allele *1, *3, *4, *5 und *6 mittels zuvor beschriebener PCR-RFLP-Methoden [32] untersucht, die DNA Extraktion erfolgte wie bei den Studien A-D. Die Untersuchungen für Studie E wurden im Labor von Frau Prof. Dr. Julia Kirchheiner in Ulm durchgeführt.

3.5.2 Das activity-score System zur Einteilung der Allelaktivitäten

Von Gaedigk et al. wurde ein System zur Einteilung der Vielzahl unterschiedlicher Allele gemäß deren Beiträgen zur Gesamt-CYP2D6-Aktivität entwickelt [28]. Dieses System umfasst 21 Allele sowie die Vervielfachung von 5 Allelen, bei denen ein mehrfaches Vorkommen häufig ist. Grundlage ist die kodominante Vererbung der CYP2D6 Allele, bei der jedes Allel an sich eine gewisse Aktivität zur gesamten CYP2D6 Aktivität beisteuert und sich die Gesamtaktivität so aus der Summe der einzelnen Allelaktivitäten ergibt. Die Einteilung erfolgt als Aktivität 0 für nicht funktionale Allele bis hin zu Aktivität 2 für Vielfache von Allelen mit voller Aktivität. Die Gesamt-CYP2D6 Aktivität als Summe der Allelaktivitäten ergibt so einen Wert zwischen 0 und 3 und es werden Gruppen gebildet mit AS = 0, AS = 0,5, AS = 1, AS = 1,5, AS = 2, AS = 2,5 und AS = 3. Tabelle 15 stellt dieses activity-score System genauer dar.

Tabelle 15. Das activity-score System

AS	Allele
0	*3, *4, *4xN, *5, *6, *7, *16, *36, *40, *42, *56B
0,5	*9, *10, *17, *29, *41, *45, *46
1	*1, *2, *35, *43, *45xN
2	*1xN, *2xN, *35xN

N : Anzahl

3.6 Pharmakokinetische Datenanalyse

3.6.1 Auswertung von Konzentrationen unterhalb des Quantifizierungslimits

Bei der Auswertung der Datensätze wurden Plasma- und Urinkonzentrationen unterhalb des LLOQ folgendermaßen bewertet:

- War der Abnahmezeitpunkt/die Sammelperiode von zwei Abnahmen/Sammelperioden umgeben, deren Konzentrationen ebenfalls $< \text{LLOQ}$ war wurde die Konzentration = 0 ng/mL gesetzt
- War der Abnahmezeitpunkt/die Sammelperiode von nur einer bzw. keiner Abnahme/Sammelperiode benachbart, deren Konzentration $< \text{LLOQ}$ war wurde die Konzentration = $\text{LLOQ}/2$ gesetzt (Ausnahme: Predose-Proben)

3.6.2 Modellunabhängige pharmakokinetische Auswertung

Die folgenden nicht modell-abhängigen pharmakokinetischen Parameter wurden ermittelt:

AUC DEX und DOR: Aus den Plasmadaten wurde die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve bis zum letzten Abnahmezeitpunkt (AUC_{all}) für beide Analyten vom Dosierungszeitpunkt bis zum letzten Abnahmezeitpunkt, also 12 bzw. 24 h berechnet. Hieraus wurde die $\text{AUC}_{0-\infty}$ durch Extrapolation abgeschätzt. Für diese Berechnungen wurde die Software WinNonlin 5.0.1 (Pharsight, Mountain View, USA) verwendet. Da in vielen Fällen die Abweichung der AUC_{all} von der geschätzten $\text{AUC}_{0-\infty} > 25\%$ betrug, wurde einheitlich für alle weiteren Berechnungen die AUC_{all} herangezogen

Renale Clearance DEX und DOR: Aus den Plasma- und Urindaten wurde die renale Clearance (Cl_{ren}) für DEX und DOR wie folgt berechnet:

$$\text{Cl}_{\text{ren}} = \frac{\text{Ae}_{\text{kum}}(\text{t}_{\text{first}} - \text{t}_{\text{last}})}{\text{AUC}_{\text{all}}} \quad (7)$$

Totale Clearance DEX: Aus den Plasma- und Urindaten wurde die totale Clearance für DEX aufgrund der abgeschätzten $AUC_{0-\infty}$ wie folgt berechnet

$$Cl_{\text{pred}} = \frac{\text{Dosis}}{AUC_{0-\infty}} \quad (8)$$

Metabolisches Verhältnis der AUC: Aus den berechneten molaren AUC DEX und DOR wurde der Quotient als Maß des metabolischen Umsatzes berechnet

$$MV_{\text{AUC}} = \frac{AUC_{\text{all DEX}}}{AUC_{\text{all DOR}}} \quad (9)$$

Ausscheidungsmenge: Für jedes Sammelintervall wurde die Ausscheidungsmenge (A_e) aus dem Produkt der Urinkonzentration (C_{Urin}) und des Urinvolumens (V) errechnet.

$$A_e = C_{\text{Urin}} \cdot V \quad (10)$$

Kumulativ ausgeschiedene Menge: Die kumulativ ausgeschiedene Menge $A_{e_{\text{kum}}}$ beider Analyten bis zum Zeitpunkt t wurde als Summe der einzelnen Ausscheidungsmengen A_e aller Sammelintervalle bis zum Zeitpunkt t bestimmt.

$$A_{e_{\text{kum}}} = A_{e1} + A_{e2} + A_{e3} + \dots + A_{t_{\text{last}}} \quad (11)$$

Partialclearance DEX/DOR: Die Partialclearance der Ausgangssubstanz DEX zur CYP2D6 abhängig gebildeten Tochtersubstanz DOR muss korrekterweise wie folgt berechnet werden, da aus DOR über CYP3A4 weiter 3-OHM entsteht (Abbildung 2), was die Gesamtmenge gemessenen DORs verfälscht:

$$Cl_{\text{met}} = \frac{A_{e_{\text{kum DOR}}} + A_{e_{\text{kum 3-OHM}}} (0 - t_{\text{last}})}{AUC_{\text{all DEX}}} \quad (12)$$

Dabei bezieht sich A_e auf die Gesamtmenge der ausgeschiedenen Metabolite, was bedeutet, dass die freie Menge DOR bzw. 3-OHM zu der nach Deglucuronidierung gemessenen Gesamtmenge DOR und 3-OHM hinzu addiert wird. Da für diese Arbeit jedoch nur DOR und DEX und nicht die weiteren Metabolite 3-MEM und 3-OHM gemessen wurden, wurde anhand von Literaturangaben [116] ein Korrektionsfaktor ermittelt, mit Hilfe dessen die Gesamtmenge DOR+3-OHM abgeschätzt werden kann:

In der zugrunde liegenden Literaturangabe wurde in 0-6 h Sammelurin die Gesamtmenge aller DEX-Metaboliten wie folgt ermittelt:

Tabelle 16. Ausgeschiedene Mengen [μmol] an DEX-Metaboliten nach Gabe von 30 mg DEX-HBr [116]

Proband	Phäno- typ	DOR	DOR- Glu	3-MEM	3- OHM	3-OHM- Glu	Summe total	Summe DOR+DOR- Glu	Faktor: Summe total/Summ e DOR+DOR -Glu
1	EM	0,922	43,9	0,0050	0,241	17,4	62,4	44,8	1,39
2	EM	0,512	22,0	0,0120	0,188	12,9	35,6	22,5	1,58
3	EM	0,211	10,5	0,0570	0,240	5,33	16,4	10,8	1,52
4	EM	0,853	14,0	0,0070	0,181	7,84	22,8	14,8	1,54
5	EM	0,540	28,6	0,0080	0,296	14,6	44,1	29,2	1,51
6	PM	0,0510	0,940	0,114	0,008	0,710	1,82	0,991	1,84
7	EM	0,534	20,5	0,0160	0,227	9,01	30,3	21,1	1,44
8	EM	0,988	23,9	0,0030	0,308	10,1	35,3	24,9	1,42
9	PM	0,0190	0,4	0,030	0,0050	0,190	0,604	0,379	1,59
10	EM	0,186	28,3	0,0020	0,155	13,2	41,8	28,5	1,47
11	EM	0,401	25,8	0,0320	0,264	13,2	39,7	26,2	1,51
12	EM	0,421	29,3	0,0110	0,182	13,8	43,8	29,8	1,47
13	EM	0,0860	20,9	0,0010	0,129	7,05	28,1	20,9	1,34
14	EM	0,981	13,6	0,0450	0,142	4,97	19,7	14,5	1,35
15	EM	0,333	19,0	0,0010	0,136	9,93	29,4	19,3	1,52
16	EM	0,366	19,1	0,020	0,161	9,86	29,5	19,5	1,52
17	PM	1,199	26,3	0,0140	0,351	8,25	36,1	27,4	1,31
18	EM	0,048	1,00	0,0640	0,010	0,30	1,42	1,05	1,36
19	EM	0,356	27,5	0,0070	0,281	8,12	36,2	27,8	1,30
20	EM	0,722	19,9	0,0050	0,299	11,5	32,4	20,6	1,57
21	EM	0,385	12,4	0,0430	0,260	8,49	21,6	12,8	1,69
22	EM	1,419	16,7	0,0190	0,214	7,41	25,8	18,1	1,42
23	EM	0,708	11,1	0,0450	0,160	4,40	16,4	11,8	1,39
24	EM	0,362	16,2	0,0020	0,132	6,66	23,4	16,6	1,41

Mittelwert Faktor: 1,48

DOR-Glu: Dextrorphan-Glucuronid

3-MEM: 3-Methoxymorphinan

3-OHM-Glu: 3-Hydroxymorphinan-Glucuronid

Aufgrund dieser Daten wurde in dieser Arbeit die Berechnung der Cl_{met} wie folgt angepasst:

$$Cl_{\text{met}} = \frac{A_{\text{kumDOR}}(0 - t_{\text{last}}) * 1,48}{AUC_{\text{all DEX}}} \quad (13)$$

Metabolisches Verhältnis DEX/DOR: Das MV DEX/DOR wurde zu allen in die Auswertung einfließenden Einzelpunktmessungen in Plasma auf folgende Art berechnet:

$$MV(t) = \frac{C(t) \text{ DEX}}{C(t) \text{ DOR}} \quad (14)$$

Bei Messungen in Urin wurde das $MV(t)$ DEX/DOR aus den kumulativ berechneten Ausscheidungsmengen bis zum zu untersuchenden Zeitpunkt t folgenderweise berechnet:

$$MV(t) = \frac{Ae_{\text{kum}}(t) \text{ DEX}}{Ae_{\text{kum}}(t) \text{ DOR}} \quad (15)$$

3.7 Statistische Verfahren

Die allgemeine statistische Auswertung und Beurteilung der Messergebnisse wurde mit Hilfe von SPSS 14.0 (SPSS Inc., Chicago, USA) und Excel 2000 (Microsoft Corp., Redmond, USA) durchgeführt.

3.7.1 Deskriptive Statistik

Zur Darstellung und Zusammenfassung der erhobenen Daten sowie der Ergebnisse der pharmakokinetischen Datenanalyse wurden verschiedene Lage- und Streuungsmaße herangezogen:

Lagemaße

- Arithmetischer Mittelwert (\bar{x})
- Geometrischer Mittelwert (\bar{x})
- Median (\tilde{x})

Streuungsmaße

- Standardabweichung (σ)
- Standardfehler des Mittelwerts

$$\sigma_n = \frac{\sigma}{\sqrt{n}} \quad (16)$$

- Standardabweichung logarithmierter Daten (σ_{\ln})
- arithmetischer Variationskoeffizient (*arithmetic CV*)

$$CV [\%] = \frac{\sigma}{\bar{x}} \cdot 100 \quad (17)$$

- geometrischer Variationskoeffizient (*geometric CV*) [155]

$$\text{geo CV} = \sqrt{e^{(\sigma_{\ln} \cdot \sigma_{\ln})} - 1} \cdot 100 \text{ in } [\%] \quad (18)$$

3.7.2 Beurteilende Statistik

Bei der beurteilenden Statistik steht die Prüfung von Hypothesen im Vordergrund.

Schätzfunktionen, Vertrauensbereiche (Konfidenzintervalle) und statistische Tests sind hierbei entscheidende Hilfen. Mit der Irrtumswahrscheinlichkeit (p) wird die Wahrscheinlichkeit angegeben, mit der die Annahme, der untersuchte Parameter der Grundgesamtheit liege innerhalb des geschätzten Konfidenzintervalls, falsch ist. Die Teststärke (power) zeigt an, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein Signifikanztest zugunsten der Alternativhypothese H_1 entscheidet, falls diese richtig ist.

3.7.2.1 Ermittlung des inter- und intraindividuellen Variationskoeffizienten

Um die Eignung der in dieser Dissertation untersuchten Phänotypisierungsmaße für CYP2D6 abzuschätzen, wurde unter Annahme eines multiplikativen Modells, d.h. nach logarithmischer Datentransformation, zunächst der intraindividuelle Variationskoeffizient ($CV(\text{intra})$ [%]) der Vergleichsparameter, die erwiesenermaßen für die CYP2D6 Aktivitätsbestimmung geeignet sind, durch multifaktorielle ANOVA (*analysis of variance*) berechnet. Diese Vergleichsparameter waren im Einzelnen: die $AUC_{\text{all DEX}}$, des MV der $AUC_{\text{all DEX}}/AUC_{\text{all DOR}}$, die Partialclearance und das MV 0-24 h in Urin. Zur Bestimmung der inter- und intraindividuellen Variationskoeffizienten wurde das Programm WinNonlin 5.0.1 (Pharsight, Mountain View, USA) herangezogen.

Ebenso wurde der $CV(\text{intra})$ [%] der Einzelkonzentrationen DEX sowie des entsprechenden MV DEX/DOR für alle zu untersuchenden Blutabnahmezeiten und Urinsammelintervalle, jeweils mit und ohne vorherige Deglucuronidierung, ermittelt. Für Studie E wurden hierfür nur die Plasmadaten vor und nach erfolgter Deglucuronidierung herangezogen. Als Grundlage für die Bestimmung der intraindividuellen Variabilität wurden von allen Studien A-E jeweils der Test- und der Referenzdurchgang miteinander verglichen. Wurden im Testdurchgang Substanzen gegeben, die möglicherweise Einfluss auf die CYP2D6 Aktivität hatten, wurde davon ausgegangen, dass dieser Einfluss bei allen Probanden der gleiche war, und somit keine Fehlerquelle für die Berechnung der intraindividuellen Variabilität darstellte. Im nächsten Schritt wurde noch der Quotient aus $CV \text{ inter}/CV \text{ intra}$ als Maß für die Eignung einer Phänotypisierungsmethode berechnet.

3.7.2.2 Korrelationsanalyse

Um das beste Phänotypisierungsmaß für CYP2D6 zu ermitteln, wurden für alle zu untersuchenden Blutabnahmezeiten und Urinsammelintervalle mit und ohne Deglucuronidierung Korrelationen mit den bereits genannten Vergleichsparametern, die

zuverlässig die CYP2D6 Aktivität widerspiegeln, durchgeführt:

- Korrelation des Parameters mit der $AUC_{all} DEX$
- Korrelation des Parameters mit dem MV der $AUC_{all} DEX/AUC_{all} DOR$
- Korrelation des Parameters mit der Partialclearance DEX zu DOR
- Korrelation des Parameters mit dem MV DEX/DOR in 0-24 h Urin nach Deglucuronidierung

Hierzu wurde der Korrelationskoeffizient (r) nach Pearson und der Rangkorrelationskoeffizient (ρ) nach Spearman mit SPSS 14.0 berechnet, das Niveau der statistischen Signifikanz angezeigt, sowie jeweils die in die Berechnung eingegangene Anzahl der Werte angegeben. Da die Ergebnisse der einzelnen Parameter sich zwischen EM und PM stark unterschieden, wurden für die Korrelationsanalyse zwei Gruppen gebildet: Die EM wurden einerseits und die anhand des Phänotyps definierten PM andererseits zusammen ausgewertet. Es gingen aber nur die EM Daten in die Evaluierung ein, da es bei Phänotypisierungen nur darauf ankommt, PM zuverlässig zu detektieren, wohingegen die Enzymaktivität von EM mittels eines Phänotypisierungsparameters möglichst genau charakterisierbar sein sollte.

3.7.2.3 Zusammenhang zwischen Genotyp und Phänotyp

Studien A-D: Zur Ermittlung des Zusammenhangs zwischen dem nach 3.5.1 bestimmten Genotyp und den Daten der Phänotypisierungsuntersuchungen wurde graphisch der nach 3.5.2 berechnete activity-score des Genotyps gegen die Messwerte der Phänotypisierung aufgetragen. Zur graphischen Darstellung wurden Boxplots mit Hilfe von Excel 2000 (Microsoft Corp., Redmond, USA) erstellt. In den entsprechenden Plots stellen die Whisker jeweils den Abstand des oberen Quartils vom Maximum aller Daten, sowie den Abstand des unteren Quartils vom Minimum aller Daten dar, ebenso wird der Median als Maß für die Schiefe der Daten angezeigt. Zur rechnerischen Auswertung eines Zusammenhanges zwischen Genotyp-AS und Phänotyp wurde mit Hilfe von SPSS 14.0 eine einfaktorielle ANOVA durchgeführt und die Quadratsumme der Varianzen zwischen den AS und innerhalb der AS Gruppen ermittelt. Der Faktor r^2 als Maß für den durch den Genotyp-AS erklärbaren Anteil an der Gesamtvarianz aller Daten und die statistische Signifikanz wurden hierbei ausgewertet.

Abschließend wurde für vier viel versprechende Phänotypisierungsparameter und die zwei in der Literatur meistverwendeten Parameter ein linearer Zusammenhang zwischen

Genotyp-AS und Phänotyp mittels linearer Regression logarithmierter Daten gegen den Genotyp-AS ermittelt. Hierbei erfolgte eine Gewichtung der Daten gemäß der Anzahl von Datenpunkten pro AS-Gruppe. Die Gruppe AS = 0 wurde aus der Regressionsanalyse ausgeschlossen, da diese Daten zu sehr von dem zu überprüfenden linearen Verlauf der Beziehung abweichen, und da es bei PM, wie bereits erwähnt, in einer Phänotypisierung nur darauf ankommt, diese zu detektieren und nicht in ihrer Enzymaktivität zu beschreiben (denn bei fehlender Synthese eines funktionellen Enzyms liegt diese bei Null, aus solchen Regressionsanalysen abgeleitete Aktivitäten für PMs können daher nicht die Enzymaktivität beschreiben). Aus der nach linearer Regression resultierenden Geradengleichung wurden die zu erwartenden log-Phänotypen für alle AS-Gruppen berechnet und aufgrund dieser erwarteten Werte wurden für jeden AS Klassen berechnet, innerhalb derer die log-Phänotyp-Daten rechnerisch zu erwarten wären. Diese Berechnung der Klassenbreiten ist im Folgenden für den AS = 1 als Beispiel dargestellt:

$$\text{Untere Klassengrenze AS 1} = \frac{\text{erwarteter log Phänotyp AS 0,5} + \text{erwarteter log Phänotyp AS 1}}{2} \quad (19)$$

$$\text{Obere Klassengrenze AS 1} = \frac{\text{erwarteter log Phänotyp AS 1} + \text{erwarteter log Phänotyp AS 1,5}}{2} \quad (20)$$

Daraufhin wurde für alle Daten überprüft, ob sie entweder direkt in die dem Genotyp nach zu erwartenden Klassen fallen, oder in eine der beiden benachbarten Klassen. Der prozentuale Anteil derer Daten, für die entweder das eine oder das andere zutraf, wurde als Maß für die Güte des linearen Zusammenhangs herangezogen, ebenso wie der Regressionskoeffizient r^2 und die statistische Signifikanz.

Für Studie E konnten nur die Patienten ausgewertet werden, bei denen eine Einteilung in die AS-Gruppen eindeutig möglich war. Dies war aufgrund der wesentlich weniger umfangreichen Genotypisierung nur bei zwei Patienten der Fall, wovon aber ein Patient nur einen Studiendurchgang mitgemacht hatte. Somit wurde nur der eine gesicherte PM (Patient 17) in der AS = 0 Gruppe mit ausgewertet. Aufgrund sehr lückenhafter Urinsammlung wurden von diesem Patienten nur die Plasmadaten vor und nach erfolgter Deglucuronidierung ausgewertet, und diese Daten wurden ebenso mit in die Boxplots und Varianzanalysen integriert.

3.7.2.4 Einfluss des Urin-pH auf die Phänotypisierung mittels Messungen in Urin

Aufgrund des pKs von 8,3 für DEX und 9,2 für DOR wird ein Zusammenhang zwischen

dem pH Wert des Urins und den unterschiedlichen Mengen DEX bzw. DOR vermutet. Zur Überprüfung dieses Zusammenhangs wurden folgende Untersuchungen durchgeführt:

3.7.2.3.1 Zusammenhang zwischen renaler Clearance und Urin-pH

Zunächst wurde überprüft, ob ein Zusammenhang zwischen Urin-pH und der renalen Clearance von DEX oder DOR besteht. Hierfür wurde für jedes Urinsammelintervall die $AUC_{t_{\text{first}}-t_{\text{last}}}$ für DEX und DOR anhand der Plasmakonzentrationen nach der linear-trapezoidalen Berechnung mit Hilfe von Excel 2000 (Microsoft Corp., Redmond, USA) wie folgt bestimmt:

$$AUC_{t_{\text{first}}-t_{\text{last}}} = (c_{\text{first}} + c_{\text{last}}) \cdot \frac{(t_{\text{last}} - t_{\text{first}})}{2} \quad (21)$$

Erstreckte sich die $AUC_{t_{\text{first}}-t_{\text{last}}}$ über einen längeren Zeitraum, wurde sie als Summe der einzelnen AUC-Werte berechnet:

$$AUC_{t_{\text{first}}-t_{\text{last}}} = A_{e t_{\text{first}}} + AUC_{t_2} + AUC_{t_3} \dots + AUC_{t_{\text{last}}} \quad (22)$$

In Fällen, in denen entweder für den Anfangs- oder den Endzeitpunkt eines Urinsammelintervalls keine Plasmakonzentrationen vorhanden waren, da dieser Zeitpunkt nicht gesammelt worden war, entfiel die Berechnung der AUC. Die DOR-AUC konnte nur für nicht glucuronidiertes DOR berechnet werden, da nur mit dieser Messmethode ausreichend viele Datenpunkte vermessen wurden. Somit wurden für die Überprüfung des Zusammenhangs zwischen Clearance und Urin-pH nur die Messungen in Urin ohne Deglucuronidierung herangezogen.

Aus den so erhobenen AUC-Daten der einzelnen Intervalle wurde die renale Clearance von Muttersubstanz und Metabolit wie folgt berechnet:

$$Cl_{\text{ren}} = \frac{A_{e t_{\text{first}} - t_{\text{last}}}}{AUC_{t_{\text{first}} - t_{\text{last}}}} \quad (23)$$

Daraufhin wurden zunächst die errechneten Clearance-Werte graphisch gegen die Urin-pH-Werte aufgetragen, um einen möglichen Zusammenhang zu überprüfen. Ebenso wurde das MV aus beiden Clearance-Werten gegen den Urin-pH aufgetragen. Es wurde explorativ jeweils eine lineare, eine exponentielle und eine logarithmische Regression durchgeführt und die sich ergebenden r^2 -Werte sowie die statistische Signifikanz als Kriterium für die Güte eines möglichen Zusammenhangs herangezogen.

3.7.2.3.2 Zusammenhang zwischen inversem MV DEX/DOR und Urin-pH

Entsprechend vorangegangener Arbeiten [44, 81] wurde daraufhin das inverse MV DEX/DOR in deglucuronidierten Urinproben verschiedener Sammelintervalle gegen den zugehörigen pH-Wert aufgetragen und ein möglicher Zusammenhang überprüft. Auch hier wurde jeweils eine lineare, eine exponentielle und eine logarithmische Regression durchgeführt und die sich ergebenden r^2 -Werte sowie die statistische Signifikanz als Kriterien für einen möglichen Zusammenhang herangezogen.

3.8 Punkte-Scoringssystem der Validierungskriterien

Die Rangfolge der bis hierher dargelegten Validierungsschritte wurde wie folgt in Scoringpunkte umgesetzt, um final die ermittelten Validierungsergebnisse anhand fester Zahlenwerte vergleichen zu können:

1. Berechnung der inter- und intraindividuellen Variationskoeffizienten:
CV intra < 30% → **4 Punkte**
CV intra < 40% → **2 Punkte**
Quotient CV inter/CV intra > 6 → **2 Punkte**
Quotient CV inter/CV intra > 3 → **1 Punkt**
2. Korrelationsanalyse:
Anzahl an statistisch signifikanten ($p < 0,01$) Korrelationskoeffizienten (Pearson Korrelationskoeffizienten und Spearman Rangkorrelationskoeffizienten) → **direkt in Punktzahl umgewandelt**
Anzahl in die Korrelation mit AUC Parametern eingeflossener Daten (n AUC):
bei Urinparametern: $n > 90$ → **2 Punkte**; $n > 70$ → **1 Punkt**
bei Plasmaparametern: $n > 130$ → **2 Punkte**; $n > 120$ → **1 Punkt**
3. Überprüfung des graphischen Zusammenhangs Genotyp-AS/Phänotyp mittels Boxplots:
Sehr guter Zusammenhang → **2 Punkte**
guter Zusammenhang → **1 Punkt**
4. Varianzanalyse mittels einfaktorieller ANOVA: $r^2 > 0,5$ und $p < 0,0005$ → **1 Punkt**

Weitere Validierung viel versprechender Parameter und der Vergleichsparameter (MV DEX/DOR in 0-8h und in 0-12h Urin nach Deglucuronidierung):

5. Lineare Regression zwischen Genotyp-AS und Phänotyp:
Anteil der Daten in Klassenbreiten $> 25\%$ → **2 Punkte**
Anteil in benachbarten Klassen $> 25\%$ → **1 weiterer Punkt**
6. Separate Berechnung der inter- und intraindividuellen Variationskoeffizienten
für die einzelnen Genotyp-AS-Gruppen:
jeder CV intra der einzelnen Gruppen $< 35\%$ liegt → **2 Punkte**
jeder CV inter der einzelnen Gruppen $< 100\%$ liegt → **1 Punkt**

4 Ergebnisse

4.1 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen durch die verwendeten Cocktailsubstanzen

Im Allgemeinen wurde der niedrig dosierte Phänotypisierungscocktail gut vertragen. Im Speziellen wurden schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen durch Einnahme von 30 mg DEX-HBr weder für die 3 PM, noch für alle anderen Studienteilnehmer beobachtet.

Ein Proband zog seine Teilnahme an Studie C noch vor der ersten Verabreichung der Cocktailsubstanzen aus persönlichen Gründen zurück und wurde ersetzt.

4.2 Methodvalidierung

4.2.1 Validierung der Methode zur Quantifizierung von Dextromethorphan und Dextrorphan in Plasma

4.2.1.1 Linearität und untere Quantifizierungsgrenze

Für die Methodvalidierung wurden wie in 3.3.2.3 Kalibrierstandards in den folgenden Konzentrationen hergestellt:

Tabelle 17. Konzentrationen der Kalibrierstandards (CS) von DEX und DOR: Messung ohne Deglucuronidierung

Name	DEX [ng/mL]	DOR [ng/mL]
CS1	31,9	31,8
CS2	10,3	10,3
CS3	3,19	3,18
CS4	1,03	1,02
CS5	0,319	0,318
CS6	0,087	0,087

Aufgrund der vielfach höheren Werte, die für DOR nach Deglucuronidierung zu erwarten sind, wurden die Kalibrierstandards entsprechend angepasst.

Tabelle 18. Konzentrationen der Kalibrierstandards (CS) von DEX und DOR: Messung mit Deglucuronidierung

Name	DEX [ng/mL]	DOR [ng/mL]
CS1	29,9	502
CS2	9,98	251

Name	DEX [ng/mL]	DOR [ng/mL]
CS3	2,99	30,1
CS4	0,997	10,0
CS5	0,299	3,01
CS6	0,100	1,00

Für alle drei Analyten konnte bei einer 1/x-Wichtung der Datenpunkte ein linearer Verlauf der Kalibriergeraden ($r^2 > 0,999$) über den gesamten Konzentrationsbereich beobachtet werden.

Zur Qualitätskontrolle der Messungen und für die Festlegung des LLOQ wurden QC-Proben in den folgenden Konzentrationen hergestellt:

Tabelle 19. Konzentrationen der Qualitätskontrollproben (QC) für DEX und DOR: Messung ohne Deglucuronidierung

Konzentration [ng/mL]		
Analyt	DEX	DOR
QC1	29,4	29,1
QC2	2,89	2,86
QC3	0,103	0,101

Auch bei der Herstellung der Qualitätskontrollen wurden die zu erwartenden höheren Werte für DOR wie folgt berücksichtigt:

Tabelle 20. Konzentrationen der Qualitätskontrollproben (QC) für DEX und DOR: Messung mit Deglucuronidierung

Konzentration [ng/mL]		
Analyt	DEX	DOR
QC1	29,8	303
QC2	2,98	30,0
QC3	0,098	3,00

Abbildung 7 zeigt ein typisches Chromatogramm eines Kalibrierstandard 3, also einer Probe mit einer Konzentration von 3 ng/mL für beide Analyten.

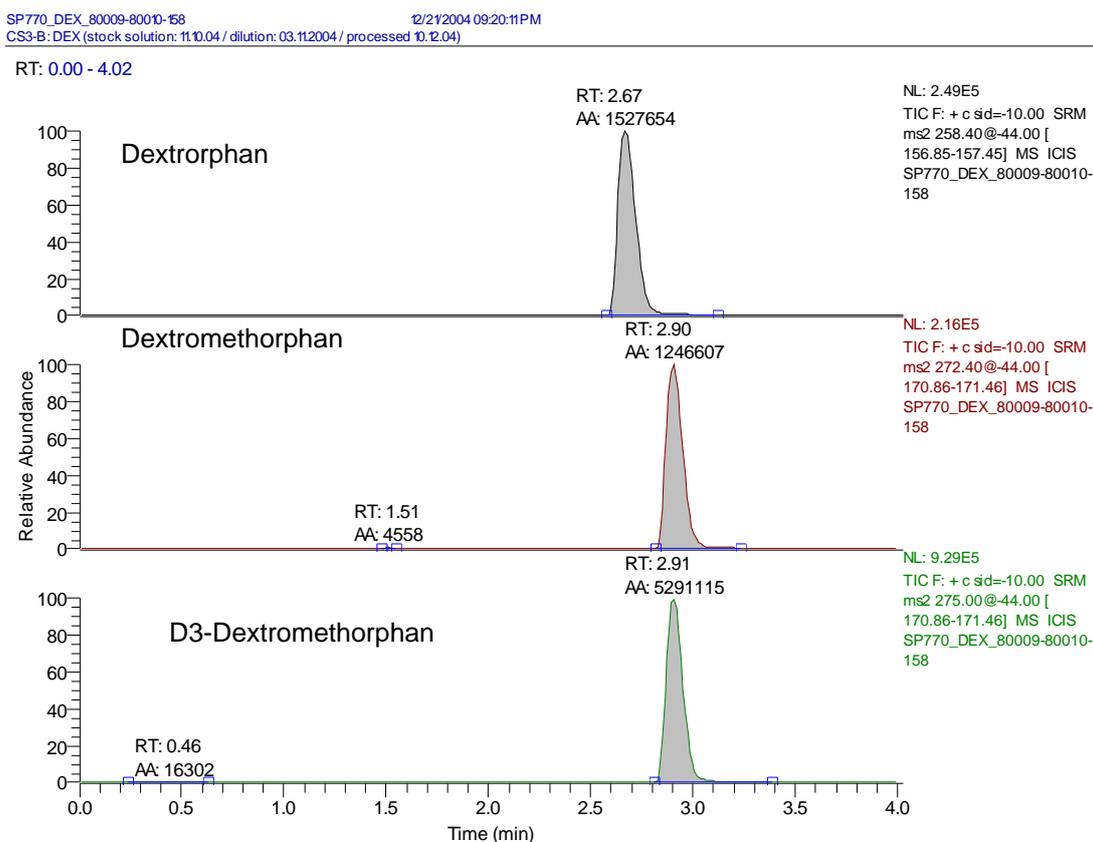


Abbildung 7. Typisches Chromatogramm eines Kalibrierstandard 3

4.2.1.2 Präzision und Richtigkeit

Für beide Analyten wurden die Präzision und die Richtigkeit unter den in Kapitel 3.4.4 beschriebenen Vorgaben überprüft. Hierzu wurde jede QC Konzentration an fünf aufeinander folgenden Tagen jeweils fünfmal aufgearbeitet und gemessen und hieraus die Intraday- und Interday-Variabilitäten errechnet. Die Ermittlung dieser Daten erfolgte jeweils nach Probenaufarbeitung, wie sie für Messungen ohne Deglucuronidierung beschrieben ist.

Tabelle 21. Validierte Präzision und Richtigkeit von fünf aufeinander folgenden Proben gleicher Konzentration (Intraday-assay) an fünf aufeinander folgenden Tagen (Interday-assay) für alle QC-Level von DEX und DOR

Substanz	QC-Level	Intra-day		Inter-day	
		Richtigkeit [%]	Genauigkeit [%]	Richtigkeit [%]	Genauigkeit [%]
DEX	QC1	0,6	2,1	2,6	3,7
	QC2	2,5	2,3	1,4	3,0

Substanz	QC-Level	Intra-day		Inter-day	
		Richtigkeit [%]	Genauigkeit [%]	Richtigkeit [%]	Genauigkeit [%]
DOR	QC3	2,3	6,4	2,1	7,4
	QC1	-1,5	2,9	-0,2	4,4
	QC2	-1,2	5,8	-2,7	6,5
	QC3	-4,9	4,8	-2,4	8,4

Es ergaben sich demnach folgende LLOQ für die Messung in Plasma:

Dextromethorphan 0,103 ng/mL

Dextrophan 0,101 ng/mL

4.2.1.3 Selektivität

Selektivität in arzneistofffreiem Plasma

Die in Kapitel 3.4.3 geforderte Prüfung auf Selektivität wurde mit arzneistofffreiem Plasma von sechs verschiedenen Spendern durchgeführt. Es wurden keine störenden Signale während der Retentionszeit der Analyten und des ISTDs beobachtet.

Selektivität in Plasma mit der jeweils niedrigsten QC-Konzentration

Die in Kapitel 3.4.3 geforderte Prüfung auf Selektivität wurde mit Plasma in der jeweils niedrigsten QC-Konzentration durchgeführt. Es wurde kein störender Einfluss auf die Konzentration der QCs beobachtet.

Weiterhin wurde für jeden einzelnen Analyten die Selektivität von Proben der jeweils niedrigst gültigen QC-Konzentration nach Zugabe einer Lösung mit allen potentiell im Plasma vorhandenen Substanzen und Metaboliten getestet. Dazu wurde Plasma mit einer Lösung, welche die niedrigste QC-Konzentration eines Analyten und die beiden anderen Analyten in ihrer Maximalkonzentration enthielt, und einer Selektivitäts-Testlösung versetzt, und anschließend wie in Kapitel 3.3.3 beschrieben aufgearbeitet. Die folgenden Substanzen waren in hoher Konzentration in der Selektivitäts-Testlösung enthalten: Coffein, Paraxanthin, Theophyllin, Theobromin, Tolbutamid, 4-Hydroxytolbutamid, Carboxytolbutamid, Midazolam, 1'-Hydroxymidazolam, 4-Hydroxymidazolam, Mephentoin, 4-Hydroxymephentoin und Nirvanol. Es wurde kein störender Einfluss durch die zugesetzten Substanzen auf die Konzentration der QCs beobachtet.

4.2.1.4 Wiederfindung

Die Ergebnisse, der nach Kapitel 3.4.5 durchgeführten Untersuchung auf Wiederfindung sind in Tabelle 22 und 23 aufgelistet.

Tabelle 22. Mittlere Recovery [%] von DEX und DOR aus Plasma (n = 3)

Substanz	QC-Level		
	QC1	QC2	QC3
DOR	71,5	70,4	67,4
DEX	72,2	71,5	78,3

Tabelle 23. Mittlere Recovery [%] des ISTD aus Plasma (n = 3)

Substanz	QC-Level		
	QC1	QC2	QC3
D3-DEX	77,6	74,2	73,6

4.2.1.5 Matrix-Effekte

Die Ergebnisse, der nach Kapitel 3.4.6 durchgeführten Untersuchung auf die Matrix-Effekte, sind in Tabelle 24 und 25 aufgelistet.

Tabelle 24. Ionensuppression [%] durch Plasma auf Signale von DEX und DOR (n = 3)

Substanz	QC-Level		
	QC1	QC2	QC3
DOR	-11,6	-16,8	-15,0
DEX	-15,6	-19,7	-18,5

Tabelle 25. Ionensuppression [%] durch Plasma auf Signale des ISTD (n = 3)

Substanz	QC-Level		
	QC1	QC2	QC3
D3-DEX	-16,1	-14,9	-15,3

4.2.1.6 Stabilität

Processing-Stabilität

Die Überprüfung der Stabilität der Proben während der Aufarbeitung ergab die in Tabelle 26 angegebenen mittleren Konzentrationsveränderungen nach sechsständiger Lagerung bei Raumtemperatur gegenüber direkter Probenaufarbeitung.

Tabelle 26. Untersuchung der Stabilität von DEX und DOR in Plasmaproben (n = 3) während der Probenaufarbeitung

Processing-Stabilität	Mittlere Abweichung der DOR -Konz. im Vergleich zur Referenzmessung [%]	Mittlere Abweichung der DEX -Konz. im Vergleich zur Referenzmessung [%]
QC1	4,90	-1,81
QC3	-2,20	-4,02

Stabilität aufgearbeiteter Proben

Die Überprüfung der Stabilität aufgearbeiteter und eingefrorener Proben ergab die in Tabelle 27 angegebenen mittleren Konzentrationsveränderungen nach drei Tagen Lagerung bei -80°C gegenüber direkter Probenaufarbeitung.

Tabelle 27. Untersuchung der Stabilität von DEX und DOR in aufgearbeiteten und eingefrorenen Plasmaproben (n = 3)

Stabilität aufgearbeiteter Proben	Mittlere Abweichung der DOR -Konz. im Vergleich zur Referenzmessung [%]	Mittlere Abweichung der DEX -Konz. im Vergleich zur Referenzmessung [%]
QC1	3,36	0,740
QC3	4,30	-7,35

Autosampler-Stabilität

Messungen von aufgearbeiteten Proben nach Lagerung im Autosampler bei 5°C für 24 Stunden zeigten die in Tabelle 28 aufgeführten mittleren Konzentrationsveränderungen gegenüber direkt gemessenen Proben.

Tabelle 28. Untersuchung der Stabilität von DEX und DOR in Plasmaproben (n = 3) nach 24-stündiger Lagerung im Autosampler bei 5°C

Autosampler-Stabilität	Mittlere Abweichung der DOR -Konz. im Vergleich zur Referenzmessung [%]	Mittlere Abweichung der DEX -Konz. im Vergleich zur Referenzmessung [%]
QC1	-0,102	0,498
QC3	-1,23	4,42

Freeze-Thaw-Stabilität

Bei der Überprüfung der Stabilität der Proben nach dreimaligem Einfrieren und Auftauen zeigten sich im Vergleich zu Messungen von unbehandelten Proben die in Tabelle 29 angegebenen mittleren Konzentrationsveränderungen.

Tabelle 29. Untersuchung der Stabilität von DEX und DOR in Plasmaproben (n = 3) nach 3 Einfrier- und Auftauzyklen

Freeze-Thaw-Stabilität	Mittlere Abweichung der DOR -Konz. im Vergleich zur Referenzmessung [%]	Mittlere Abweichung der DEX -Konz. im Vergleich zur Referenzmessung [%]
QC1	-3,10	-0,424
QC3	-13,7	-3,96

Langzeitstabilität

Zur Überprüfung der Langzeitstabilität wurden die vorgeschriebenen Proben für über 3 Monate (29.12.2004 bis 06.04.2005) bei -80°C gelagert und gegen am Tag der Messung neu angesetzte Kalibrierproben vermessen, dabei zeigten sich die in Tabelle 30 angegebenen mittleren Konzentrationsveränderungen.

Tabelle 30. Untersuchung der Stabilität von DEX und DOR in Plasmaproben (n = 3) nach Lagerung bei -80°C für über drei Monate

Langzeitstabilität	Mittlere Abweichung der DOR -Konz. im Vergleich zur Referenzmessung [%]	Mittlere Abweichung der DEX -Konz. im Vergleich zur Referenzmessung [%]
QC1	-5,92	-4,33
QC3	-5,28	-8,24

4.2.2 Validierung der Methode zur Quantifizierung von Dextromethorphan und Dextrorphan in Urin

4.2.2.1 Linearität und untere Quantifizierungsgrenze

Für die Methodenvalidierung wurden Kalibrierstandards in den folgenden Konzentrationen hergestellt:

Tabelle 31. Konzentrationen der Kalibrierstandards (CS) von DEX und DOR: Messung ohne Deglucuronidierung

Name	DEX [ng/mL]	DOR [ng/mL]
CS1	100	300
CS2	20,0	100
CS3	10,0	20,0
CS4	2,00	10,0
CS5	1,00	2,00
CS6	0,302	1,00

Tabelle 32. Konzentrationen der Kalibrierstandards (CS) von DEX und DOR: Messung mit Deglucuronidierung)

Name	DEX [ng/mL]	DOR [ng/mL]
CS1	100	1252
CS2	20,0	300
CS3	10,0	100
CS4	2,00	20,0
CS5	1,00	10,0
CS6	0,302	2,00

Für alle drei Analyten konnte bei einer 1/x-Wichtung der Datenpunkte ein linearer Verlauf der Kalibriergeraden ($r^2 > 0,999$) über den gesamten Konzentrationsbereich beobachtet werden. Zur Qualitätskontrolle der Messungen und für die Festlegung des LLOQ wurden QC-Proben in den folgenden Konzentrationen hergestellt

Tabelle 33. Konzentrationen der Qualitätskontrollproben (QC) für DEX und DOR: Messung ohne Deglucuronidierung

Konzentration [ng/mL]		
Analyt	DEX	DOR
QC1	40,0	301
QC2	2,00	20,1
QC3	0,400	1,00

Tabelle 34. Konzentrationen der Qualitätskontrollproben (QC) für DEX und DOR: Messung mit Deglucuronidierung

Konzentration [ng/mL]		
Analyt	DEX	DOR
QC1	58,8	599
QC2	1,20	59,9
QC3	0,299	1,20

4.2.2.2 Präzision und Richtigkeit

Für beide Analyten wurden die Präzision und die Richtigkeit unter den in Kapitel 3.4.4 beschriebenen Vorgaben überprüft. Hierzu wurde jede QC Konzentration an fünf aufeinander folgenden Tagen jeweils fünfmal aufgearbeitet und gemessen und hieraus die Intraday- und Interday-Variabilitäten errechnet. Es wurde jeweils mit der

Aufarbeitungsmethode ohne Deglucuronidierung gearbeitet. Tabelle 35 listet diese Variabilitäten auf.

Tabelle 35. Validierte Präzision und Richtigkeit von fünf aufeinander folgenden Proben gleicher Konzentration (Intraday-assay) an fünf aufeinander folgenden Tagen (Interday-assay) für alle QC-Level von DEX und DOR

Substanz	QC-Level	Intra-day		Inter-day	
		Richtigkeit [%]	Genauigkeit [%]	Richtigkeit [%]	Genauigkeit [%]
DEX	QC1	11,9	1,4	11,5	1,4
	QC2	-13,4	1,7	-13,0	3,0
	QC3	-6,8	5,6	-0,92	12,7
DOR	QC1	12,0	1,3	12,1	1,2
	QC2	10,2	1,4	9,6	4,2
	QC3	4,0	2,3	4,1	11,9

Es ergaben sich demnach folgende LLOQ für die Messung in Urin ohne Deglucuronidierung:

Dextromethorphan	0,400 ng/mL
Dextrorphan	1,003 ng/mL

4.2.2.3 Selektivität

Selektivität in arzneistofffreiem Urin

Die in Kapitel 3.4.3 geforderte Prüfung auf Selektivität wurde mit arzneistofffreiem Urin von sechs verschiedenen Spendern durchgeführt. Es wurden keine störenden Signale während der Retentionszeit der Analyten und des ISTDs beobachtet.

Selektivität in Urin mit der jeweils niedrigsten QC-Konzentration

Die in Kapitel 3.4.3 geforderte Prüfung auf Selektivität wurde mit Urin in der jeweils niedrigsten QC-Konzentration durchgeführt. Es wurde kein störender Einfluss auf die Konzentration der QCs beobachtet.

Auf Überprüfung der Selektivität unter Zugabe von Ko-Analyten wurde verzichtet, da davon auszugehen ist, dass die unterschiedliche Matrix hierbei keinen abweichenden Effekt zeigt.

4.2.2.4 Wiederfindung

Die Ergebnisse, der nach Kapitel 3.4.5 durchgeführten Untersuchung auf Wiederfindung,

sind in Tabelle 36 und 37 aufgelistet.

Tabelle 36. Mittlere Recovery [%] von DEX und DOR aus Urin (n = 3)

Substanz	QC-Level		
	QC1	QC2	QC3
DOR	56,1	58,9	48,8
DEX	55,4	71,7	62,3

Tabelle 37. Mittlere Recovery [%] des ISTD aus Urin (n = 3)

Substanz	QC-Level		
	QC1	QC2	QC3
D3-DEX	57,3	73,9	61,0

4.2.2.5 Matrix-Effekte

Die Ergebnisse, der nach Kapitel 3.4.5 durchgeführten Untersuchung auf Wiederfindung, sind in Tabelle 38 und 39 aufgelistet.

Tabelle 38. Ionensuppression/Signalverstärkung [%] durch Urin auf Signale von DEX und DOR (n = 3)

Substanz	QC-Level		
	QC1	QC2	QC3
DOR	-2,32	-3,51	3,97
DEX	-9,80	-9,48	6,01

Tabelle 39. Ionensuppression/Signalverstärkung [%] durch Urin auf Signale des ISTD (n = 3)

Substanz	QC-Level		
	QC1	QC2	QC3
D3-DEX	-10,1	-5,72	4,29

4.2.2.6 Stabilität

Auf eine erneute Überprüfung der Stabilität von DEX und DOR unter den oben beschriebenen Bedingungen wurde verzichtet, da die unterschiedliche Matrix hierbei kaum Einfluss haben dürfte.

4.2.2.7 Sonstige Prüfungen

Die optimale Inkubationsdauer mit β -Glucuronidase wurde aus Literaturangaben

übernommen und nicht weiter validiert [119, 142]. Bei der Validierung der Methode zur Bestimmung von DEX und DOR nach Deglucuronidierung wurden Wiederfindung und Matrix-Effekte nicht erneut überprüft, da davon auszugehen ist, dass die Zugabe der Enzymlösung und die Inkubation keine gravierenden Einflüsse auf die in Urin erhobenen Daten haben dürfte. Bei dieser Validierung wurden lediglich Linearität und untere Quantifizierungsgrenze vor der Messung von unbekanntem Proben überprüft.

4.3 Ermittlung des geeignetsten Maßes zur Phänotypisierung von CYP2D6

4.3.1 Ergebnisse der CYP2D6-Genotypisierung

Studie A-D: Es ergaben sich nach den in 3.5.1 beschriebenen Genotypisierungs-Untersuchungen die in Tabelle 40 aufgeführten Genotypen-Verteilungen.

Tabelle 40. CYP2D6 Genotypen: Studien A-D

Genotyp	A	B	C	D
*1/*1	2	-	3	1
*1/*2	2	4	-	1
*1x2/*1	-	-	1	-
*1x2/*2	1	-	-	-
*2/*2	-	-	-	2
*2/*2x2	1	-	-	-
*2x2/*3	-	-	1	-
*1/*4	6	3	1	-
*2/*4	1	-	-	3
*2/*4x2	-	-	-	1
*4/*4	1	1	-	-
*2/*9	-	-	1	-
*1/*41	1	-	3	1
*2/*41	-	1	-	1
*4/*9	-	1	-	-
*4/*10	1	-	-	-
*4/*41	-	-	1	-
*6/*41	-	1	-	-
Total	16	11^a	11^{a,b}	10^{a,b}

a: jeweils 1 Proband dieser Studien wurde wegen doppelter Studienteilnahme nicht mit in die Auswertung eingeschlossen

b: Bei Studie C gaben 4 und bei Studie D 1 Proband keine Einverständnis zur Genotypisierung, daher fehlen diese Daten

Studie E: Es ergaben sich Verteilungen von 17 homozygoten CYP2D6*1/*1 Trägern, zwei heterozygoten CYP2D6*1/*3 Trägern sowie neun heterozygoten CYP2D6*1/*4 Trägern. Zwei Studienteilnehmer waren homozygot für das CYP2D6*4/*4 Allel und phänotypisch eindeutige PM, so dass sie als PM innerhalb der AS = 0 Gruppe mit auswertbar sind, jedoch nahm einer dieser beiden Patienten nur an einem Studiendurchgang teil, so dass nur ein Patient insgesamt auswertbar war.

Tabelle 41. CYP2D6 Genotypen: Studie E

Studie	*1/*1	2x*1/*1	*1/*3	*1/*4	*1/*5	*4/*4	*4/*6
E	13	1	2	8	2	2 ^a	1

a: nur ein Patient ist als gesicherter PM auswertbar, da der andere PM nur an einem Studiendurchgang teilnahm

4.3.2 Einteilung der Genotypen in das activity-Score System

Aufgrund der Genotypisierungsdaten ergaben sich folgende Einteilungen nach dem in 3.5.2 beschriebenen activity-score System:

Tabelle 42. CYP2D6 activity-score Einteilung

AS	0	0,5	1	1,5	2	2,5	3
N	3	4 ^a	15 ^a	8	16	-	3

a: für A01, C08 (AS = 0,5) und D08 (AS = 1) waren die Genotypisierungsdaten nicht stimmig mit den Phänotypisierungsdaten und sollten in der Folge nochmals überprüft werden. In die Auswertung gehen aber die Ergebnisse der ersten Genotypisierung ein.

4.3.3 Ergebnisse der DEX- und DOR-Quantifizierung in Plasma ohne Deglucuronidierung

Studie A, B, C, D und E: Während der Messung von Proben mit unbekannter Konzentration wurden alle der in Kapitel 3.4.8 geforderten Vorgaben zur Sicherung der Validität der Methode eingehalten. Außerdem wurden keine störenden Signale während der Retentionszeit von DEX, DOR und des ISTDs beobachtet. Die Predose-Messungen lagen nahezu vollständig unterhalb des LLOQ, sowie meist auch die Messungen der ersten Abnahmezeiten bis etwa 30 min nach Applikation von DEX. Die AUC wurde bis zum letzten messbaren Zeitpunkt (AUC_{last}) berechnet und in den Fällen, in denen der letzte Zeitpunkt unterhalb der LLOQ lag, wurde die AUC bis zu diesem Zeitpunkt geschätzt (AUC_{all}). Um Einheitlichkeit der Auswertungen zu gewährleisten, wurde in allen Fällen die AUC_{all} für die weiteren Auswertungen herangezogen. Des Weiteren wurden für DEX und DOR die t_{max} , t_{last} und c_{max} ermittelt, sowie für DEX die totale Clearance. Tabelle 43 enthält eine Zusammenfassung dieser Berechnungen unter Angabe des geometrischen (arithmetischen) Mittelwertes, geometrischen (arithmetischen) CV, Median, Minimum und

Maximum aller berechneten Variablen. Die teilweise sehr hohen Werte für den geometrischen CV erklären sich aus den unterschiedlichen CYP2D6 Genotypen und veranschaulichen deren starken Einfluss auf den DEX Metabolismus.

Im Anhang findet sich eine Auflistung aller gemessenen DEX- und DOR-Plasmakonzentrationen ab Tabelle 83.

Tabelle 43. Zusammengefasste Ergebnisse der Bestimmung in Plasma ohne Deglucuronidierung von DEX und DOR

Studie A	Periode	geometrisches Mittel^a	geometrischer CV [%]^a	Median	Minimum	Maximum
Cl _{pred} DEX [L/h]	Referenz	3759	884	3463	23,9	79355
t _{max} DEX [h]		2,10	51,2	2,0	0,50	4,25
t _{max} DOR [h]		1,63	57,9	1,33	0,75	3,25
t _{last} DEX [h]		14,5	58,3	14,0	1,33	24,0
t _{last} DOR [h]		20,0	28,0	24,0	12,0	24,0
c _{max} DEX [nmol/L]		2,90	251	3,15	0,50	60,3
c _{max} DOR [nmol/L]		15,1	117	18,5	15,0	38,1
AUC _{all} DEX [nmol/L*h]		20,9	744	29,3	5,01	1390
AUC _{all} DOR [nmol/L*h]		77,5	61,3	94,7	18,5	143
Cl _{pred} DEX [L/h]		Test	1723	623	1781	18,7
t _{max} DEX [h]	2,22		78,1	1,71	1,00	8,00
t _{max} DOR [h]	1,77		53,5	1,33	0,75	3,25
t _{last} DEX [h]	18,2		39,4	24,0	3,25	24,0
t _{last} DOR [h]	20,5		28,6	24,0	10,0	24,0
c _{max} DEX [nmol/L]	58,5		185	5,05	0,602	69,8
c _{max} DOR [nmol/L]	17,3		140	24,2	15,0	56,9
AUC _{all} DEX [nmol/L*h]	48,5		428	57,3	1,4	1600
AUC _{all} DOR [nmol/L*h]	87,3	95,1	106	10,3	34,3	

Fortsetzung Tabelle 43

Studie B	Periode	geometrisches Mittel^a	geometrischer CV [%]^a	Median	Minimum	Maximum
Cl _{pred} DEX [L/h]	Referenz	2097	479	2938	38,0	21303
t _{max} DEX [h]		2,51	52,1	2,25	0,75	4,50
t _{max} DOR [h]		1,98	61,6	1,50	1,00	4,50
t _{last} DEX [h]		19,9	38,1	24,0	5,25	24,0
t _{last} DOR [h]		18,1	33,2	16,0	5,25	24,0
c _{max} DEX [nmol/L]		4,38	203	2,90	0,703	45,4
c _{max} DOR [nmol/L]		11,7	165	15,9	0,401	32,3
AUC _{all} DEX [nmol/L*h]		43,2	379	33,1	3,91	1180
AUC _{all} DOR [nmol/L*h]		57,0	188	76,5	1,35	134
Studie B	Periode	geometrisches Mittel^a	geometrischer CV [%]^a	Median	Minimum	Maximum
Cl _{pred} DEX [L/h]	Test	1741	527	2779	37,4	16025
t _{max} DEX [h]		3,01	55,3	2,50	1,33	7,0
t _{max} DOR [h]		1,97	51,7	1,67	0,75	4,50
t _{last} DEX [h]		19,3	37,5	24,0	7,00	24,0
t _{last} DOR [h]		18,4	19,0	34,8	24,0	4,50
c _{max} DEX [nmol/L]		4,71	240	3,85	0,70	46,7
c _{max} DOR [nmol/L]		14,2	154	17,8	0,60	49,7
AUC _{all} DEX [nmol/L*h]		48,7	413	36,6	5,45	1110
AUC _{all} DOR [nmol/L*h]		68,3	177	98,2	1,81	156

Fortsetzung Tabelle 43

Studie C	Periode	geometrisches Mittel^a	geometrischer CV [%]^a	Median	Minimum	Maximum
Cl _{pred} DEX [L/h]	Referenz	5062	411	10639	115	38149
t _{max} DEX [h]		1,76	38,7	1,67	0,75	3,25
t _{max} DOR [h]		1,40	49,4	1,33	0,75	3,25
t _{last} DEX [h]		13,1	64,7	10,0	2,50	24,0
t _{last} DOR [h]		15,5	27,0	16,0	12,0	24,0
c _{max} DEX [nmol/L]		2,06	237	1,25	0,402	38,3
c _{max} DOR [pmol/mL]		17,9	45,4	17,0	5,70	35,5
AUC _{all} DEX [nmol/L*h]		14,3	512	7,03	1,18	666
AUC _{all} DOR [nmol/L*h]		66,1	38,0	65,3	35,2	142
Cl _{pred} DEX [L/h]		Test	4525	331	6859	117
t _{max} DEX [h]	1,70		47,8	1,67	1,00	4,50
t _{max} DOR [h]	1,57		64,5	1,33	1,00	4,50
t _{last} DEX [h]	14,6		54,0	12,0	3,95	24,0
t _{last} DOR [h]	16,0		31,0	16,0	12,0	24,0
c _{max} DEX [nmol/L]	2,75		200	1,80	0,60	44,6
c _{max} DOR [nmol/L]	20,9		49,3	24,0	78,0	41,0
AUC _{all} DEX [nmol/L*h]	19,8		343	12,5	2,45	669
AUC _{all} DOR [nmol/L*h]	82,6		33,1	83,1	43,3	131

Fortsetzung Tabelle 43

Studie D	Periode	geometrisches Mittel^a	geometrischer CV [%]^a	Median	Minimum	Maximum
Cl _{pred} DEX [L/h]	Referenz	2154	157	2637	356	24725
t _{max} DEX [h]		2,45	39,7	2,50	0,75	3,95
t _{max} DOR [h]		1,47	41,2	1,33	0,501	2,50
t _{last} DEX [h]		10,7	28,0	12,0	3,25	12,0
t _{last} DOR [h]		12,0	0,00	12,0	12,0	12,0
c _{max} DEX [nmol/L]		4,69	148	4,50	0,595	22,4
c _{max} DOR [nmol/L]		22,6	46,8	23,3	10,3	44,4
AUC _{all} DEX [nmol/L *h]		26,7	208	27,4	23,9	20,7
AUC _{all} DOR [nmol/L *h]		63,6	57,1	69,3	22,4	14,0
Cl _{pred} DEX [L/h]		Test	2963	210	2866	560
t _{max} DEX [h]	2,46		34,5	2,50	0,75	3,25
t _{max} DOR [h]	1,89		45,0	2,09	0,492	3,25
t _{last} DEX [h]	10,7		27,3	12,0	3,95	12,0
t _{last} DOR [h]	12,0		0,00	12,0	12,0	12,0
c _{max} DEX [nmol/L]	3,96		189	4,75	0,402	17,5
c _{max} DOR [nmol/L]	20,2		50,5	22,8	9,80	38,2
AUC _{all} DEX [nmol/L *h]	32,1		206	37,6	1,84	15,3
AUC _{all} DOR [nmol/L *h]	87,9		60,9	91,5	23,4	230

Fortsetzung Tabelle 43

Studie E	Periode	geometrisches Mittel^a	geometrischer CV [%]^a	Median	Minimum	Maximum
Cl _{pred} DEX [L/h]	Referenz	1242	244	1449	37,2	9395
t _{max} DEX [h]		3,00	39,6	2,53	1,00	5,50
t _{max} DOR [h]		1,98	37,2	2,00	0,772	3,27
t _{last} DEX [h]		11,9	3,17	12,0	10,0	12,0
t _{last} DOR [h]		11,8	10,4	12,0	5,50	12,0
c _{max} DEX [nmol/L]		6,91	183	5,85	0,802	95,7
c _{max} DOR [nmol/L]		10,5	92,0	16,4	0,713	39,1
AUC _{all} DEX [nmol/L *h]		55,2	181	48,9	72,0	96,6
AUC _{all} DOR [nmol/L *h]		67,9	94,6	83,5	2,69	257
Cl _{pred} DEX [L/h]		Test	914	239	1165	24,0
t _{max} DEX [h]	3,62		29,5	3,95	1,00	5,00
t _{max} DOR [h]	2,79		39,2	3,13	0,770	4,50
t _{last} DEX [h]	11,7		7,66	12,0	8,00	12,0
t _{last} DOR [h]	11,3		15,48	12,0	4,50	12,0
c _{max} DEX [nmol/L]	7,97		141	7,35	1,10	68,1
c _{max} DOR [nmol/L]	4,86		88,6	7,00	0,612	37,5
AUC _{all} DEX [nmol/L *h]	67,9		147	56,4	10,7	692
AUC _{all} DOR [nmol/L *h]	32,5		73,5	34,5	28,0	114

a: für t_{max} und t_{last} wurde jeweils das arithmetische Mittel und der arithmetische CV angegeben
 CV: Variationskoeffizient; Cl_{pred}: totale Clearance berechnet mit WinNonlin; t_{max}: Zeitpunkt der maximalen Konzentration; t_{last}: Zeitpunkt der letzten messbaren Konzentration; c_{max}: Maximalkonzentration; AUC_{all}: Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve bis zum letzten Abnahmezeitpunkt

Zur Veranschaulichung der Ergebnisse sind im Folgenden die Konzentrations-Zeit-Verläufe für beide Analyten jeweils für einen EM (Proband A16; *1*4 Genotyp) und einen PM (Proband A08; *4*4 Genotyp) in Diagrammen dargestellt.

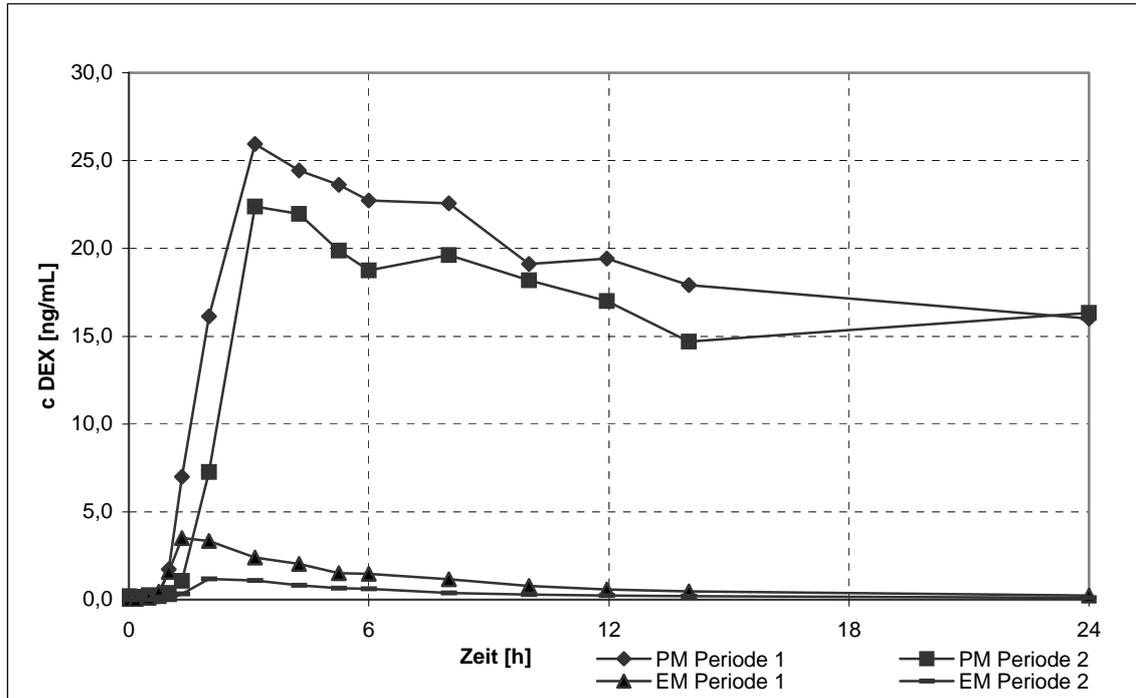


Abbildung 8. Konzentrations-Zeit-Verlauf der DEX Konzentrationen in beiden Studienperioden bei einem PM (Proband A08; *4*4 Genotyp) und einem EM (Proband A16; *1*4 Genotyp)

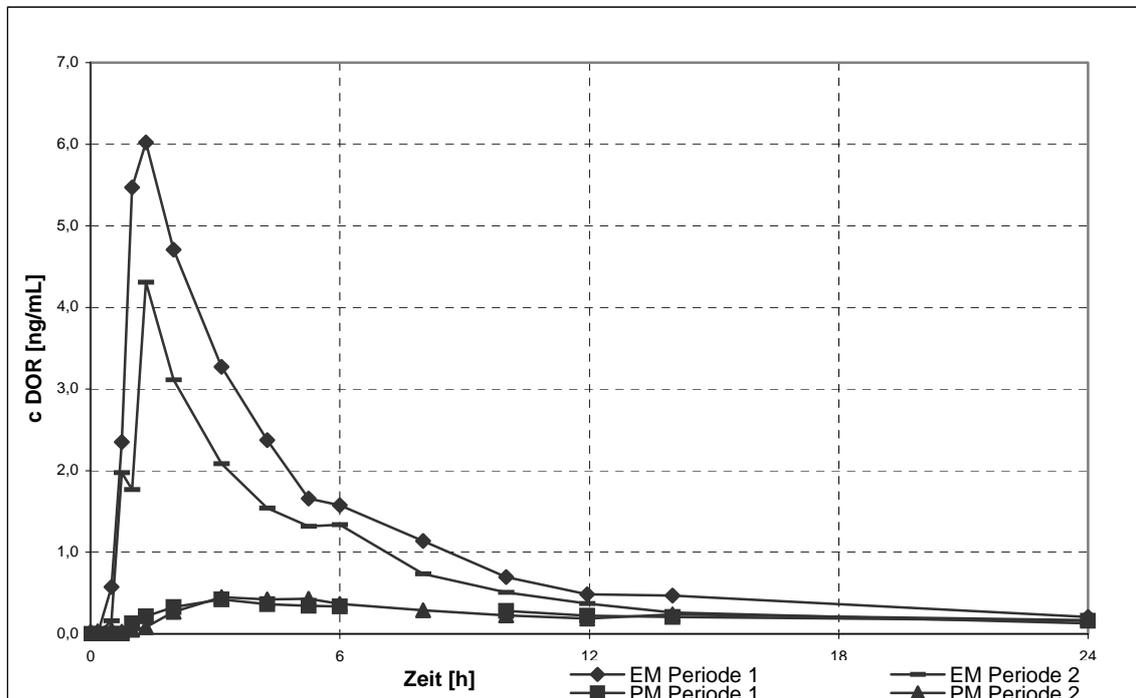


Abbildung 9. Konzentrations-Zeit-Verlauf der DOR Konzentrationen in beiden Studienperioden bei einem PM (Proband A08; *4*4 Genotyp) und einem EM (Proband A16; *1*4 Genotyp)

4.3.4 Ergebnisse der DEX- und DOR-Quantifizierung in Plasma mit Deglucuronidierung

Studie A, B, C, D und E: Bei den Messungen der Konzentration in Plasma mit Deglucuronidierung wurden aufgrund des aufwändigen Verfahrens nur die Einzelpunkte 3h15, 4h15 und 6 h zum Vergleich beider Aufarbeitungsmethoden vermessen. Daher entfällt hier die Auflistung der ausführlichen Berechnungen, wie sie für die Plasma-Gesamtbestimmung erfolgte. Tabelle 44 zeigt Kenndaten der Messmethode mit Deglucuronidierung.

Tabelle 44. Zusammengefasste Ergebnisse der Konzentrationsbestimmung von DEX und DOR in Plasma mit Deglucuronidierung

Studie A-E	Periode	geometrisches Mittel	geometrischer CV [%]	Median	Minimum	Maximum
Plasma c DEX 3h15 [nmol/L]	Referenz	4,63	251	3,89	0,29	118
Plasma c DOR 3h15 [nmol/L]		967	144	1170	21,0	4240
Plasma MV 3h15		0,00466	656	0,00308	0,000190	2,75
Plasma c DEX 4h15 [nmol/L]		3,73	365	4,52	0,13	95,9
Plasma c DOR 4h15 [nmol/L]		858	123	970	20,4	4910
Plasma MV 4h15		0,00441	592	0,00324	0,000172	2,83
Plasma c DEX 6 h [nmol/L]		3,80	387	4,60	0,080	174
Plasma c DOR 6 h [nmol/L]		371	161	442	0,422	866
Plasma MV 6 h		0,00522	421	0,00408	0,00018	1,87
Plasma c DEX 3h15 [nmol/L]		Test	5,61	210	5,14	0,387
Plasma c DOR 3h15 [nmol/L]	1070		119	1150	19,3	4310
Plasma MV 3h15	0,00523		503	0,00470	0,000201	2,40
Plasma c DEX 4h15 [nmol/L]	4,21		327	4,85	0,0893	174
Plasma c DOR 4h15 [nmol/L]	862		108	843	21,5	3070
Plasma MV 4h15	0,00536		502	0,00472	0,000180	2,37
Plasma c DEX 6 h [nmol/L]	3,89		350	4,40	0,0932	174
Plasma c DOR 6 h [nmol/L]	418		69	446	39,7	1010
Plasma MV 6 h	4,95		384	4,51	0,180	1870

CV: Variationskoeffizient; c: Konzentration; MV: metabolisches Verhältnis DEX/DOR

Im Anhang findet sich eine Auflistung aller gemessenen DEX- und DOR-

Plasmakonzentrationen ab Tabelle 83.

4.3.5 Ergebnisse der DEX- und DOR-Quantifizierung in Urin ohne Deglucuronidierung

Studie A, B, C, D und E: Auch während der Messung der Konzentrationen von DEX und DOR in Urin wurden alle der in Kapitel 3.4.8 geforderten Vorgaben zur Sicherung der Validität der Methode eingehalten, und es wurden keine störenden Signale während der Retentionszeit von DEX, DOR und des ISTDs beobachtet. Die Predose-Messungen lagen auch hier weitestgehend unterhalb des LLOQ. Unter Einbeziehung der ausgeschiedenen Urinmengen, wurde die pro Sammelperiode ausgeschiedene Menge DEX und DOR berechnet, sowie die kumuliert ausgeschiedene Menge (A_e) vom Zeitpunkt 0 bis t_{last} für jedes Sammelintervall. Die molaren A_e und der Quotient der A_{eDEX}/A_{eDOR} wurden für die weiteren Auswertungen herangezogen. Des Weiteren wurden für DEX und DOR jeweils die renale Clearance und die Partialclearance von DEX zu DOR ermittelt. Tabelle 45 enthält eine Zusammenfassung der Berechnungen der kumulativ ausgeschiedenen Mengen der Analyten bis zum letzten Zeitpunkt der Urinsammlung. Angegeben sind jeweils der geometrische (arithmetische) Mittelwert, der geometrische (arithmetische) CV, Median, Minimum und Maximum der Daten aller Probanden. Der teilweise sehr hohe geometrische CV erklärt sich auch bei diesen Messungen durch die variablen CYP2D6 Genotypen.

Im Anhang findet sich eine Auflistung aller gemessenen DEX- und DOR-Urinkonzentrationen ohne vorherige Deglucuronidierung ab Tabelle 83.

Tabelle 45. Zusammengefasste Ergebnisse der DEX und DOR Bestimmungen in Urin: Messung ohne Deglucuronidierung

Studie A	Periode	geometrisches Mittel ^a	geometrischer CV [%] ^a	Median	Minimum	Maximum
$A_{e_{kum}}$ DEX [nmol]	Referenz	115	260	98,7	15,8	3839
$A_{e_{kum}}$ DOR [nmol]		620	63,2	687	175	1252
Cl_{ren} DEX [L/h]		5,50	0,205	3,29	1,08	80,7
Cl_{ren} DOR [L/h]		8,01	0,0333	8,20	4,61	16,1
$A_{e_{kum}}$ DEX [nmol]	Test	65,9	660	57,9	1,28	2832
$A_{e_{kum}}$ DOR [nmol]		796	91,8	915	132	1909
Cl_{ren} DEX [L/h]		1,36	0,137	1,75	0,151	9,48
Cl_{ren} DOR [L/h]		9,12	0,077	11,2	1,80	19,8

Studie B	Periode	geometrisches Mittel^a	geometrischer CV [%]^a	Median	Minimum	Maximum
Ae _{kum} DEX [nmol]	Referenz	76,1	1205	52,2	1,10	5380
Ae _{kum} DOR [nmol]		1220	98,4	1323	213	4148
Cl _{ren} DEX [L/h]		1,76	0,104	1,88	0,281	5,69
Cl _{ren} DOR [L/h]		21,4	0,113	16,5	5,22	158
Ae _{kum} DEX [nmol]	Test	71,8	1654	88,2	1,35	4986
Ae _{kum} DOR [nmol]		1189	112	1463	109	3064
Cl _{ren} DEX [L/h]		1,48	112	1,98	0,248	4,48
Cl _{ren} DOR [L/h]		17,4	76,7	14,4	8,51	60,1

Studie C	Periode	geometrisches Mittel^a	geometrischer CV [%]^a	Median	Minimum	Maximum
Ae _{kum} DEX [nmol]	Referenz	29,1	306	17,3	8,06	1693,5
Ae _{kum} DOR [nmol]		751	56,1	772	359	1678
Cl _{ren} DEX [L/h]		2,04	113	2,34	0,199	7,90
Cl _{ren} DOR [L/h]		11,4	4,28	11,0	5,18	26,7
Ae _{kum} DEX [nmol]	Test	41,6	348	33,5	6,58	2183
Ae _{kum} DOR [nmol]		791	53,2	819	331	1546
Cl _{ren} DEX [L/h]		2,92	95,4	2,97	1,02	30,2
Cl _{ren} DOR [L/h]		9,57	39,3	10,3	3,43	16,8

Studie D	Periode	geometrisches Mittel^a	geometrischer CV [%]^a	Median	Minimum	Maximum
Ae _{kum} DEX [nmol]	Referenz	38,3	152	32,3	7,97	524
Ae _{kum} DOR [nmol]		560	51,0	548	320	1183
Cl _{ren} DEX [L/h]		1,43	117	1,80	0,321	5,64
Cl _{ren} DOR [L/h]		8,80	69,2	9,66	2,41	20,6
Ae _{kum} DEX [nmol]	Test	145	177	154	25,5	1340
Ae _{kum} DOR [nmol]		1248	88,6	1518	301	4021
Cl _{ren} DEX [L/h]		4,51	112	4,56	1,32	21,1
Cl _{ren} DOR [L/h]		14,2	78,6	15,8	4,92	43,2

CV: Variationskoeffizient; Ae_{kum}: kumulativ ausgeschiedene Menge bis zum Ende der letzten Sammelperiode; Cl_{ren}: renale Clearance

4.3.6 Ergebnisse der DEX- und DOR-Quantifizierung in Urin mit Deglucuronidierung

Die Berechnungen der angegebenen Parameter erfolgten wie unter 4.3.5 beschrieben. Im Anhang findet sich eine Auflistung aller gemessenen DEX- und DOR-Urinkonzentrationen mit vorheriger Deglucuronidierung ab Tabelle 83.

Tabelle 46. Zusammengefasste Ergebnisse der DEX und DOR Bestimmungen in Urin: Messung mit Deglucuronidierung

Studie A	Periode	geometrisches Mittel^a	geometrischer CV [%]^a	Median	Minimum	Maximum
Ae _{kum} DEX [nmol]	Referenz	105	240	76	21	2172
Ae _{kum} DOR [nmol]		1748	133	1985	177	6461
Cl _{ren} DEX [L/h]		5,32	0,177	5,15	1,17	68,6
Cl _{ren} DOR [L/h]		22,6	0,0757	20,3	7,68	89,8
Cl _{met} DEX/DOR [L/h]		124	5,02	129	0,189	5480
Ae _{kum} DEX [nmol]	Test	106	243	76,7	16,5	2028
Ae _{kum} DOR [nmol]		1688	130	1699	229	7881
Cl _{ren} DEX [L/h]		2,19	0,135	1,33	0,809	27,2
Cl _{ren} DOR [L/h]		19,3	0,0741	18,8	8,25	90,9
Cl _{met} DEX/DOR [L/h]		51,5	1,79	65,8	0,212	1251

Studie B	Periode	geometrisches Mittel^a	geometrischer CV [%]^a	Median	Minimum	Maximum
Ae _{kum} DEX [nmol]	Referenz	120	298	95,5	15,7	2587
Ae _{kum} DOR [nmol]		10607	34,0	10730	6793	17201
Cl _{ren} DEX [L/h]		2,78	0,0296	2,83	1,75	4,02
Cl _{ren} DOR [L/h]		186	0,169	148	57,0	5031
Cl _{met} DEX/DOR [L/h]		364	0,454	491	8,51	3159
Ae _{kum} DEX [nmol]	Test	122	265	126	18,8	2938
Ae _{kum} DOR [nmol]		8971	63,0	9938	1712	16673
Cl _{ren} DEX [L/h]		2,51	0,0657	3,03	0,491	4,73
Cl _{ren} DOR [L/h]		131	0,228	126	11,0	4276
Cl _{met} DEX/DOR [L/h]		273	0,869	402	3,74	2888

Studie C	Periode	geometrisches Mittel^a	geometrischer CV [%]^a	Median	Minimum	Maximum
Ae _{kum} DEX [nmol]	Referenz	73,2	219	50,4	13,4	2565
Ae _{kum} DOR [nmol]		9322	68,2	10224	2356	19370
Cl _{ren} DEX [L/h]		5,14	0,163	4,55	0,332	31,4
Cl _{ren} DOR [L/h]		95,3	0,0876	115	16,8	258
Cl _{met} DEX/DOR [L/h]		654	1,09	1288	4,68	10009
Ae _{kum} DEX [nmol]	Test	107	227	69,9	31,5	4264
Ae _{kum} DOR [nmol]		7515	63,0	9410	2212	15242
Cl _{ren} DEX [L/h]		7,52	0,115	7,52	2,10	63,4
Cl _{ren} DOR [L/h]		91,0	0,0661	111,0	25,8	178,8
Cl _{met} DEX/DOR [L/h]		780	1,20	1521	4,92	17208

Fortsetzung Tabelle 46

Studie D	Periode	geometrisches Mittel ^a	geometrischer CV [%] ^a	Median	Minimum	Maximum
Ae _{kum} DEX [nmol]	Referenz	93,2	159	80,2	31,3	1465
Ae _{kum} DOR [nmol]		3751	39,7	4123	1722	6643
Cl _{ren} DEX [L/h]		3,487	0,121	4,04	0,619	13,9
Cl _{ren} DOR [L/h]		59,0	0,0413	52,1	34,3	123
Cl _{met} DEX/DOR [L/h]		208	0,151	273	24,3	1516
Ae _{kum} DEX [nmol]	Test	235	152	237	55,4	1650
Ae _{kum} DOR [nmol]		3733	63,0	3756	1405	12030
Cl _{ren} DEX [L/h]		7,31	0,111	7,23	1,90	30,1
Cl _{ren} DOR [L/h]		42,5	0,0382	45,8	26,5	80,8
Cl _{met} DEX/DOR [L/h]		172	0,122	156	38,9	1485

CV: Variationskoeffizient; Ae_{kum}: kumulativ ausgeschiedene Menge bis zum Ende der letzten Sammelperiode; Cl_{ren}: renale Clearance; Cl_{met}: Partialclearance DEX zu DOR

4.3.7 Ermittlung des inter- und intraindividuellen Variationskoeffizienten

Zunächst wurden aus den Daten des Referenz- und Testdurchgangs für die Studien A-E die inter- und intraindividuellen Variationskoeffizienten (CV) der Vergleichparameter, die erwiesenermaßen die CYP2D6 Aktivität zuverlässig beschreiben, berechnet. Diese Vergleichsparameter waren im Einzelnen:

- Die AUC_{all} DEX
- Der Quotient AUC_{all}DEX/AUC_{all}DOR
- Die Partialclearance DEX zu DOR
- Das MV DEX/DOR im 0-24 h Sammelurin nach Deglucuronidierung, sofern vorhanden

Dann wurde aus beiden berechneten CV der Quotient aus CV inter/CV intra als weiteres Maß der Eignung eines Phänotypisierungsparameters berechnet. Für alle in die Auswertung eingehenden Phänotypisierungsparameter wurde ebenso vorgegangen. In den folgenden Tabellen ist jeweils der Median der errechneten CV-Werte der einzelnen Studien angegeben. Auch bezüglich des Quotienten aus CV inter/CV intra ist jeweils der Median aller Quotienten der 5 Studien angegeben, somit deckt sich der angegebene Quotient nicht unbedingt mit dem Quotienten der sich rechnerisch aus den darüber genannten CV Werten ergäbe. Zur näheren Datenauswertung wurden zunächst die niedrigsten CV intra (< 30%) mit fetter Schrift markiert. Eine Markierung erfolgte jedoch nur, wenn die Anzahl der eingegangenen Daten n = 80 überstieg. Da die Spreizung der gesamten Daten maßgeblichen

Anteil an der Höhe des CV intra hat, wurde zusätzlich der Quotient CV inter/CV intra ausgewertet. Dieser stellt dar, ob bei einem CV intra > 30%, der aus weiter Spreizung der Daten (= hoher CV inter) resultiert, dennoch zuverlässig phänotypisiert werden kann. Somit gilt hier ein hoher Quotient als wünschenswert. Ein Beispiel hierfür sind die Ergebnisse der AUC und Cl_{met} Auswertungen, bei denen CV intra über 30% errechnet wurden. Da jedoch hier der CV inter, also die Gesamtstreuung der Daten, sehr hoch war, relativiert sich der höhere CV intra mittels des hier errechneten, relativ hoch liegenden Quotienten.

Tabelle 47. CV inter und CV intra [%]: Vergleichsparameter

Parameter	AUC _{all} DEX	AUC _{all} DEX/AUC _{all} DOR	CL _{met} DEX/DOR	MV DEX/DOR in Urin 0-24 h
CV inter	368	323	684	460
CV intra	34,6	37,8	38,2	28,9
CV inter/CV intra	9,37	8,54	16,3	15,9
Anzahl eingegangener Daten	84	84	56	28

CV: Variationskoeffizient; Cl_{met} : Partialclearance DEX zu DOR ; AUC_{all} : AUC bis zum letzten Blutabnahmepunkt
Alle CV Werte und der Quotient: Mediane aus den 5 ausgewerteten Studien

4.3.7.1 Intraindividuelle Variationskoeffizienten: Messung der Konzentration in Plasma ohne Deglucuronidierung

Tabelle 48. CV inter und CV intra [%] der Einzelkonzentrationen DEX: Plasma ohne Deglucuronidierung

Parameter	1h20	2 h	3h15	4h15	6 h	8 h	10 h	12 h	14 h
CV inter	126	149	217	246	252	161	227	212	267
CV intra	71,4	45,1	36,3	43,1	24,7	38,4	39,1	30,8	20,7
CV inter/CV intra	1,70	3,81	6,99	5,06	10,2	3,42	5,40	6,90	12,9
Anzahl eingegangener Daten	160	161	158	151	78	100	142	129	19

CV: Variationskoeffizient
Alle CV Werte und der Quotient: Mediane aus den 5 ausgewerteten Studien

Tabelle 49. CV inter und CV intra [%] des MV DEX/DOR: Plasma ohne Deglucuronidierung

Parameter	1h20	2 h	3h15	4h15	6 h	8 h	10 h	12 h	14 h
CV inter	206	223	277	212	519	163	183	170	458
CV intra	41,7	31,8	25,3	28,3	32,0	24,8	26,7	24,4	27,3
CV inter/CV intra	4,31	6,62	6,97	5,42	16,2	3,33	3,88	2,88	16,8
Anzahl eingegangener Daten	153	149	157	153	79	96	137	124	18

CV: Variationskoeffizient;
Fett markiert und schattierte Spalten: niedriger CV intra (< 30%) bei hoher Anzahl Daten (n > 80)

Alle CV Werte und der Quotient: Mediane aus den 5 ausgewerteten Studien

4.3.7.2 Intraindividuelle Variationskoeffizienten: Messung der Konzentration in Plasma mit Deglucuronidierung

Tabelle 50. CV inter und CV intra [%] der Einzelkonzentrationen DEX: Plasma mit Deglucuronidierung

Parameter	3h15	4h15	6 h
CV inter	179	191	241
CV intra	34,5	31,4	22,9
CV inter/CV intra	6,32	6,06	9,12
Anzahl eingegangener Daten	158	155	77

CV: Variationskoeffizient

Alle CV Werte und der Quotient: Mediane aus den 5 ausgewerteten Studien

Tabelle 51. CV inter und CV intra [%] des MV DEX/DOR: Plasma mit Deglucuronidierung

Parameter	3h15	4h15	6 h
CV inter	448	261	164
CV intra	33,6	87,5	49,2
CV inter/CV intra	14,4	6,00	7,55
Anzahl eingegangener Daten	160	160	80

CV: Variationskoeffizient

Alle CV Werte und der Quotient: Mediane aus den 5 ausgewerteten Studien

4.3.7.3 Intraindividuelle Variationskoeffizienten: Konzentrationsbestimmung in Urin ohne Deglucuronidierung

Tabelle 52. CV inter und CV intra [%] der Einzelkonzentrationen DEX: Urin ohne Deglucuronidierung

Parameter	0-2 h	0-4 h	0-6 h	0-8 h	0-12 h
CV inter	368	203	115	130	204
CV intra	236,7	91,8	78,8	94,3	65,3
CV inter/CV intra	1,82	2,21	1,46	1,92	3,54
Anzahl eingegangener Daten	52	77	88	79	112

CV: Variationskoeffizient

Alle CV Werte und der Quotient: Mediane aus den 5 ausgewerteten Studien

Tabelle 53. CV inter und CV intra [%] des MV DEX/DOR: Urin ohne Deglucuronidierung

Parameter	0-2 h	0-4 h	0-6 h	0-8 h	0-12 h
CV inter	263	430	261	474	393
CV intra	162	99,1	42,9	78,2	55,3

Parameter	0-2 h	0-4 h	0-6 h	0-8 h	0-12 h
CV inter/CV intra	1,51	3,02	6,08	5,63	5,72
Anzahl eingegangener Daten	54	79	88	80	112

CV: Variationskoeffizient

Alle CV Werte und der Quotient: Mediane aus den 5 ausgewerteten Studien

4.3.7.4 Intraindividuelle Variationskoeffizienten: Konzentrationsbestimmung in Urin mit Deglucuronidierung

Tabelle 54. CV inter und CV intra [%] der Einzelkonzentrationen DEX: Urin mit Deglucuronidierung

Parameter	0-2 h	0-4 h	0-6 h	0-8 h	0-12 h
CV inter	248	127	106	175	198
CV intra	236	83,5	56,3	52,4	51,1
CV inter/CV intra	0,990	1,58	2,28	4,39	4,16
Anzahl der eingegangenen Daten	53	77	86	79	112

CV: Variationskoeffizient

Alle CV Werte und der Quotient: Mediane aus den 5 ausgewerteten Studien

Tabelle 55. CV inter und CV intra [%] des MV DEX/DOR: Urin mit Deglucuronidierung

Parameter	0-2 h	0-4 h	0-6 h	0-8 h	0-12 h
CV inter	302	168	323	319	317
CV intra	141	55,4	51,3	36,5	40,2
CV inter/CV intra	4,12	2,54	6,26	10,4	9,23
Anzahl der eingegangenen Daten	53	77	87	80	112

CV: Variationskoeffizient

Alle CV Werte und der Quotient: Mediane aus den 5 ausgewerteten Studien

Kursiv geschrieben und schattierte Spalten: meistverwendete Parameter in der Literatur

4.3.8 Ergebnisse der Korrelationsanalyse

Wie in Tabelle 56 bis 63 ersichtlich, gingen in die Korrelationsanalyse jeweils 48 zu validierende Einzelparameter ein. Es handelt sich hier um die DEX Einzelbestimmungen in Plasma und Urin nach beiden zu vergleichenden Aufarbeitungsmethoden sowie um das MV DEX/DOR in Plasma und Urin auch jeweils mit und ohne Deglucuronidierung. Jeder Parameter wurde mit den Daten der Vergleichsparameter $AUC_{all} DEX$, Quotient $AUC_{all} DEX / AUC_{all} DOR$, Partialclearance DEX zu DOR und MV DEX/DOR im 0-24 h Sammelurin nach Deglucuronidierung korreliert. Die Berechnung erfolgte getrennt für die EM bzw. für die des Phänotyps nach als PM eingestuft Probanden/Patienten. Es gingen jedoch nur die EM Ergebnisse in die Validierung der zu untersuchenden Parameter ein, da

bei PM keine CYP2D6 Aktivität vorhanden ist und daher die erhaltenen DEX und MV Daten nicht als CYP2D6 Phänotypisierungsergebnisse sondern als Maß für andere Metabolismusvorgänge zu verstehen sind.

Es sind jeweils die Ergebnisse für den Pearson Korrelationskoeffizienten (r) und Spearman Rangkorrelationskoeffizienten (ρ) sowie die Anzahl (n) in die Auswertung eingegangener Daten aufgelistet. Die statistische Signifikanz wird mit * bei einem $p < 0,05$ und mit ** bei einem $p < 0,01$ dargestellt. Für die weitere Auswertung wurden nur auf dem Niveau $p < 0,01$ statistisch signifikante Korrelationen herangezogen, diese sind in den entsprechenden Tabellen durch fette Schrift hervorgehoben. Höchststrangig eingestuft wurden Parameter, bei denen je mindestens vier Pearsonkorrelationen oder Spearmanrangkorrelationen mit den Vergleichsparametern AUC DEX, AUC DEX/AUC DOR, Cl_{met} und Urin MV DEX/DOR 0-24 h auf dem Niveau $< 0,01$ statistisch signifikant sind. Solche Parameter sind durch fette und kursive Schrift sowie durch eine hervorhebende Schattierung markiert. Bei den PM decken sich diese Markierungen, die Ergebnisse werden jedoch nicht mit zur Validierung der einzelnen Parameter herangezogen wie bereits weiter oben erläutert wurde.

4.3.8.1 Ergebnisse der Korrelationsanalyse: EM

Tabelle 56. Ergebnisse der Korrelationsanalyse für EM: Messungen in Plasma ohne Deglucuronidierung

		Plasma c DEX ohne Deglucuronidierung								
Parameter		1h20	2 h	3h15	4h15	6 h	8 h	10 h	12 h	14 h
AUC DEX	r	<i>0,423(**)</i>	<i>0,659(**)</i>	<i>0,625(**)</i>	<i>0,849(**)</i>	<i>0,893(**)</i>	<i>0,883(**)</i>	<i>0,901(**)</i>	<i>0,903(**)</i>	<i>0,933(**)</i>
	ρ	<i>0,597(**)</i>	<i>0,780(**)</i>	<i>0,927(**)</i>	<i>0,939(**)</i>	<i>0,914(**)</i>	<i>0,903(**)</i>	<i>0,859(**)</i>	<i>0,854(**)</i>	<i>0,909(**)</i>
	n	<i>137</i>	<i>140</i>	<i>137</i>	<i>130</i>	<i>64</i>	<i>85</i>	<i>120</i>	<i>107</i>	<i>15</i>
AUC DEX/AUC DOR	r	<i>0,129</i>	<i>0,307(**)</i>	<i>0,406(**)</i>	<i>0,611(**)</i>	<i>0,856(**)</i>	<i>0,726(**)</i>	<i>0,718(**)</i>	<i>0,658(**)</i>	<i>0,749(**)</i>
	ρ	<i>0,411(**)</i>	<i>0,617(**)</i>	<i>0,810(**)</i>	<i>0,852(**)</i>	<i>0,838(**)</i>	<i>0,816(**)</i>	<i>0,807(**)</i>	<i>0,772(**)</i>	<i>0,814(**)</i>
	n	<i>137</i>	<i>140</i>	<i>137</i>	<i>130</i>	<i>64</i>	<i>85</i>	<i>120</i>	<i>107</i>	<i>15</i>
Cl_{met}	r	-	-	<i>0,334(**)</i>	-	-	-	<i>-0,241(*)</i>	<i>-0,284(*)</i>	<i>-0,614(*)</i>
	ρ	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	n	<i>94</i>	<i>93</i>	<i>91</i>	<i>85</i>	<i>64</i>	<i>37</i>	<i>73</i>	<i>63</i>	<i>15</i>
0-24 h MV mit Degluc.	r	<i>0,265</i>	<i>0,285</i>	<i>0,246</i>	<i>0,196</i>	<i>0,180</i>	<i>,482(*)</i>	<i>0,112</i>	<i>0,099</i>	<i>0,353</i>
	ρ	<i>0,377(*)</i>	<i>0,427(**)</i>	<i>0,416(**)</i>	<i>0,524(**)</i>	<i>0,446(**)</i>	<i>0,311</i>	<i>0,326(*)</i>	<i>0,489(**)</i>	<i>0,418</i>
	n	<i>45</i>	<i>44</i>	<i>44</i>	<i>42</i>	<i>40</i>	<i>20</i>	<i>40</i>	<i>34</i>	<i>15</i>

Fortsetzung Tabelle 56

Plasma MV DEX/DOR ohne Deglucuronidierung										
Parameter	1h20	2 h	3h15	4h15	6 h	8 h	10 h	12 h	14 h	
AUC DEX	r	<i>0,575(**)</i>	<i>0,710(**)</i>	<i>0,734(**)</i>	<i>0,628(**)</i>	<i>0,796(**)</i>	<i>0,581(**)</i>	<i>0,691(**)</i>	<i>0,537(**)</i>	0,50
	ρ	<i>0,789(**)</i>	<i>0,844(**)</i>	<i>0,861(**)</i>	<i>0,857(**)</i>	<i>0,820(**)</i>	<i>0,650(**)</i>	<i>0,710(**)</i>	<i>0,671(**)</i>	<i>0,703(**)</i>
	n	134	129	135	129	64	84	119	106	15
AUC DEX/AUC DOR	r	<i>0,814(**)</i>	<i>0,878(**)</i>	<i>0,925(**)</i>	<i>0,860(**)</i>	<i>0,837(**)</i>	<i>0,953(**)</i>	<i>0,953(**)</i>	<i>0,884(**)</i>	<i>0,662(**)</i>
	ρ	<i>0,855(**)</i>	<i>0,915(**)</i>	<i>0,950(**)</i>	<i>0,943(**)</i>	<i>0,848(**)</i>	<i>0,886(**)</i>	<i>0,887(**)</i>	<i>0,883(**)</i>	<i>0,774(**)</i>
	n	134	129	135	129	64	84	119	106	15
Cl _{met}	r	-	-	-	-	-	-0,230	-0,250(*)	-0,284(*)	-0,525(*)
	ρ	-	-	-	-	-	-0,326	-	-	-
	n	92	85	90	84	64	36	73	63	15
0-24 h MV mit Degluc.	r	0,320(*)	0,220	0,150	0,150	0,120	0,080	-0,040	-0,090	-0,060
	ρ	<i>0,578(**)</i>	<i>0,413(**)</i>	0,315(*)	<i>0,420(**)</i>	<i>0,441(**)</i>	0,279	0,204	0,215	0,068
	n	43	38	43	41	40	19	40	34	15

r: Pearson-Korrelationskoeffizient; ρ: Spearman-Rangkorrelationskoeffizient

** : statistisch signifikant auf dem Niveau < 0,01 (fette Schrift); * : statistisch signifikant auf dem Niveau < 0,05

fette und kursive Schrift, schattierte Spalten: mehr als vier auf dem Niveau < 0,01 statistisch signifikante Korrelationskoeffizienten für den entsprechenden Parameter

Tabelle 57. Ergebnisse der Korrelationsanalyse für EM: Messungen in Plasma mit Deglucuronidierung

Parameter	c DEX mit Deglucuronidierung			MV DEX/DOR mit Deglucuronidierung			
	3h15	4h15	6 h	3h15	4h15	6 h	
AUC DEX	r	0,191(*)	0,160	0,210	0,020	0,050	-0,010
	ρ	0,613(**)	0,632(**)	0,612(**)	0,683(**)	0,665(**)	0,572(**)
	n	144	140	73	143	140	73
AUC DEX/AUC DOR	r	0,186(*)	0,183(*)	0,200	0,010	0,050	-0,030
	ρ	0,607(**)	0,613(**)	0,614(**)	0,607(**)	0,607(**)	0,565(**)
	n	144	140	73	143	140	73
Cl _{met}	r	-0,219(*)	-0,160	-0,130	-0,030	-0,090	-0,030
	ρ	-0,477(**)	-0,479(**)	-0,404(**)	-0,367(**)	-0,444(**)	-0,461(**)
	n	96	92	73	95	92	73
0-24 h MV mit Degluc.	r	0,010	-0,100	-0,110	-0,120	0,130	0,080
	ρ	-0,064	-0,184	-0,154	-0,181	-0,0290	0,0420
	n	48	47	47	48	47	47

r: Pearson-Korrelationskoeffizient

ρ: Spearman-Rangkorrelationskoeffizient

** : statistisch signifikant auf dem Niveau < 0,01 (fette Schrift); * : statistisch signifikant auf dem Niveau < 0,05

fette und kursive Schrift, schattierte Spalten: mehr als vier auf dem Niveau < 0,01 statistisch signifikante Korrelationskoeffizienten für den entsprechenden Parameter

Tabelle 58. Ergebnisse der Korrelationsanalyse für EM: DEX und DOR Bestimmungen in Urin ohne Deglucuronidierung

Urin Ae DEX ohne Deglucuronidierung							
Parameter	0-2 h	0-4 h	0-6 h	0-8 h	0-12 h	0-24 h	
AUC DEX	r	-0,11	0,13	<i>0,295(**)</i>	<i>0,244(*)</i>	<i>0,350(**)</i>	0,613(**)
	ρ	-0,123	0,344(**)	<i>0,502(**)</i>	<i>0,516(**)</i>	<i>0,651(**)</i>	0,609(**)
	n	48	68	77	69	97	48
	r	-0,12	0,08	<i>0,260(*)</i>	<i>0,21</i>	<i>0,306(**)</i>	0,627(**)
	ρ	-0,112	0,306(*)	<i>0,498(**)</i>	<i>0,486(**)</i>	<i>0,616(**)</i>	0,586(**)

Urin Ae DEX ohne Deglucuronidierung							
DOR	n	48	68	77	69	97	48
	r	0,14	-0,16	-0,16	-0,23	-0,214(*)	-0,361(*)
CI_{met}	ρ	0,116	-0,368(**)	-0,501(**)	-0,507(**)	-0,631(**)	-0,521(**)
	n	48	68	77	69	97	48
0-24 h MV mit Degluc.	r	0,08	0,359(*)	0,33	0,434(**)	0,551(**)	0,497(**)
	ρ	-0,133	0,333(*)	0,261	0,450(**)	0,490(**)	0,515(**)
	n	28	47	28	48	48	48

Urin MV DEX/DOR ohne Deglucuronidierung							
Parameter		0-2 h	0-4 h	0-6 h	0-8 h	0-12 h	0-24 h
AUC DEX	r	0,02	0,238(*)	0,481(**)	0,408(**)	0,487(**)	0,477(**)
	ρ	0,039	0,283(*)	0,470(**)	0,441(**)	0,536(**)	0,418(**)
	n	48	69	77	69	97	48
AUC DEX/AUC DOR	r	0,02	0,18	0,497(**)	0,373(**)	0,485(**)	0,407(**)
	ρ	0,064	0,316(**)	0,548(**)	0,480(**)	0,602(**)	0,381(**)
CI_{met}	r	0,00	-0,22	-0,259(*)	-0,319(**)	-0,295(**)	-0,293(*)
	ρ	-0,009	-0,452(**)	-0,539(**)	-0,563(**)	-0,620(**)	-0,502(**)
	n	48	69	77	69	97	48
0-24 h MV mit Degluc.	r	0,20	0,324(*)	0,24	0,414(**)	0,550(**)	0,585(**)
	ρ	-0,109	0,372(**)	0,252	0,468(**)	0,496(**)	0,545(**)
	n	28	48	28	48	48	48

r: Pearson-Korrelationskoeffizient

ρ: Spearman-Rangkorrelationskoeffizient

** : statistisch signifikant auf dem Niveau < 0,01 (fette Schrift); * : statistisch signifikant auf dem Niveau < 0,05

Tabelle 59. Ergebnisse der Korrelationsanalyse für EM: DEX und DOR Bestimmungen in Urin mit Deglucuronidierung

Urin Ae DEX mit Deglucuronidierung							
Parameter		0-2 h	0-4 h	0-6 h	0-8 h	0-12 h	0-24 h
AUC DEX	r	0,00	0,190	0,346(**)	0,280(*)	0,381(**)	0,610(**)
	ρ	-0,062	0,361(**)	0,451(**)	0,581(**)	0,628(**)	0,680(**)
	n	48	69	77	68	97	48
AUC DEX/AUC DOR	r	0,090	0,150	0,332(**)	0,204	0,323(**)	0,586(**)
	ρ	0,006	0,349(**)	0,480(**)	0,545(**)	0,608(**)	0,640(**)
CI_{met}	r	-0,120	-0,230	-0,160	-0,283(*)	-0,206(*)	-0,415(**)
	ρ	0,009	-0,440(**)	-0,400(**)	-0,573(**)	-0,571(**)	-0,588(**)
	n	48	69	77	68	97	48
0-24 h MV mit Degluc.	r	0,624(**)	0,636(**)	0,673(**)	0,714(**)	0,839(**)	0,746(**)
	ρ	0,533(**)	0,603(**)	0,807(**)	0,723(**)	0,723(**)	0,718(**)
	n	28	48	28	47	48	48

Fortsetzung Tabelle 59

Urin MV DEX/DOR mit Deglucuronidierung							
Parameter		0-2 h	0-4 h	0-6 h	0-8 h	0-12 h	0-24 h
AUC DEX	r	-0,100	0,050	0,269(*)	0,170	0,340(**)	0,320(*)
	ρ	-0,027	0,227	0,429(**)	0,350(**)	0,483(**)	0,481(**)
	n	48	69	77	69	97	48
AUC DEX/AUC DOR	r	-0,010	0,0800	0,339(**)	0,16	0,317(**)	0,210
	ρ	0,0130	0,198	0,448(**)	0,287(*)	0,489(**)	0,350(*)
	n	48	69	77	69	97	48
Cl _{met}	r	-0,090	-0,285(*)	-0,272(*)	-0,325(**)	-0,274(**)	-0,339(*)
	ρ	-0,125	-0,565(**)	-0,697(**)	-0,674(**)	-0,768(**)	-0,776(**)
	n	48	69	77	69	97	48
0-24 h MV mit Degluc.	r	0,599(**)	0,760(**)	0,771(**)	0,895(**)	0,992(**)	1,00
	ρ	0,760(**)	0,915(**)	0,949(**)	0,973(**)	0,977(**)	1,00
	n	28	48	28	48	48	48

r: Pearson-Korrelationskoeffizient

ρ: Spearman-Rangkorrelationskoeffizient

** : statistisch signifikant auf dem Niveau < 0,01 (fette Schrift); * : statistisch signifikant auf dem Niveau < 0,05

fette und kursive Schrift, schattierte Spalten: mehr als vier auf dem Niveau < 0,01 statistisch signifikante Korrelationskoeffizienten für den entsprechenden Parameter

4.3.8.2 Ergebnisse der Korrelationsanalyse: PM

Tabelle 60. Ergebnisse der Korrelationsanalyse für PM: Messungen in Plasma ohne Deglucuronidierung

Plasma c DEX ohne Deglucuronidierung										
Parameter	1h20	2 h	3h15	4h15	6 h	8 h	10 h	12 h	14 h	
AUC DEX	r	-0,110	0,310	0,674(**)	0,697(**)	0,775(**)	0,821(**)	0,782(**)	0,737(**)	0,900
	ρ	-0,064	0,376	0,790(**)	0,801(**)	0,902(**)	0,943(**)	0,769(**)	0,760(**)	0,800
	n	22	20	22	17	12	14	21	21	4
AUC DEX/AUC DOR	r	-0,260	-0,040	0,004	0,350	0,430	0,230	0,250	0,330	0,400
	ρ	-0,094	0,177	0,529(*)	0,632(**)	0,755(**)	0,481	0,706(**)	0,799(**)	0,800
	n	22	20	22	17	12	14	21	21	4
Cl _{met}	r	-0,070	-0,570	-	-0,490	-0,220	-0,902(*)	0,669(**)	-0,612(*)	-0,680
	ρ	0,0370	-0,469	-	0,825(**)	-0,700(*)	-0,476	-0,886(*)	0,741(**)	-0,577(*)
	n	14	12	14	11	12	6	14	13	4
0-24 h MV mit Degluc.	r	0,320	0,440	0,788(*)	0,490	0,340	0,440	0,842(**)	0,620	0,150
	ρ	0,333	0,371	0,714(*)	0,657	0,524	0,800	0,952(**)	0,714	0,000
	n	8	6	8	6	8	4	8	7	4

Fortsetzung Tabelle 60

Plasma MV DEX/DOR ohne Deglucuronidierung										
Parameter	1h20	2 h	3h15	4h15	6 h	8 h	10 h	12 h	14 h	
AUC DEX	r	0,450	0,360	0,478(*)	0,598(*)	0,692(*)	0,819(**)	0,778(**)	0,696(**)	-0,070
	ρ	0,591(**)	0,586(**)	0,574(**)	0,676(**)	0,818(**)	0,909(**)	0,794(**)	0,752(**)	0,500
	n	18	19	22	16	12	11	17	17	3
AUC DEX/AUC DOR	r	0,862(**)	0,933(**)	0,828(**)	0,805(**)	0,884(**)	0,884(**)	0,926(**)	0,959(**)	0,05
	ρ	0,917(**)	0,935(**)	0,959(**)	0,921(**)	0,895(**)	0,964(**)	0,973(**)	0,941(**)	0,500
	n	18	19	22	16	12	11	17	17	3
Cl _{met}	r	-0,506	-0,648(*)	-0,280	-0,400	-0,190	-0,880	-0,587(*)	-0,560	0,40
	ρ	0,769(**)	0,882(**)	-0,552(*)	-0,591	-0,308	-0,700	0,748(**)	-0,718(*)	0,500
	n	12	11	14	11	12	5	12	11	3
0-24 h MV mit Degluc.	r	0,690	0,690	-0,150	0,130	-0,080	-0,580	0,829(*)	0,907(*)	-0,82
	ρ	0,543	0,300	0,381	0,486	0,238	-1,0(**)	0,600	0,700	-0,500
	n	6	5	8	6	8	3	6	5	3

r: Pearson-Korrelationskoeffizient

ρ: Spearman-Rangkorrelationskoeffizient

** : statistisch signifikant auf dem Niveau < 0,01 (fette Schrift); * : statistisch signifikant auf dem Niveau < 0,05

fette und kursive Schrift, schattierte Spalten: mehr als vier auf dem Niveau < 0,01 statistisch signifikante Korrelationskoeffizienten für den entsprechenden Parameter

Tabelle 61. Ergebnisse der Korrelationsanalyse für PM: Messungen in Plasma mit Deglucuronidierung

Parameter	c DEX mit Deglucuronidierung			MV DEX/DOR mit Deglucuronidierung			
	3h15	4h15	6 h	3h15	4h15	6 h	
AUC DEX	r	0,020	0,100	0,792(**)	0,788(**)	0,632(**)	0,644(*)
	ρ	0,149	0,077	0,882(**)	0,784(**)	0,492(*)	0,800(**)
	n	22	21	11	22	21	11
AUC DEX/AUC DOR	r	0,150	0,160	0,530	0,786(**)	0,856(**)	0,902(**)
	ρ	0,420	0,213	0,791(**)	0,832(**)	0,626(**)	0,700(*)
	n	22	21	11	22	21	11
Cl _{met}	r	-0,560(*)	-0,250	-0,240	-0,320	-0,280	-0,130
	ρ	-0,543(*)	-0,429	-0,536	-0,560(*)	-0,302	-0,473
	n	14	13	11	14	13	11
0-24 h MV mit Degluc.	r	0,230	0,110	0,290	0,070	-0,0900	-0,150
	ρ	0,214	0,667	0,571	0,381	0,238	0,214
	n	8	8	7	8	8	7

r: Pearson-Korrelationskoeffizient

ρ: Spearman-Rangkorrelationskoeffizient

** : statistisch signifikant auf dem Niveau < 0,01 (fette Schrift); * : statistisch signifikant auf dem Niveau < 0,05

fette und kursive Schrift, schattierte Spalten: mehr als vier auf dem Niveau < 0,01 statistisch signifikante Korrelationskoeffizienten für den entsprechenden Parameter

Tabelle 62. Ergebnisse der Korrelationsanalyse für PM: DEX und DOR Bestimmungen in Urin ohne Deglucuronidierung

Urin Ae DEX ohne Deglucuronidierung							
Parameter		0-2 h	0-4 h	0-6 h	0-8 h	0-12 h	0-24 h
AUC DEX	r	-0,861(*)	-0,684(*)	-0,020	0,290	0,330	0,230
	ρ	-0,771	-0,675(*)	-0,370	0,200	0,152	0,119
	n	6	10	10	10	14	8
AUC DEX/AUC DOR	r	-0,800	0,010	-0,250	0,744(*)	0,767(**)	0,896(**)
	ρ	-0,714	-0,438	-0,455	0,212	0,305	0,667
	n	6	10	10	10	14	8
Cl _{met}	r	0,960(**)	0,918(**)	0,090	0,010	-0,010	0,340
	ρ	0,600	0,742(*)	0,164	0,030	0,046	0,429
	n	6	10	10	10	14	8
0-24 h MV mit Degluc.	r	0,910	-0,510	0,900	-0,120	-0,230	-0,310
	ρ	0,200	-0,311	0,400	0,357	0,167	-0,024
	n	4	8	4	8	8	8
Urin MV DEX/DOR ohne Deglucuronidierung							
Parameter		0-2 h	0-4 h	0-6 h	0-8 h	0-12 h	0-24 h
AUC DEX	r	-0,0500	0,170	0,874(**)	0,681(*)	0,719(**)	0,460
	ρ	-0,464	-0,195	0,939(**)	0,697(*)	0,811(**)	0,524
	n	6	10	10	10	14	8
AUC DEX/AUC DOR	r	0,24	0,664(*)	0,62	0,860(**)	0,883(**)	0,881(**)
	ρ	-0,0580	0,365	0,855(**)	0,830(**)	0,947(**)	0,905(**)
	n	6	10	10	10	14	8
Cl _{met}	r	-0,340	-0,240	-0,500	-0,390	-0,330	-0,070
	ρ	0,464	0,316	-0,952(**)	-0,455	-0,534(*)	-0,0480
	n	6	10	10	10	14	8
0-24 h MV mit Degluc.	r	-0,770	-0,310	0,660	0,000	-0,040	-0,130
	ρ	-0,738	-0,323	0,800	0,357	0,262	0,333
	n	4	8	4	8	8	8

r: Pearson-Korrelationskoeffizient
 ρ : Spearman-Rangkorrelationskoeffizient
 **: statistisch signifikant auf dem Niveau < 0,01 (fette Schrift); *: statistisch signifikant auf dem Niveau < 0,05
fette und kursive Schrift, schattierte Spalten: mehr als vier auf dem Niveau < 0,01 statistisch signifikante Korrelationskoeffizienten für den entsprechenden Parameter

Tabelle 63. Ergebnisse der Korrelationsanalyse für PM: DEX und DOR Bestimmungen in Urin mit Deglucuronidierung

Urin Ae DEX mit Deglucuronidierung							
Parameter		0-2 h	0-4 h	0-6 h	0-8 h	0-12 h	0-24 h
AUC DEX	r	-0,832(*)	-0,751(*)	-0,530	0,020	-0,130	0,300
	ρ	-0,870(*)	-0,815(**)	-0,633	-0,164	-0,341	0,119
	n	6	10	9	10	14	8
AUC DEX/AUC DOR	r	-0,740	-0,080	-0,630	0,580	0,170	0,811(*)
	ρ	-0,580	-0,377	-0,717(*)	-0,091	-0,103	0,667
	n	6	10	9	10	14	8
Cl _{met}	r	0,690	0,600	0,440	0,310	0,240	0,410
	ρ	0,870(*)	0,900(**)	0,533	0,321	0,644(*)	0,429
	n	6	10	9	10	14	8
0-24 h MV mit Degluc.	r	-0,560	-0,760(*)	0,860	-0,110	-0,230	-0,230
	ρ	-0,949	-0,635	0,400	0,357	-0,071	-0,024
	n	4	8	4	8	8	8

Urin MV DEX/DOR mit Deglucuronidierung							
Parameter		0-2 h	0-4 h	0-6 h	0-8 h	0-12 h	0-24 h
AUC DEX	r	-0,090	-0,070	0,741(*)	0,671(*)	0,697(**)	0,620
	ρ	-0,464	-0,401	0,770(**)	0,576	0,477	0,810(*)
	n	6	10	10	10	14	8
AUC DEX/AUC DOR	r	0,200	-0,200	0,580	-0,270	-0,160	-0,440
	ρ	-0,058	-0,097	0,624	0,127	0,345	0,262
	n	6	10	10	10	14	8
Cl _{met}	r	-0,320	-0,290	-0,450	-0,570	-0,546(*)	-0,650
	ρ	0,464	0,304	-0,673(*)	-0,721(*)	-0,679(**)	-0,833(*)
	n	6	10	10	10	14	8
0-24 h MV mit Degluc.	r	-0,760	0,230	0,966(*)	0,982(**)	0,983(**)	1,00
	ρ	-0,738	-0,156	1,000(**)	0,976(**)	0,952(**)	1,00
	n	4	8	4	8	8	8

r: Pearson-Korrelationskoeffizient

ρ : Spearman-Rangkorrelationskoeffizient

** : statistisch signifikant auf dem Niveau < 0,01 (fette Schrift); * : statistisch signifikant auf dem Niveau < 0,05

fette und kursive Schrift, schattierte Spalten: mehr als vier auf dem Niveau < 0,01 statistisch signifikante Korrelationskoeffizienten für den entsprechenden Parameter;

Zusammenfassend lässt sich anhand der Anzahl hoch signifikanter Korrelationen mit gut etablierten Vergleichsparametern sagen, dass die Ergebnisse für die Plasmaten ohne Deglucuronidierung die CYP2D6 Aktivität näher widerspiegeln als die Plasmaten nach Enzymbehandlung. Bei den Urindaten sind die Korrelationen insgesamt schlechter, jedoch ist zu beobachten, dass die Koeffizienten mit zunehmender Länge der Sammelperioden größer werden. Ob hier die Methode mit oder ohne Deglucuronidierung besser geeignet ist, lässt sich anhand der Korrelationsanalyse nicht erschließen.

4.3.9 Zusammenhang zwischen Genotyp activity-score und Phänotypisierungsdaten

Im Folgenden werden nun in Boxplots wie in Kapitel 3.7.2.3 erläutert die graphischen Zusammenhänge jedes einzelnen Phänotypisierungsparameters mit dem Genotyp-AS dargestellt. Hierbei sind eine geringe Streuungsbreite (Differenz Maximum-Minimum) sowie geringe Interquartilsabstände (Differenz 75% Quartil – 25% Quartil) erwünscht. Die Idee der Einstufung in AS Gruppen beruht darauf, dass sich die CYP2D6 Aktivitäten zwischen diesen Gruppen maßgeblich unterscheiden. Dies bedeutet für DEX Bestimmungen und für das MV, dass die Ergebnisse mit höherer Enzymaktivität (= höherer Genotyp-AS) im Betrag niedriger liegen sollten, da eine höhere CYP2D6 Aktivität zu schnellerem Abbau von DEX führt. Diese Unterschiede zwischen den AS-Gruppen sollten sich also in einer absteigenden Lage der Mediane von AS = 0 bis AS = 3 widerspiegeln. Ebenso wird für eine Voraussage von Genotyp-AS bzw. von zu erwartenden Phänotypen gemäß des AS Modells vorausgesetzt, dass sich die Gesamtstreuungen und Interquartilsabstände einzelner AS Gruppen nur gering oder möglichst gar nicht überlappen.

Nur so wäre eine zuverlässige Zuordnung von Phänotypisierungsdaten in die AS Gruppen bzw. ein Schluss von Genotyp-AS auf zu erwartende Phänotypen möglich. Die AS = 0 Gruppe ist hier mit eingeschlossen, da es in diesem Validierungsschritt nur zu überprüfen gilt, ob Zuordnungen von Phänotypisierungsdaten und somit Identifizierungen von Genotypen, auch PM, möglich sind.

Ein geeigneter Phänotypisierungsparameter sollte sich also durch folgende Kriterien auszeichnen:

- Mindestanzahl von $n \geq 35$ eingeflossener Daten
- niedrige Anzahl von Überlappungen ($n < 4$) der Interquartilsabstände (Differenz oberes Quartil – unteres Quartil)
- niedrige Anzahl von Überlappungen ($n < 5$) der Gesamtstreuung (Differenz Max-Min) der Daten
- absteigende Lage der Mediane

Die rechnerische Überprüfung der Güte eines Zusammenhangs AS und Phänotyp erfolgte durch den mittels einfaktorieller ANOVA berechneten Faktor r^2 , der den durch den Genotyp-AS erklärbaren Anteil an der Gesamtvarianz der Phänotypisierungsdaten darstellt. Die ANOVA berechnet zunächst die Summe der Abweichungsquadrate (Sum of Squares = SSQ) innerhalb und zwischen den AS-Gruppen und die Gesamtsumme der Abweichungsquadrate (SSQgesamt). Daraus resultierend wird der Faktor r^2 gemäß $SSQ_{\text{zwischen}}/SSQ_{\text{gesamt}}$ sowie die statistische Signifikanz (p) errechnet. Somit gilt hier ein möglichst hoher Faktor r^2 bei gleichzeitig guter statistischer Signifikanz als Gütekriterium.

Ein Parameter wurde daher nur dann als geeignet eingestuft, wenn galt:

- $r^2 > 0,50$ und $p < 0,0005$ bei $n \geq 35$

4.3.9.1 Zusammenhang zwischen AS und Plasma-Phänotypisierung mit und ohne Deglucuronidierung

Abgebildet sind im Folgenden die Boxplots für solche Phänotypisierungsparameter, die akzeptable graphische Zusammenhänge anhand oben genannter Kriterien zeigten. Zum Vergleich sind jeweils zwei Abnahmezeiten oder, wenn vorhanden, die Methoden mit und ohne Deglucuronidierung nebeneinander gestellt. Die entsprechenden Kenndaten der Boxplots sowie der ANOVA sind im Anhang in Tabelle 164-197 aufgeführt. Mit angegeben sind in den entsprechenden Abbildungsbeschreibungen der in der ANOVA errechnete Faktor r^2 und die statistische Signifikanz. Die Boxplots zu den verbleibenden

Parametern sind im Anhang in Abbildung 28-35 dargestellt.

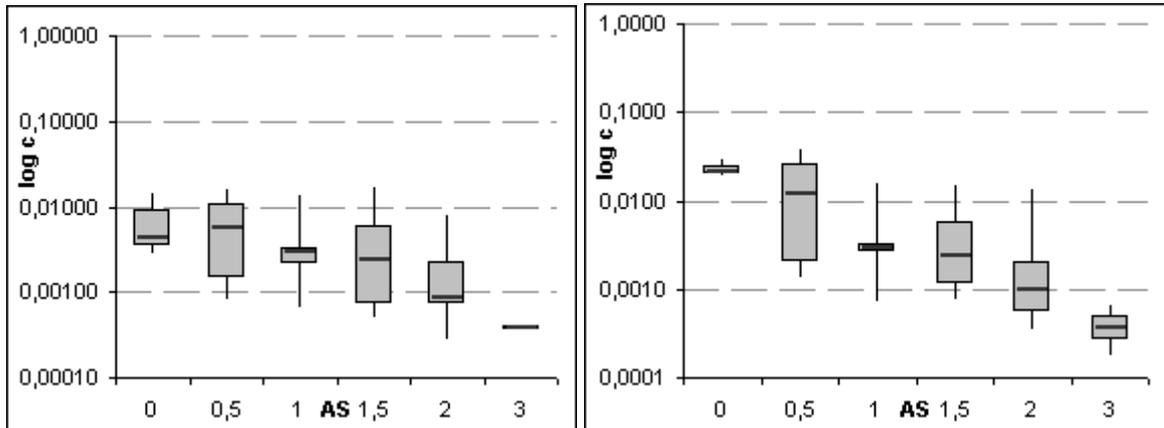


Abbildung 10. Zusammenhang zwischen AS und c DEX in Plasma ohne Deglucuronidierung: links 1h20 ($p = 0,197$; $r^2 = 0,115$) und rechts 2 h ($p = 0,000$; $r^2 = 0,499$)

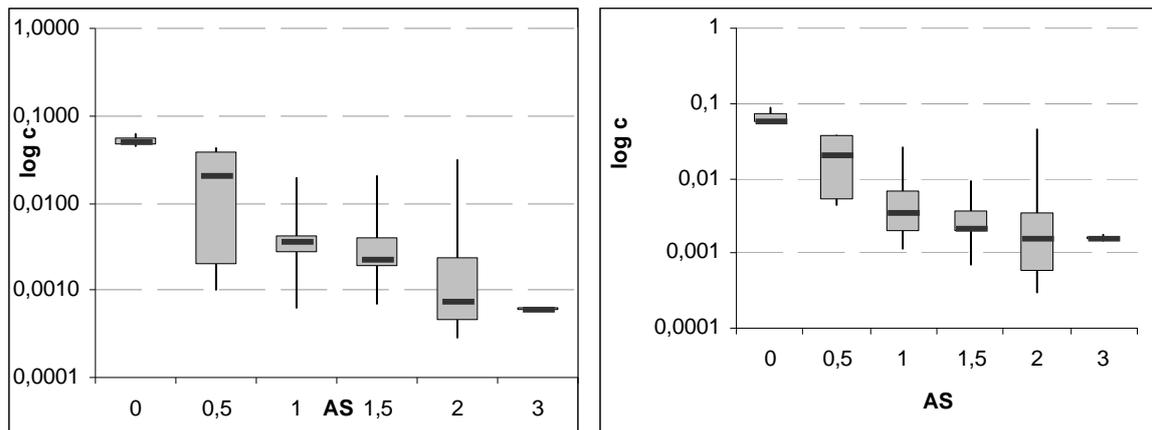


Abbildung 11. Zusammenhang zwischen AS und c DEX in Plasma 3h15 links ohne Deglucuronidierung ($p = 0,000$; $r^2 = 0,686$) und rechts mit Deglucuronidierung ($v = 0,000$; $r^2 = 0,736$)

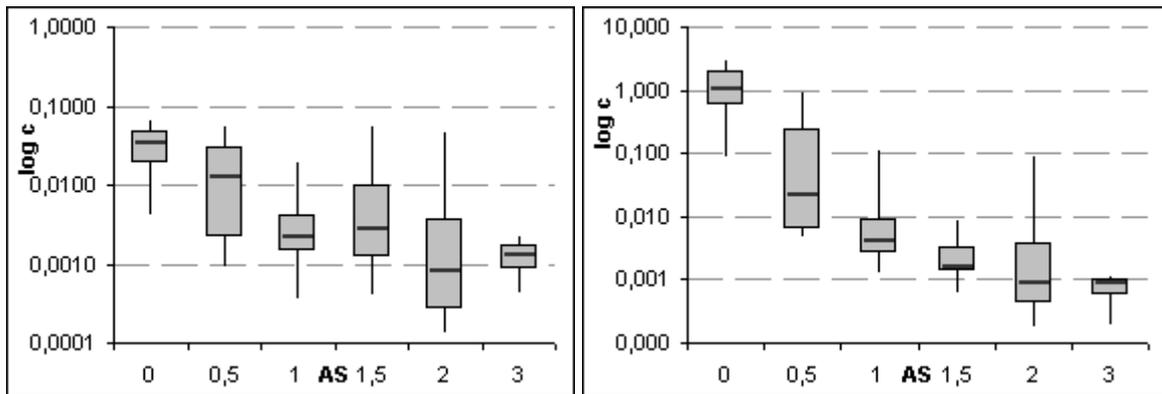


Abbildung 12. Zusammenhang zwischen AS und c DEX in Plasma 4h15 links ohne Deglucuronidierung ($p = 0,204$; $r^2 = 0,200$) und rechts mit Deglucuronidierung ($p = 0,057$; $r^2 = 0,282$)

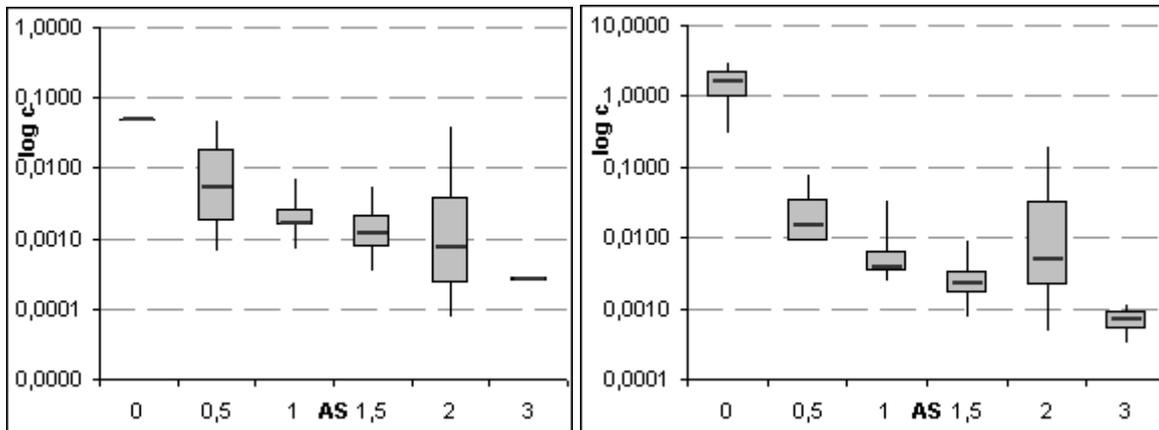


Abbildung 13. Zusammenhang zwischen AS und c DEX in Plasma 6 h links ohne Deglucuronidierung ($p = 0,000$; $r^2 = 0,602$) und rechts mit Deglucuronidierung ($p = 0,000$; $r^2 = 0,576$)

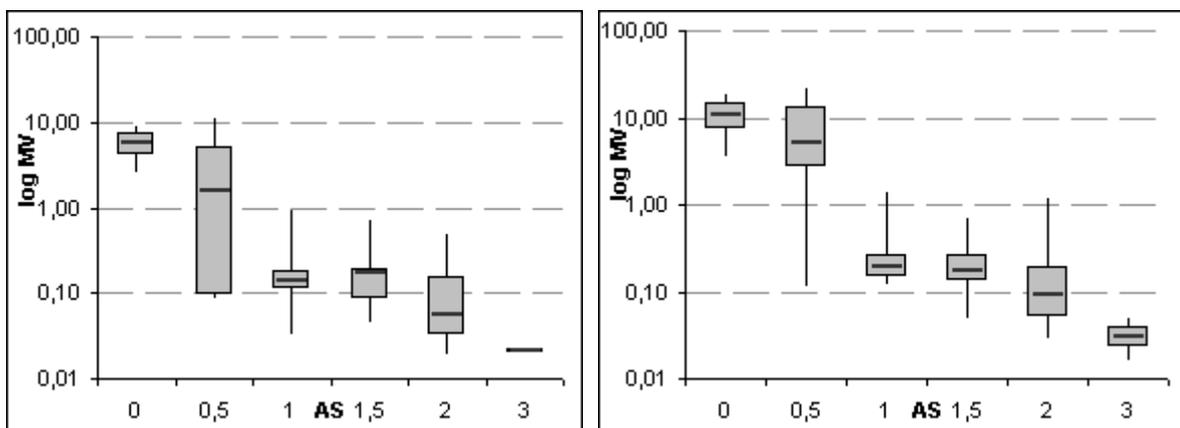


Abbildung 14. Zusammenhang zwischen AS und MV DEX/DOR in Plasma ohne Deglucuronidierung: links 1h20 ($p = 0,000$; $r^2 = 0,480$) und rechts 2 h ($p = 0,000$; $r^2 = 0,528$)

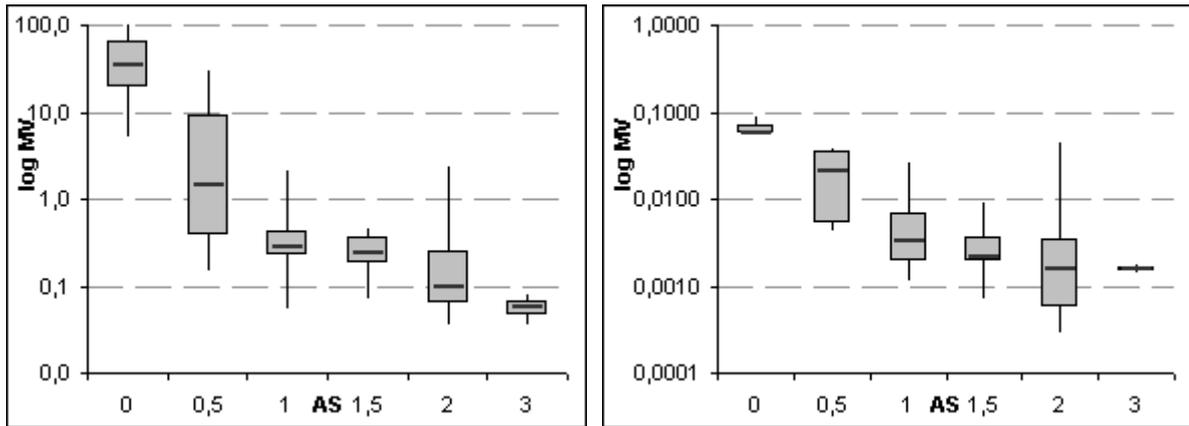


Abbildung 15. Zusammenhang zwischen AS und MV DEX/DOR in Plasma 3h15 links ohne Deglucuronidierung ($p = 0,000$; $r^2 = 0,532$) und rechts mit Deglucuronidierung ($p = 0,000$; $r^2 = 0,610$)

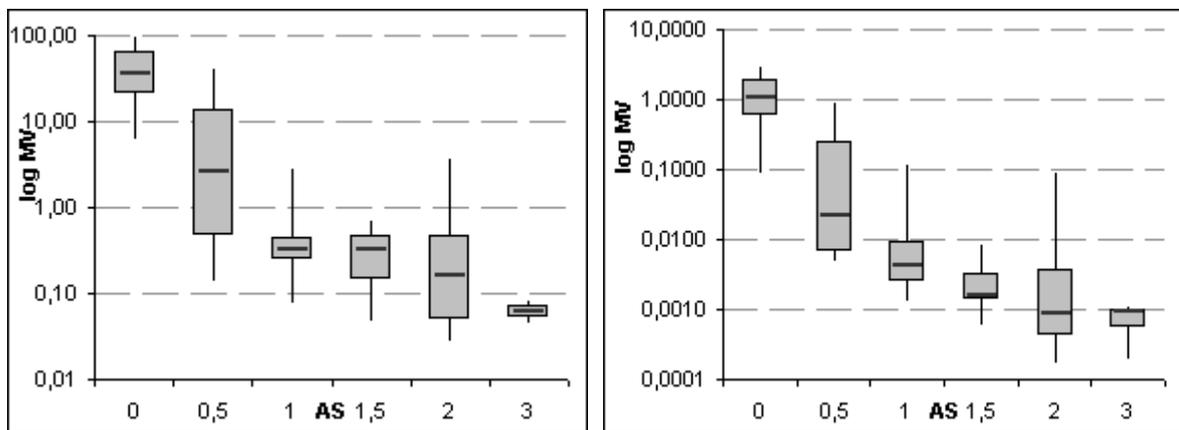


Abbildung 16. Zusammenhang zwischen AS und MV DE/DOR in Plasma 4h15 links ohne Deglucuronidierung ($p = 0,000$; $r^2 = 0,530$) und rechts mit Deglucuronidierung ($p = 0,000$; $r^2 = 0,518$)

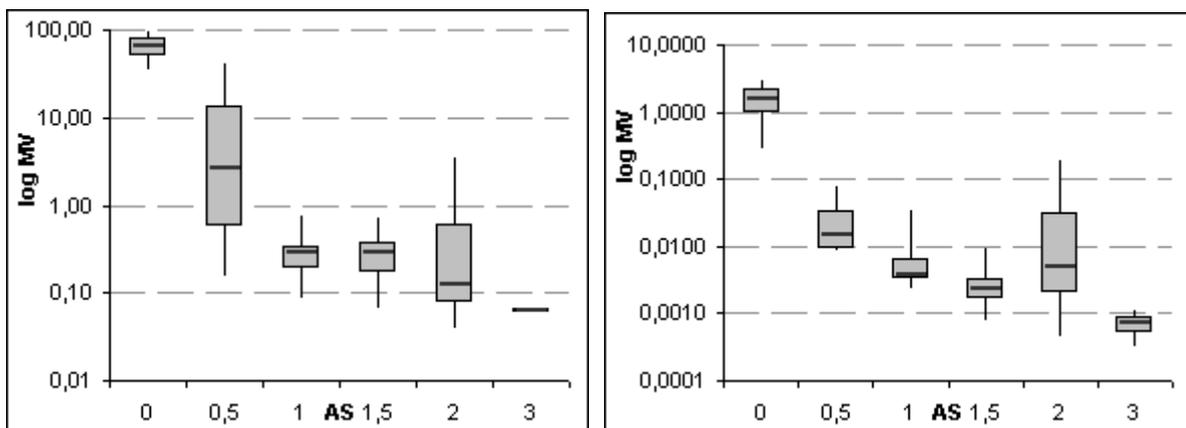


Abbildung 17. Zusammenhang zwischen AS und MV DEX/DOR in Plasma 6 h links ohne Deglucuronidierung ($p = 0,000$; $r^2 = 0,759$) und rechts mit Deglucuronidierung ($p = 0,000$; $r^2 = 0,576$)

4.3.9.2 Zusammenhang zwischen AS und Urin-Phänotypisierung mit und ohne Deglucuronidierung

Wie auch bei den Plasmaparametern sind im folgenden Abschnitt nur solche Boxplots dargestellt, die akzeptable graphische Zusammenhänge anhand der in 4.3.9 genannten Kriterien zeigen. Die 0-8 h, 0-12 h und 0-24 h Sammelintervalle mit Deglucuronidierung sind aufgrund ihrer Stellung als vielverwendete Phänotypisierungsparameter bzw. Vergleichsparameter ebenfalls dargestellt, auch wenn die graphischen Zusammenhänge bei diesen Sammelintervallen eher als schlecht zu bewerten sind. Es sind jeweils zum Vergleich beide Aufarbeitungsmethoden, mit und ohne Deglucuronidierung nebeneinander gestellt. Die entsprechenden Kenndaten der Boxplots sowie der ANOVA sind im Anhang in Tabelle 198 -233 aufgeführt. Auch hier sind in den Abbildungsbeschriftungen der r^2 Wert der ANOVA sowie die statistische Signifikanz angegeben.

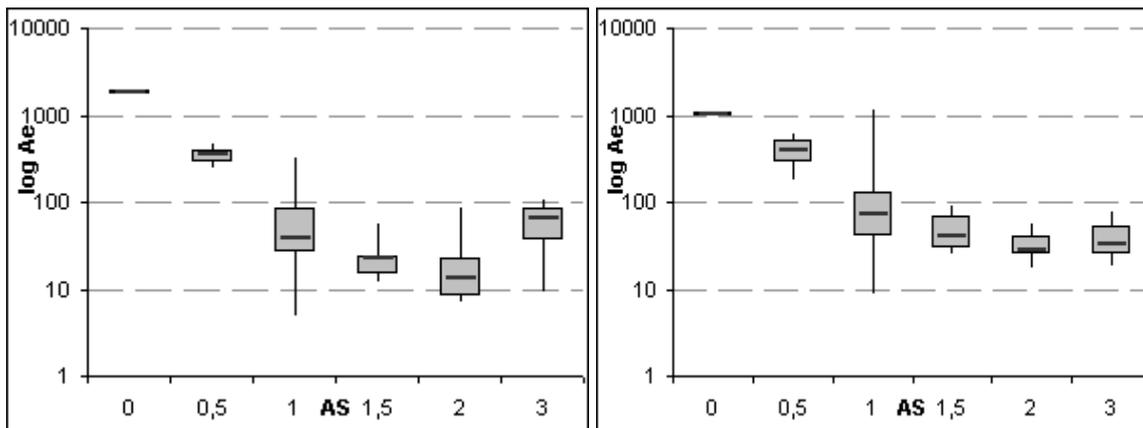


Abbildung 18. Zusammenhang zwischen AS und Ae DEX im 0-6 h Sammelintervall: links ohne Deglucuronidierung ($p = 0,011$; $r^2 = 0,535$) und rechts mit Deglucuronidierung ($p = 0,000$; $r^2 = 0,963$)

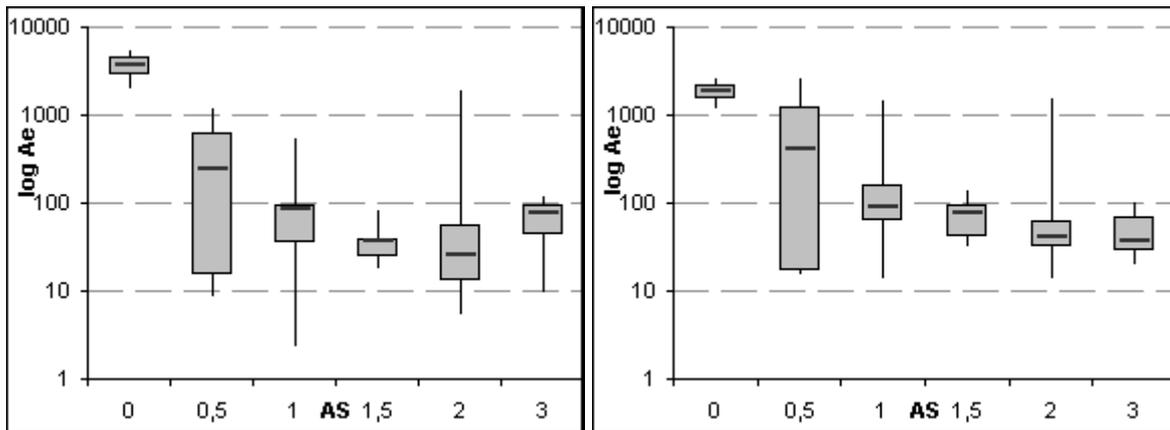


Abbildung 19. Zusammenhang zwischen AS und Ae DEX im 0-12 h Sammelintervall: links ohne Deglucuronidierung ($p = 0,000$; $r^2 = 0,963$) und rechts mit Deglucuronidierung ($p = 0,000$; $r^2 = 0,715$)

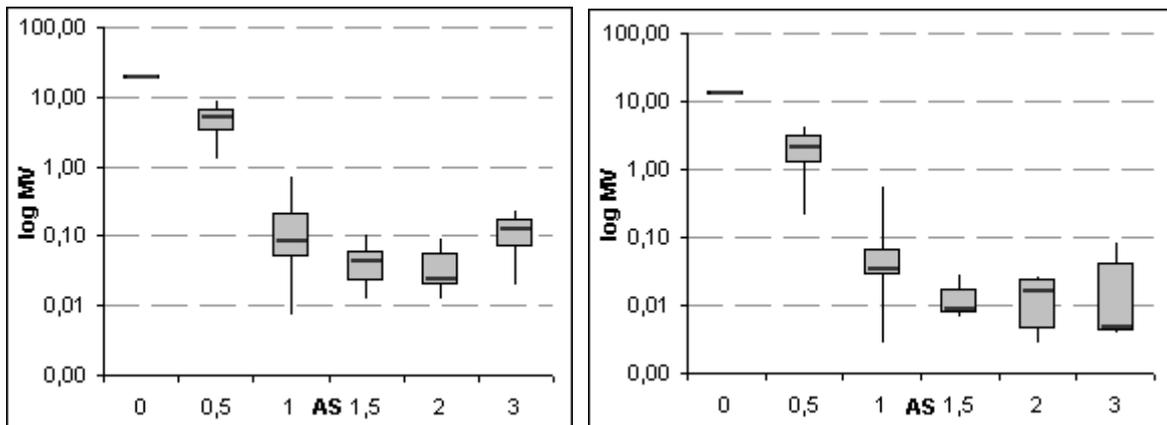


Abbildung 20. Zusammenhang zwischen AS und MV DEX/DOR im 0-6 h Sammelintervall: links ohne Deglucuronidierung ($p = 0,000$; $r^2 = 0,935$) und rechts mit Deglucuronidierung ($p = 0,002$; $r^2 = 0,449$)

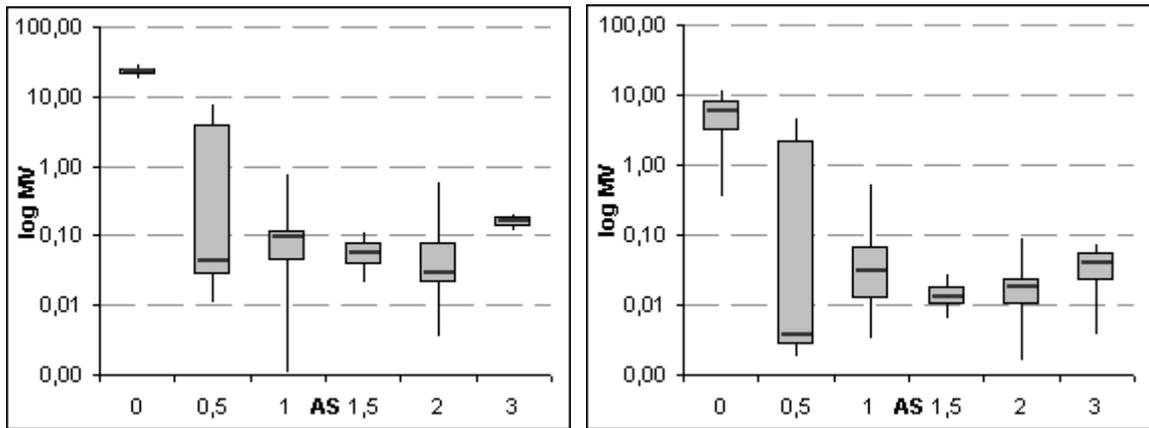


Abbildung 21. Zusammenhang zwischen AS und MV DEX/DOR im 0-8 h Sammelintervall: links ohne Deglucuronidierung ($p = 0,000$; $r^2 = 0,913$) und rechts mit Deglucuronidierung ($p = 0,000$; $r^2 = 0,607$)

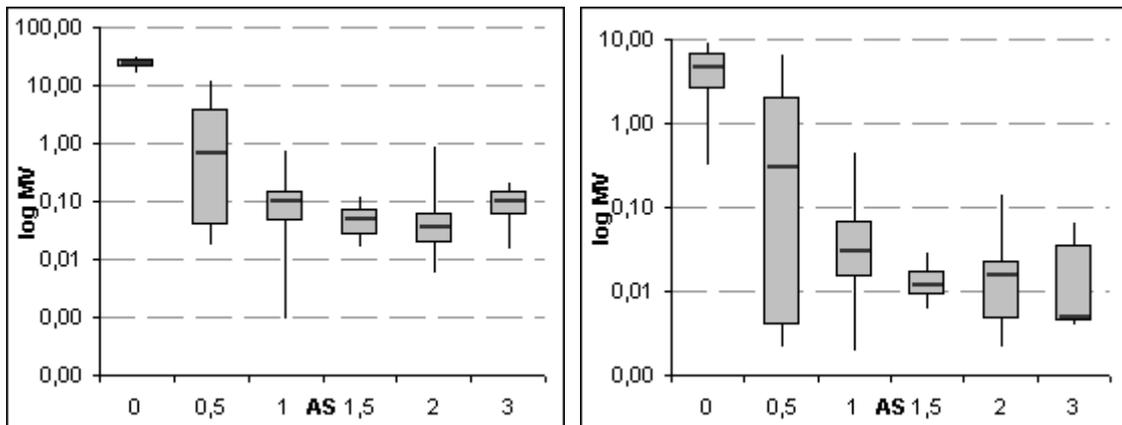


Abbildung 22. Zusammenhang zwischen AS und MV DEX/DOR im 0-12 h Sammelintervall: links ohne Deglucuronidierung ($p = 0,000$; $r^2 = 0,834$) und rechts mit Deglucuronidierung ($p = 0,001$; $r^2 = 0,403$)

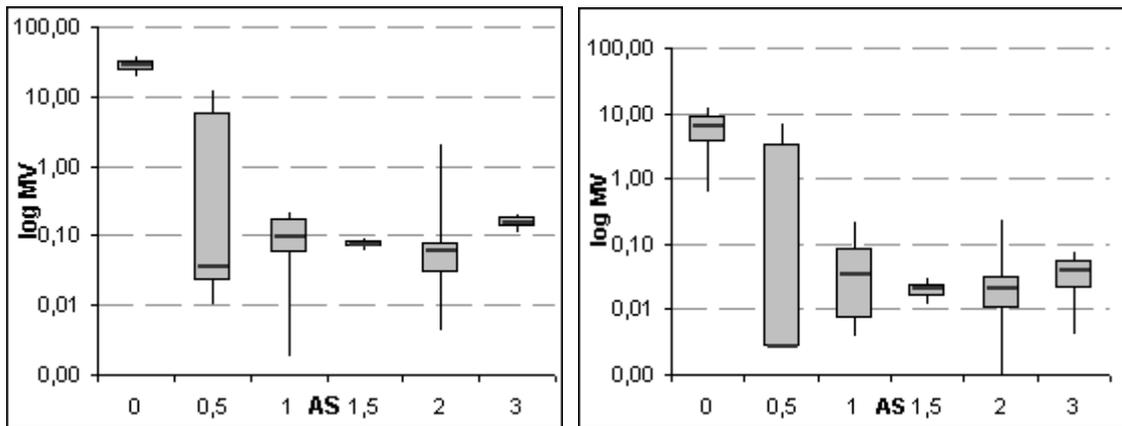


Abbildung 23. Zusammenhang zwischen AS und MV DEX/DOR im 0-24 h Sammelintervall: links ohne Deglucuronidierung ($p = 0,000$; $r^2 = 0,851$) und rechts mit Deglucuronidierung ($p = 0,000$; $r^2 = 0,648$)

4.3.10 Zusätzliche Validierung ausgewählter Parameter

Aufgrund der bis hierher erkennbaren Tendenzen der Auswertung wurden vier viel versprechende Phänotypisierungsparameter ausgewählt, für die weitere Auswertungen vorgenommen wurden. Dies waren im Einzelnen:

Plasma MV DEX/DOR 2 h und 3h15 ohne Deglucuronidierung

- Plasma DEX-Einzelmessung 3h15 ohne Deglucuronidierung
- Ausgeschiedene Menge (Ae) DEX in Urin 0-12 h ohne Deglucuronidierung

Für diese vier Parameter sowie für die in der Literatur meistverwendeten Vergleichsparameter des 0-8 h und 0-12 h Urin MV mit Deglucuronidierung erfolgten weitere Auswertungen der Genotyp-AS/Phänotyp Zusammenhänge bzw. der CV inter und CV intra Berechnungen, wie nun in den folgenden Abschnitten erläutert wird.

4.3.10.1 Überprüfung eines linearen Zusammenhangs zwischen Genotyp-AS und Phänotyp

Nach dem in Abschnitt 3.7.2.3 beschriebenen Verfahren wurde ein möglicher linearer Zusammenhang zwischen Genotyp-AS und logarithmierten Phänotypisierungsdaten mittels linearer Regression überprüft. Hierbei galt es zu ermitteln, ob die lineare Anordnung der Genotyp-AS Einteilung (AS: 0; 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3) der realen Verteilung der Phänotypisierungsdaten entspricht. Dies ist entsprechend der Idee der Genotyp-AS-Gruppen zu erwarten und somit gilt ein guter linearer Zusammenhang hier als wünschenswert. Die Gruppe AS = 0 wurde jedoch aus der Regression ausgeschlossen, da

sich die PM Daten so sehr von den anderen Phänotypisierungsergebnissen abheben, dass sie einen möglichen linearen Zusammenhang zu stark verzerren würden. Diese starken Unterschiede zwischen PM und anderen Genotypen sind dadurch begründet, dass bei PM keinerlei CYP2D6 Aktivität vorhanden ist, so dass es bei diesen Personen nicht möglich ist, ein reelles MV DEX/DOR zu bestimmen. Auch die Abnahme der DEX Konzentration, wie sie in den Einzelbestimmungen DEX gemessen wird, ist bei diesen Personen nicht als CYP2D6 Maß sondern als Maß für andere Metabolisierungsvorgänge zu verstehen. Es würde daher keinen Sinn ergeben, die PM-Daten in die lineare Regression der Genotyp/Phänotyp Relationen einzubeziehen. Die Gewichtung der Daten gemäß ihrer Anzahl erfolgte, um Verzerrungen aufgrund von Datenhäufigkeiten zu eliminieren. Gütekriterien dieser Auswertung waren die prozentualen Anteile derer Daten, die innerhalb der nach linearer Regression zu erwartenden Klassenbreiten der jeweiligen AS Gruppe lagen, bzw. die prozentualen Anteile, die innerhalb der beiden benachbarten Klassen lagen, sowie der berechnete Regressionskoeffizient und die statistische Signifikanz. Es ergaben sich die in Tabelle 64 aufgeführten Kenndaten. Die folgenden Abbildungen stellen als Beispiele die lineare Regression für das MV DEX/DOR in 3h15 Plasma ohne Deglucuronidierung als viel versprechenden Parameter sowie das MV in 0-12 h Urin mit Deglucuronidierung als vielverwendeten Phänotypisierungsparameter dar. Mit angegeben sind in den Abbildungen die entsprechenden Geradengleichungen, nach denen die zu erwartenden log MV Daten und daraus resultierend die Klassenbreiten für jede AS-Gruppe berechnet wurden.

Tabelle 64. Ergebnisse der linearen Regression Genotyp-AS/Phänotyp

Parameter	Regressionskoeffizient r^2	Signifikanz p	Anteil Daten innerhalb Klassenbreite [%]	Anteil Daten innerhalb benachbarter Klassenbreiten [%]
2 h MV Plasma ohne Degluc.	0,349	0,170	28,6	31,6
3h15 MV Plasma ohne Degluc.	0,435	0,226	34,9	44,2
3h15 DEX Plasma ohne Degluc.	0,379	0,269	28,6	40,5
8 h Urin MV mit Degluc.	0,0251	0,801	3,42	3,42
12 h Urin MV mit Degluc.	0,0940	0,617	12,8	7,69

Parameter	Regressionskoeffizient r^2	Signifikanz p	Anteil Daten innerhalb Klassenbreite [%]	Anteil Daten innerhalb benachbarter Klassenbreiten [%]
Ae DEX in 12 h Urin ohne Degluc.	0,0270	0,788	2,54	12,5

Hier ist deutlich, dass für Plasma Phänotypisierungen wesentlich höhere prozentuale Anteile der Daten innerhalb der ermittelten Klassenbreiten oder innerhalb der beiden benachbarten Klassen liegen als bei den Phänotypisierungen mittels Messungen in Urin. Ebenso liegen in Plasma die Regressionskoeffizienten deutlich höher, wenn auch in keinem Fall statistische Signifikanz erreicht wurde.

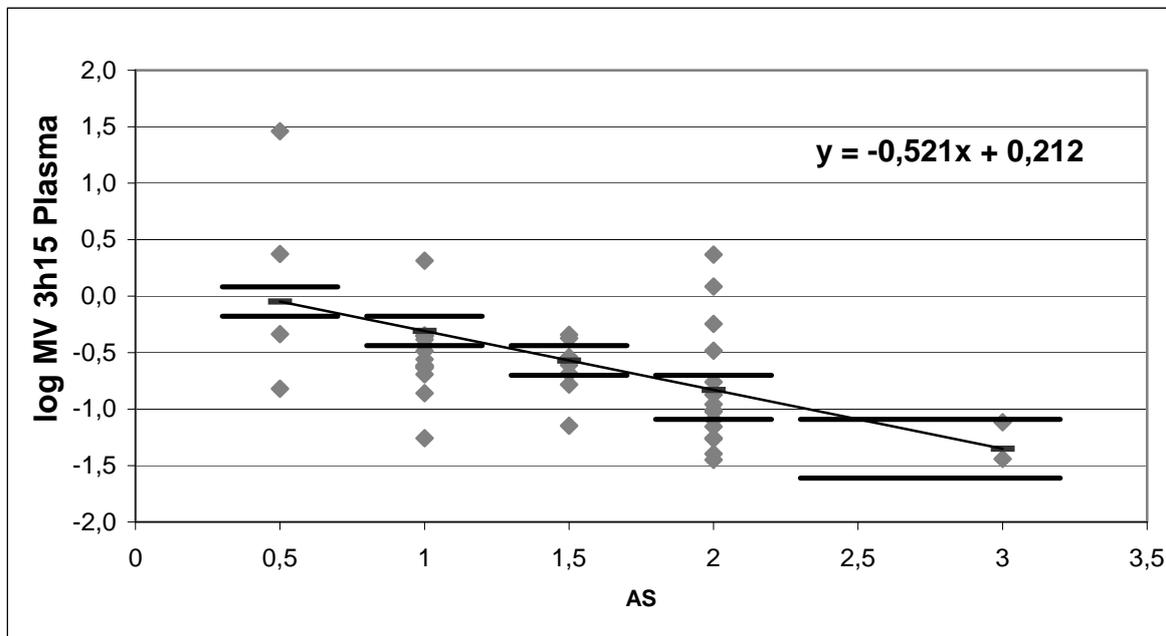


Abbildung 24. Lineare Regression der logarithmierten 3h15 Plasma MV Daten gegen die Genotyp-AS-Gruppen ($r^2 = 0,435$; $p = 0,226$)

Waagerechte Linien: obere und untere Begrenzungen der Klassen in denen die log MV Daten gemäß linearer Regression liegen sollten; waagerechte Markierungen auf Regressionsgerade: zu erwartendes log MV entsprechend der Geradengleichung

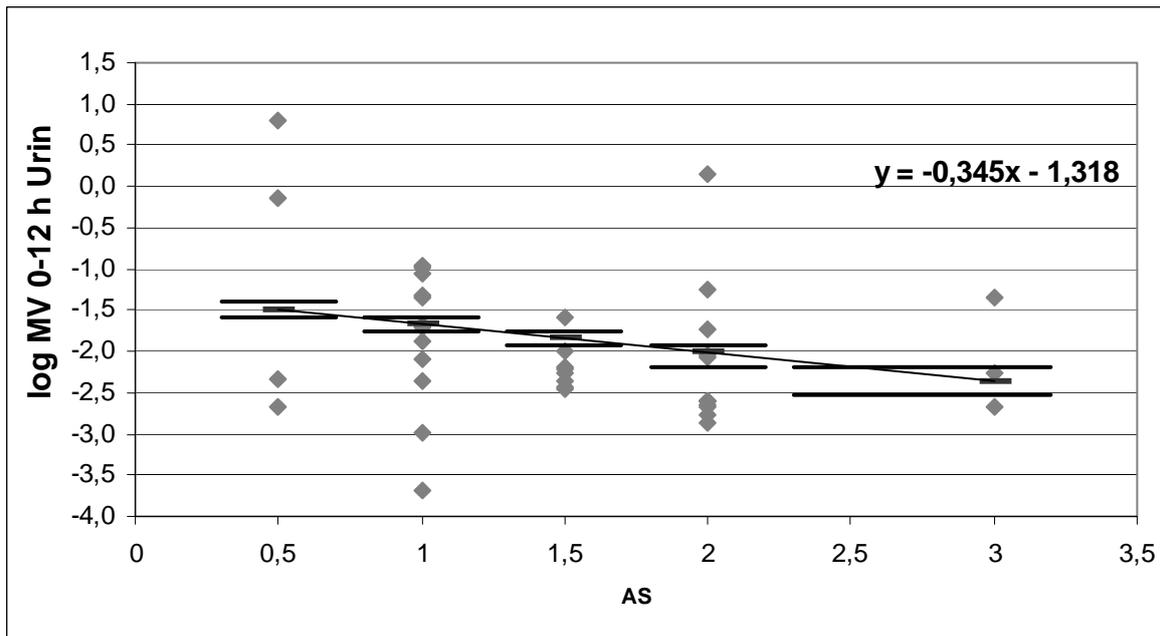


Abbildung 25. Lineare Regression der logarithmierten 0-12 h Urin MV Daten gegen die Genotyp-AS-Gruppen ($r^2 = 0,094$; $p = 0,671$)

Waagerechte Linien: obere und untere Begrenzungen der Klassen in denen die log MV Daten gemäß linearer Regression liegen sollten; waagerechte Markierungen auf Regressionsgerade: zu erwartendes log MV entsprechend der Geradengleichung

4.3.10.2 Ermittlung der inter- und intraindividuellen Variationskoeffizienten innerhalb der Genotyp-AS-Gruppen für ausgewählte Parameter

Für die oben genannten sechs Parameter wurde zur näheren Konkretisierung des inter- und intraindividuellen Variationskoeffizienten eine Einteilung der Phänotypisierungsdaten entsprechend der Genotyp-AS-Gruppen getroffen, und für alle AS-Gruppen, in denen $n > 6$ Daten verfügbar waren, eine separate Berechnung für CV inter und CV intra zwischen Referenz- und Testdurchgang durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 65 zusammengefasst. Auch hier gilt ein niedriger CV intra ($< 35\%$) als wünschenswert. Im Gegensatz zu den nicht nach AS-Gruppen durchgeführten CV Auswertungen gilt in dieser Berechnung auch ein niedriger CV inter ($< 100\%$) als wünschenswert, da es durch die Separierung in die Gruppen auch zu einer niedrigen interindividuellen Schwankung kommen sollte und daher dieser CV auch die Güte eines Phänotypisierungsmaße mitbestimmt. Der Quotient beider Koeffizienten fällt daher bei dieser Auswertung nicht weiter ins Gewicht.

Tabelle 65. Ergebnisse der Berechnung von CV inter und CV intra getrennt nach Genotyp-AS-Gruppen

Parameter	Plasma DEX 3h15 ohne Degluc.			Plasma MV 2 h ohne Degluc.			Plasma MV 3h15 ohne Degluc.		
	1	1,5	2	1	1,5	2	1	1,5	2
Genotyp-AS	1	1,5	2	1	1,5	2	1	1,5	2
CV inter [%]	73,9	109	130	43,2	78,3	91,0	84,2	57,5	188
CV intra [%]	45,9	25,0	109	58,3	104	35,3	39,6	13,7	33,0
CV inter/CV intra	1,61	4,38	1,20	0,74	0,755	2,58	2,13	4,19	5,69
N	13	7	13	12	7	10	13	7	15

Parameter	Urin Ae DEX 0-12 h ohne Degluc.			Urin MV 0-8 h mit Degluc.			Urin MV 0-12 h mit Degluc.		
	1	1,5	2	1	1,5	2	1	1,5	2
Genotyp-AS	1	1,5	2	1	1,5	2	1	1,5	2
CV inter [%]	105	-	305	158	-	67,2	165	204	130
CV intra [%]	96,9	-	96,7	54,2	-	294	176	259	393
CV inter/CV intra	1,08	-	3,16	2,92	-	0,228	0,935	0,789	0,332
N	15	6	12	14	4	11	12	8	12

Fett markiert: niedriger CV intra (< 35%); niedriger CV inter (< 100%)

Generell liefern auch hier die Plasmatdaten bessere Ergebnisse der CV intra und –inter Berechnungen. Die besten Ergebnisse sind jeweils fett markiert.

4.3.11 Einfluss des Urin pH auf die Phänotypisierung mittels Urindaten

Für die Studien A-D wurde für jedes Urinsammelintervall wie in Abschnitt 3.7.2.3.1 beschrieben zunächst die $AUC_{t_{first}-t_{last}}$ und daraufhin die Clearance im entsprechenden Sammelintervall berechnet.

In Studie B konnte für die Sammelintervalle 4-8 h und 8-12 h keine AUC berechnet werden, da der Zeitpunkt 8 h nicht als Plasmaprobe vorlag. In Tabelle 234 – 236 des Anhangs finden sich alle errechneten Werte sowie die zugehörigen Urin-pH Werte.

4.3.11.1 Zusammenhang zwischen renaler Clearance und Urin-pH

Zunächst wurden für jedes Urinsammelintervall die errechneten Clearance Werte, sowie das MV aus beiden Clearance Werten (CI DEX/CI DOR) gegen den pH aufgetragen und jeweils eine lineare, eine exponentielle und eine logarithmische Regression durchgeführt. Diese Regression wurde daraufhin auch auf die gepoolten Daten aller Sammelintervalle angewandt. Die erhaltenen Regressionskoeffizienten erscheinen zunächst recht niedrig, man sollte hierbei aber die hohe Anzahl der eingeflossenen Daten (> 300) in Betracht ziehen. So

erhielt man statistische Signifikanz ($p < 0,001$ bzw. $p = 0,002$) in der Überprüfung der Güte des Zusammenhangs zwischen Urin pH und Clearance.

Es ließ sich insgesamt ein Abfall der Clearance beider Substanzen mit steigendem pH beobachten, jedoch war dieser bei DEX stärker ausgeprägt. Dieser Abfall zeigte sich deutlicher in Sammelintervallen, in denen der pH weniger gestreut war und so insgesamt betrachtet näher am Bereich des pKs DEX (8,3) lag. Abbildung 26 zeigt die lineare Regression der Gesamtdaten. In Tabelle 66 bis 68 sind die erhaltenen Regressionskoeffizienten für die Einzelmessungen und MV Bestimmungen für alle Sammelintervalle und die Gesamtdaten zusammenfassend dargestellt.

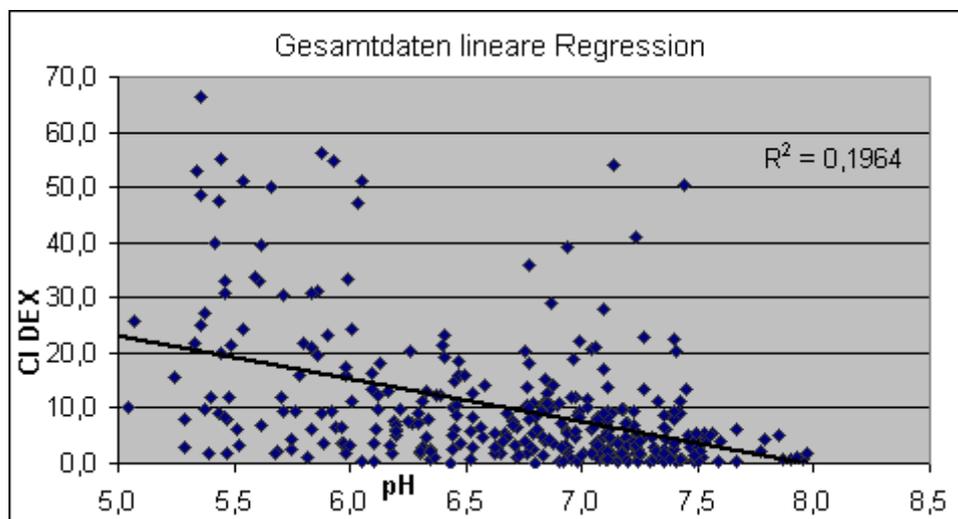


Abbildung 26. Zusammenhang der DEX-Clearance mit dem Urin-pH: Gesamtdaten

Tabelle 66. Regressionskoeffizienten: Abhängigkeit der DOR-Clearance vom Urin-pH

Sammelintervall	lineare Regression R	exponentielle Regression R	logarithmische Regression R
0-2 h	0,329	0,157	0,330
0-4 h	0,325	0,420	0,317
0-6 h	0,375	0,361	0,374
2-4 h	0,499	0,157	0,330
4-6 h	0,117	0,189	0,103
6-8 h	0,257	0,296	0,261
8-12 h	0,062	0,240	0,060
6-12 h	0,014	0,104	0,002
12-16 h	0,041	0,032	0,042
16-24 h	0,026	0,020	0,042
Gesamtdaten	0,237 ($p < 0,001$)	0,165	0,235

Tabelle 67. Regressionskoeffizienten: Abhängigkeit der DEX-Clearance vom Urin-pH

Sammelintervall	exponentielle Regression		
	lineare Regression R	R	logarithmische Regression R
0-2 h	0,349	0,397	0,354
0-4 h	0,738	0,751	0,736
0-6 h	0,667	0,712	0,669
2-4 h	0,600	0,654	0,607
4-6 h	0,440	0,492	0,432
6-8 h	0,663	0,575	0,681
8-12 h	0,498	0,592	0,519
6-12 h	0,482	0,215	0,492
12-16 h	0,354	0,313	0,361
16-24 h	0,541	0,614	0,556
Gesamtdaten	0,443 (p < 0,001)	0,421	0,449

Tabelle 68. Regressionskoeffizienten: Abhängigkeit des MV DEX-Clearance/DOR-Clearance vom Urin-pH

Sammelintervall	lineare Regression R	exponentielle Regression R	logarithmische Regression
			R
0-2 h	0,183	0,334	0,174
0-4 h	0,513	0,475	0,516
0-6 h	0,506	0,587	0,501
2-4 h	0,070	0,411	0,064
4-6 h	0,373	0,456	0,388
6-8 h	0,433	0,537	0,442
8-12 h	0,312	0,400	0,307
6-12 h	0,567	0,590	0,574
12-16 h	0,416	0,409	0,421
16-24 h	0,364	0,526	0,379
Gesamtdaten	0,168 (p = 0,002)	0,240	0,169

4.3.11.2 Zusammenhang zwischen inversem MV DEX/DOR und Urin-pH

Nach entsprechenden Vorarbeiten [44, 81] wurde ein Zusammenhang zwischen dem inversen MV (1/MV) DEX/DOR und dem Urin-pH anhand einer Gegenüberstellung der Daten mittels linearer, exponentieller und logarithmischer Regression überprüft. Abbildung 27 zeigt den linearen Zusammenhang der Gesamtdaten mit dem Urin-pH.

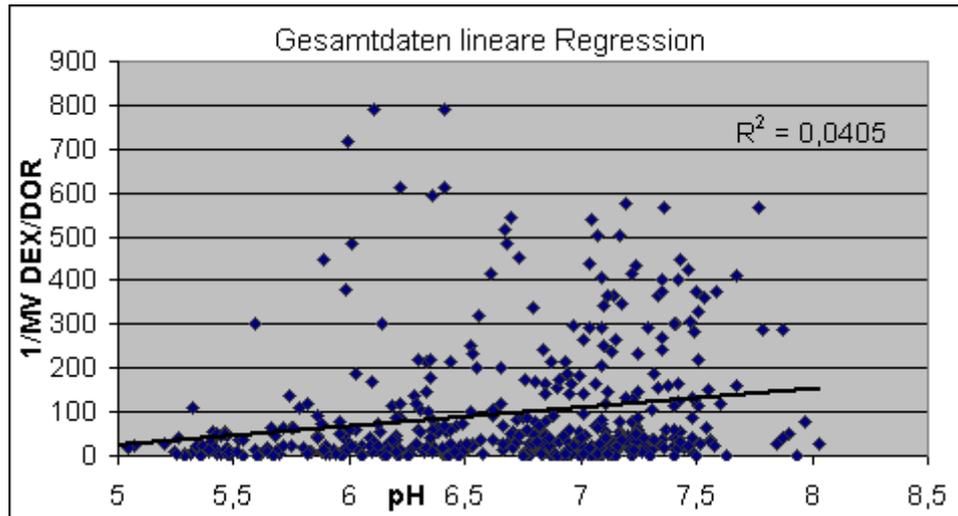


Abbildung 27. Zusammenhang inverses MV DEX/DOR mit Urin-pH: Gesamtdaten

Tabelle 69. Regressionskoeffizienten: Abhängigkeit des inversen MV DEX /DOR vom Urin-pH

Sammelintervall	lineare Regression R	exponentielle Regression R	logarithmische Regression R
0-2 h	0,234	0,344	0,234
0-4 h	0,466	0,391	0,466
0-6 h	0,435	0,399	0,435
2-4 h	0,401	0,370	0,401
4-6 h	0,290	0,308	0,290
6-8 h	0,184	0,213	0,184
8-12 h	0,227	0,010	0,227
6-12 h	0,495	0,306	0,495
12-16 h	0,584	0,591	0,584
16-24 h	0,330	0,308	0,330
Gesamtdaten	0,201 (p<0,001)	0,187	0,201

4.3.12 Ergebnisse des Punkte- Scoringsystems der Validierungskriterien

Die Ergebnisse der zusammenfassenden Auswertung aller Validierungskriterien mittels des Punkte-Scoringsystems sind abschließend in Tabelle 72-76 am Ende des Diskussionsteils aufgeführt.

5 Diskussion

Das Hauptziel dieser Arbeit war eine systematische Evaluierung aller für die CYP2D6 Phänotypisierung mit DEX in Frage kommender Phänotypisierungsparameter aus diversen Blutabnahmen und Urinsammelintervallen, sowie die Etablierung eines sensitiven, robusten und selektiven Analysenverfahrens mittels LC-MS/MS Analytik.

Die sicherste Methode der CYP2D6 Phänotypisierung ist durch die Bestimmung der Partialclearance (Cl_{met}) von DEX zu DOR gegeben, da dieser Metabolisierungsschritt allein CYP2D6 vermittelt abläuft. Hierfür müssen jedoch auch *in-vitro*-Daten zum Anteil des CYP2D6 am gesamten Abbau von DEX gewürdigt werden, da DEX auch über CYP3A4 zu 3-Methoxymorphinan und dieses CYP2D6 vermittelt weiter zu 3-Hydroxymorphinan abgebaut wird. Ebenso wird DOR weiter über CYP3A4 zu 3-Hydroxymorphinan verstoffwechselt (Abbildung 2). Somit müssen die jeweiligen Anteile aller Metabolite bei der Berechnung der Partialclearance mit berücksichtigt werden. Zudem muss die gesamte AUC von DEX sowie die gesamte ausgeschiedene Menge DOR in Urin ermittelt werden, was einen hohen Aufwand für Proband und medizinisches Personal bedeutet. Bestimmungen der AUC von DEX und DOR bieten ebenfalls eine sehr zuverlässige Phänotypisierungsmethode, jedoch stoßen diese Verfahren bei UM und auch bei EM an ihre Grenzen, da hier der DEX Abbau teilweise so schnell verläuft, dass keine Eliminationskonstante und somit keine zuverlässige AUC berechnet werden kann. Einzelmessungen in Plasma, die in der Lage sind, PM zu detektieren und alle anderen Genotypen möglichst genau zu charakterisieren, böten somit die einfacher durchführbare Alternative. Urinsammlungen über längere Zeiträume (8 oder 12 h) mit folgender Bestimmung von DEX und der Gesamtmenge DOR, die durch Spaltung der im Phase-II-Metabolismus entstandenen Glucuronide des DOR detektiert werden kann, stellen das bislang am häufigsten eingesetzte Verfahren zur Phänotypisierung dar. Als CYP2D6 Aktivitäts-Index wird hier das metabolische Verhältnis (MV) DEX/DOR herangezogen.

In dieser Arbeit wurden 48 mögliche Phänotypisierungsparameter in Plasma und Urin systematisch bezüglich ihrer Eignung zur CYP2D6 Phänotypisierung evaluiert. Zunächst wurden hierfür insgesamt 84 Probanden und Patienten in fünf Cocktailphänotypisierungsstudien je zweimal mit 30 mg DEX-HBr phänotypisiert. Für die Quantifizierung von DEX und DOR wurde eine robuste, selektive LC-MS/MS-Messmethode entwickelt, und alle erhaltenen Studienproben wurden mittels dieser Methode

vermessen. Auch wurden alle Probanden/Patienten auf den CYP2D6 Genotyp hin untersucht und die Genotypen in ein neu entwickeltes activity-score System [28] eingeordnet.

Durch Konzentrationsbestimmungen in allen erhaltenen Plasmaproben wurde die AUC für DEX und DOR ermittelt, und es wurden neun Blutabnahmezeiten zwischen 1h20 und 14 h ausgewählt, um die Eignung von Einzelmessungen in diesen Proben für eine Phänotypisierung zu überprüfen. Zum Vergleich der Verfahren in beiden biologischen Matrices wurden fünf Urinsammelintervalle zwischen 2 h und 12 h in gleicher Weise wie die Plasmaparameter evaluiert. Für die Validierung der möglichen Parameter wurde zusätzlich zu bisherigen diesbezüglichen Studien auch die Möglichkeit berücksichtigt, anstelle des standardmäßig zur Phänotypisierung eingesetzten MV DEX/DOR Einzelkonzentrationen DEX für diesen Zweck heranzuziehen, was eine Vereinfachung des analytischen Verfahrens bedeuten würde. Um zu überprüfen, ob das zeit- und kostenaufwändige Verfahren der Glucuronid-Spaltung mittels Inkubation mit β -Glucuronidase zur zuverlässigen Phänotypisierung benötigt wird, oder ob die Messung der freien Menge DOR ebenso valide Ergebnisse für die MV-Bestimmung liefert, wurden alle Plasma- und Urinproben zunächst ohne Deglucuronidierung vermessen. Daraufhin wurden einzelne Plasmaproben sowie alle Urinproben einer Glucuronid-Spaltung unterzogen, erneut vermessen, und anschließend wurden beide Probenaufbereitungsverfahren bezüglich der Validität der Ergebnisse verglichen.

Die Evaluierung aller zu untersuchender Phänotypisierungsparameter erfolgte systematisch nach folgender Rangordnung der Kriterien:

- 1 Berechnung der inter- und intraindividuellen Variationskoeffizienten: Niedriger intraindividueller Variationskoeffizient bei wiederholten Tests sowie ein hoher Quotient CV inter/CV intra gefordert
- 2 Korrelationsanalyse: Hohe Anzahl an statistisch signifikanten ($p < 0,01$) Korrelationskoeffizienten (Pearson Korrelationskoeffizienten und Spearman Rangkorrelationskoeffizienten) bei Korrelation der Parameter mit den Vergleichsparametern AUC DEX bzw. AUC DEX/AUC DOR, mit der Cl_{met} und mit dem Urin MV DEX/DOR in 0-24 h Urin nach Deglucuronidierung
- 3 Überprüfung des graphischen Zusammenhangs Genotyp-AS/Phänotyp mittels Boxplots: Guter Zusammenhang des zu validierenden Phänotypisierungsparameters mit den Genotypisierungsdaten entsprechend der in Abschnitt 4.3.9 aufgeführten Kriterien

- 4 Varianzanalyse mittels einfaktorieller ANOVA: Der Genotyp-AS sollte einen möglichst hohen Anteil der Gesamtvarianz der Phänotypisierungsdaten erklären ($r^2 > 0,5$; $p < 0,0005$).
- 5 Parameter, die nach Prüfung der fünf vorhergehenden Kriterien viel versprechend validiert wurden, sollten folgende weitere Kriterien erfüllen:
 - Lineare Regression zwischen Genotyp-AS und Phänotyp: Hier ist die Höhe des Regressionskoeffizienten ausschlaggebend neben den prozentualen Anteilen der Daten, die innerhalb der nach 4.3.10.1 berechneten Klassenbreiten zu erwartender Phänotypisierungsdaten bzw. innerhalb der beiden benachbarten Klassen liegen. Diese Klassenbreiten werden mit Hilfe der Geradengleichung der linearen Regression berechnet. Sie sind breiter je nach Güte (r^2) des linearen Zusammenhanges.
 - Separate Berechnung der inter- und intraindividuellen Variationskoeffizienten für die einzelnen Genotyp-AS-Gruppen: Hier werden niedrige intraindividuelle Variationskoeffizienten innerhalb der Gruppen bei wiederholten Tests gefordert

Um die Ergebnisse der Auswertung final besser vergleichbar zu machen, wurden sie wie in Abschnitt 3.8 erläutert in ein Punkte-Scoringssystem umgerechnet, welches die Rangfolge der Validierungskriterien widerspiegelt. Die Rangfolge wurde so festgelegt, da ein niedriger Variationskoeffizient das einzige unabhängige Maß für die Parameter darstellt. Der Quotient CV inter/CV intra wiederum dient nur der Überprüfung, ob ein hoher CV intra sich relativieren lässt aufgrund dessen, dass er hauptsächlich aus einer weiten Datenspreizung resultiert. Der Quotient gilt jedoch als untergeordnetes Kriterium, da er zum einen eine abhängige Größe darstellt, zum Anderen kann auch für Parameter mit hoher interindividueller Datenspreizung durchaus ebenso ein niedriger CV intra gefordert werden, da die Datenspreizung nicht unbedingt ursächlich ist für die Höhe des CV intra. Alle weiteren Kriterien sind abhängig von zusätzlichen Messungen bzw. von einer Genotypisierung und sind daher in der Rangfolge niedriger angeordnet. So sind alle Kriterien, denen die Bestimmung des Genotyp-AS zugrunde liegt, unter der Korrelationsanalyse angeordnet, da sich durch die Vielzahl zu genotypisierender Allele und durch das Auftreten noch nicht identifizierter Allele hier mögliche Fehlerquellen ergeben.

Dies gilt ebenso für die beiden zusätzlichen Validierungsschritte, bei denen ebenfalls der Genotyp AS die Grundlage der Auswertung bildet.

Nachteile der gewählten Auswertung sind die multiplen Berechnungen deskriptiver Statistiken, bei denen nicht immer einheitlich ausgewertet werden konnte. Beispiel hierfür sind unterschiedliche Signifikanzniveaus etwa bei der Auswertung der Korrelationsanalyse und bei der einfaktoriellen ANOVA. Es wurde jedoch für jede Berechnung der jeweils sinnvolle Ansatz gewählt, so dass die Ergebnisse die bestmögliche Aussagekraft erhielten. Auch werden nicht immer alle einzelnen Parameter diskutiert, sondern es werden Trends von Parametergruppen analysiert, wie etwa die Urinparameter mit und ohne Deglucuronidierung allgemein miteinander verglichen werden. Jedoch war es auch Ziel dieser Arbeit, solche Trends zu detektieren, wie etwa die Fragestellung, ob eine Deglucuronidierung von Urinproben der Messung ohne dieses Verfahren überlegen ist. Die Trends waren insgesamt eindeutig bewertbar, wurden aber auch sorgfältig auf eventuelle Ausnahmen überprüft, und Parameter, die einen Trend nicht bestätigten, werden gesondert hervorgehoben.

Es ergaben sich insgesamt niedrigere CV intra und bessere Korrelationen für die Phänotypisierungsparameter in Plasma und hier insbesondere für die Messungen ohne Deglucuronidierung. Die vielversprechendsten Blutabnahmezeiten lagen hierbei zwischen 2 h und 4h15, was sich durch die graphischen Zusammenhänge, durch die ANOVA und für ausgewählte Parameter auch durch die lineare Regression und die erweiterte Berechnung der Variationskoeffizienten getrennt nach AS Klassen bestätigte. Die DEX Einzelbestimmungen schnitten in der Validierung gegenüber den MV Messungen insgesamt etwas schlechter ab und sind generell sensibler gegenüber Schwankungen in der DEX Pharmakokinetik. Urin-Phänotypisierungsparameter, für die der Urin länger als 6 h gesammelt wurde, zeigten größtenteils akzeptable Korrelationen und Zusammenhänge Genotyp/Phänotyp, jedoch besteht hier der Nachteil eines hohen CV intra. Dieser ist teilweise begründet durch den mit Hilfe von Regressionsanalysen belegten Zusammenhang zwischen Clearance von DEX und DOR und dem Urin-pH, andererseits zeigen Urindaten auch durch andere Einflüsse, wie etwa pharmakokinetische Schwankungen, ohnehin breitere Streuungen der Gesamtdaten, insbesondere, wenn Urinquotienten wie das metabolische Verhältnis berechnet werden.

Nach ausführlicher Überprüfung aller Parameter anhand oben genannter Validierungsvorgaben kann das MV in 3h15 Plasma ohne Deglucuronidierung als am

besten geeigneter Phänotypisierungsparameter bezeichnet werden, wobei eine Einzelbestimmung DEX in der gleichen Probe eine mögliche Alternative ergab, welche jedoch gegenüber Unterschieden in der DEX Pharmakokinetik und gegenüber Fehlern beim Probenvorbereitungsverfahren empfindlicher ist.

5.1 Messmethode zur Quantifizierung von Detromethorphan und Dextrorphan in Plasma und Urin

Die entwickelte LC-MS/MS Methode zur simultanen Bestimmung von DEX und DOR in Plasma und Urin erwies sich als selektiv auch bei gleichzeitiger Verabreichung mehrerer Arzneistoffe in einem Phänotypisierungscocktail. Ebenso ergab die Methodvalidierung eine den internationalen Regularien entsprechend valide Methode, die mit einer Bestimmungsgrenze von 0,1 ng/mL als ausgesprochen sensitiv angesehen werden kann [143-146]. Ein weiterer Vorteil der Methode ist die Möglichkeit der simultanen Phänotypisierung von CYP3A4 durch die gleichzeitige Messung von Midazolam und einem geeigneten internen Standard in Plasmaproben.

Als Probenaufbereitungsverfahren konnte eine einfache und schnelle flüssig/flüssig Extraktion etabliert werden, die durch zweifache Extraktion die Matrixbelastung der Proben extrem niedrig hält. Somit und durch den Einsatz des *divert valves* konnte ein reibungsloser Langzeitbetrieb der Messmethode gewährleistet werden. Die Abwesenheit chromatographischer und massenspektrometrischer Interferenzen der Analyten und des internen Standards mit anderen endogenen sowie exogenen Substraten konnte sowohl durch die Methodvalidierung als auch im Routinebetrieb bei der Vermessung von mehr als 3000 Probanden- und Patientenproben nachgewiesen werden. Somit ist die Eignung der Methode auch für größere Studien und bei Gabe mehrerer Stoffe im Rahmen von Cocktailstudien belegt.

Die gewählten Messbereiche für Bestimmungen in Plasma und Urin, jeweils mit und ohne Deglucuronidierung, erwiesen sich als adäquat für die in den Proben vorherrschenden Analytenkonzentrationen. So mussten auch in Urin nach Deglucuronidierung nur wenige Proben aufgrund einer DOR Konzentration oberhalb des ULOQ verdünnt und erneut vermessen werden.

Bisher publizierten Methoden ist die hier beschriebene Methode durch die Validierung bei einer Anwendung in Cocktailstudien überlegen.

Die meisten publizierten Phänotypisierungsstudien mit DEX bedienen sich der

Konzentrationsbestimmungen in Urin in längeren Sammelintervallen nach 18stündiger Inkubation mit dem Enzym β -Glucuronidase, um die Konjugate des DOR zu spalten und so die Gesamtmenge des Metaboliten zu detektieren. Dieses langwierige und auch kostspielige Verfahren ist nötig, wenn höhere Quantifizierungsgrenzen eine Bestimmung in Plasma unmöglich machen bzw. wenn in Urin ohne Deglucuronidierung die DOR Konzentrationen zumeist unterhalb des LLOQ liegen. Durch das hier erreichte LLOQ werden Bestimmungen beider Analyten in Plasma über einen Zeitverlauf bis zu 14 h gut möglich, außerdem lässt sich eine Quantifizierung in Urin auch ohne vorherige Deglucuronidierung gewährleisten. Die Anwendung der LC-MS/MS-Technologie ermöglicht den Verzicht auf eine zeit- und arbeitsaufwändige Probenaufarbeitung und anders als bei schlechter extrahierbaren Analyten, reicht im Falle von DEX und DOR eine einfache flüssig/flüssig Extraktion bei guter Wiederfindung in Kombination mit einem chromatographischen Gradienten zur Probenaufreinigung aus.

Die genannten Vorzüge der Methode legen einen Einsatz für eine routinemäßige Phänotypisierung nahe.

5.2 Das geeignetste Maß zur Phänotypisierung von CYP2D6

Ein Testsubstrat zur Phänotypisierung arzneistoffmetabolisierender Enzyme sollte Kriterien wie eine gute Verfügbarkeit, gute Verträglichkeit und eine hohe in-vitro Spezifität des der Phänotypisierung zugrunde liegenden metabolischen Schrittes erfüllen. Abschnitt 1.3.2.4 erläutert abschließend, dass vom heutigen Stand der Wissenschaft und aus Gründen der Praktikabilität DEX als Goldstandard für die CYP2D6 Phänotypisierung angesehen werden kann, wobei Debrisoquin das am besten validierte Substrat darstellt mit dem Nachteil einer eingeschränkten Verfügbarkeit.

Bezüglich der Eignung verschiedener Urin- Plasma- oder Speichelparameter für eine CYP2D6 Phänotypisierung mit DEX wurden bereits zahlreiche, teils sehr unterschiedliche Empfehlungen publiziert. Meist wird in Literaturberichten das MV DEX/DOR des 0-8 h oder 0-12 h Urinsammelintervalls nach Deglucuronidierung als Phänotypisierungsparameter herangezogen. Andere Studien konstatieren eine gute Eignung von Einzelpunktdektionen in Plasma oder Speichel für diesen Zweck. Da jedoch das Urin MV DEX/DOR sensitiv gegenüber dem Parameter Urin-pH ist, und da kürzlich die Kapazität dieses Parameters, geringe Unterschiede in der katalytischen Enzymaktivität zu detektieren, in Frage gestellt wurde, benötigt es weiterer Untersuchungen bezüglich der

Eignung von Urin-Phänotypisierungen. Messungen in Plasma/Serum zeigten gute Korrelationen mit der AUC DEX/AUC DOR und stellen somit viel versprechende Parameter dar [136], jedoch müssten diese Korrelationen in größeren Studienkohorten überprüft werden und die Frage nach dem hierfür am besten geeigneten Blutaabnahmezeitpunkt ebenso an großen Kohorten bewiesen werden. DEX/DOR Bestimmungen in Speichel können als Alternative, beispielsweise bei nierenkranken Patienten angesehen werden, jedoch muss man ihre Eignung gegenüber Messungen in Plasma/Serumoder Urin als unterlegen betrachten [135].

Aufgrund der Vielzahl publizierter Aussagen bezüglich der Eignung verschiedenster untersuchter Parameter wird in Tabelle 70 der aktuelle Stand der Validierung für die CYP2D6 Phänotypisierung mit DEX aufgeführt:

Tabelle 70. Aktueller Stand der Validierung für die CYP2D6 Phänotypisierung mit Dextromethorphan

Untersuchter Parameter	Validierungskriterium nach Tabelle 4										
	7 (Korrel. CI _{met})	8 (Reproduzierbar?)	9 (Korrel. AUC DEX)	10 (Korrel. andere Parameter)	11 (reflektiert Genotyp?)	12 (Urin pH)	13 (Nierenfunktion)	14 (Invasiv?)	15 (Aufwand für Proband)	16 (technischer Aufwand)	17 (Fehleranfälligkeit)
URIN MV DEX/DOR 0-8 h* [77, 135,	+	+/-	+++	+	+	-	-	+	+	+	-
URIN MV DEX/DOR 0-24 h* [77, 128,	+	+/-	+/-	+	+	-	-	+	-	+	-
Urin MV DEX/DOR 0-8 h (ohne Degluc.) [134, 135]	?	?	+++	+	+	-	-	+	+	+	-
Urin MV DEX/DOR 0-2 h* [135]	+	?	-**	-	?	-	+	+	+	+	+
Urin MV DEX/DOR 0-4 h* [77, 135]	+	+/-	+++	+	+	-	+	+	+	+	+
Plasma MV DEX/DOR 3 h (mit Degluc.) [119]	?	?	?	-	+/-	+	+	-	+	-	+
Plasma MV DEX/DOR 3 od. 4 h [77, 135]	?	+	+	+/-	+/-	+	+	-	+	+	+
Speichel MV DEX/DOR 2/3/4/5 h [45, 77, 135, 140]	?	+/-	+++	+/-	+	+	+	-	-	-	+
Speichel MV DEX/DOR 6 h [77, 135]	?	+	+++	+	+	+	+	-	-	-	+

+ = erfüllt; - = nicht erfüllt; +/- = widersprüchliche Aussagen; ? = keine Daten in Literatur verfügbar; (+) = Korrelation mit dem Urin MV DEX/DOR 0-24 h; * = mit Deglucuronidierung; ** = Korrelation mit dem Quotienten AUC_{0-∞} DEX/ AUC_{0-∞}

CI_{met}: Partialclearance DEX/DOR; MV: metabolisches Verhältnis

Bisherige Studien zum Vergleich verschiedener Phänotypisierungsparameter bewegten sich zwar teilweise im Rahmen hoher Probandenzahlen (n = 101; n = 419) [48, 119], jedoch wurden meist nur zwei Phänotypisierungsparameter in unterschiedlichen biologischen Matrices verglichen [45, 119], bzw. die Eignung verschiedener Zeiten der Probengewinnung oder verschiedener Arten der Probenaufarbeitung [119, 128, 134, 165]

überprüft. Auch fehlte es bislang an klaren Validierungskriterien, anhand derer sich die Parameter eindeutig bewerten lassen. So werden nun im Folgenden die Ergebnisse der hier zugrunde liegenden systematischen Evaluierung aller eingeschlossenen Plasma- und Urinparameter entsprechend der Rangfolge der in Abschnitt 5 genannten Validierungskriterien erläutert.

Eine niedrige intraindividuelle Variabilität (CV intra) und somit gute Reproduzierbarkeit eines Phänotypisierungsverfahrens ist ein ausschlaggebendes Kriterium für dessen Eignung, da sie maßgebend ist für die Anzahl von Studienteilnehmern, die benötigt werden, um statistisch signifikant Einflüsse auf CYP2D6 fassbar zu machen. Die Anzahl von Teilnehmern wiederum ist maßgeblich für den Kosten- und Materialaufwand bei Interaktions- und Dosisoptimierungsstudien. Eine niedrige intraindividuelle Variabilität ist für Cocktailstudien insbesondere relevant, da die Fallzahlschätzung, also die Ermittlung der benötigten Teilnehmeranzahl, auf dem größten intraindividuellen Variationskoeffizienten aller Cocktailkomponenten beruht, damit eine ausreichende statistische Power für alle untersuchten CYPs erzielt werden kann [66].

In dieser Arbeit wurde auffällig, dass, wie von anderen Autoren zuvor bereits beobachtet [136], die intraindividuellen CV bei den Messungen in Plasma insgesamt niedriger lagen als bei denen in Urin. Zum Einen steht dies im Falle der Urin-MV Bestimmungen mit der Verwendung von Urinquotienten im Zusammenhang, denn aus der Berechnung des Quotienten resultiert eine weitere intraindividuelle Streuung der Daten als bei einer Einzelbestimmung von Substanzen. Zum anderen hat auch der Urin-pH Einfluss auf die Clearance von DEX und DOR. DEX und DOR weisen einen pKs von 8,3 bzw. 9,2 auf, und da leicht basische Verbindungen bei niedrigem Ph stärker rückresorbiert werden, sollte ein Zusammenhang zwischen der DEX/DOR Clearance und dem Urin-pH bestehen. In den der Arbeit zugrunde liegenden Cocktailstudien wurde der Urin-pH jeweils direkt nach Urinsammlung notiert, jedoch wurde der pH nicht wie in anderen Studien [135] gezielt beeinflusst. Auffällig war hier, dass der Urin pH der predose-Probe meist sehr niedrig lag, dann zwischen 2 h und 8 h ein Maximum erreichte, wobei Schwankungen über bis zu zwei pH Einheiten auftraten, um daraufhin wieder abzufallen. Dies steht vermutlich im Zusammenhang mit Nahrungs- und Getränkeaufnahme, Faktoren, die den Urin pH maßgeblich beeinflussen [166].

Die Untersuchungen bezüglich einer pH abhängigen Clearance von DEX und DOR, die mittels linearer, exponentieller und logarithmischer Regression durchgeführt wurden,

ergaben statistisch signifikante Zusammenhänge für einige Urinsammelintervalle. Auffällig war hier, dass die Zusammenhänge besser waren, wenn die Urin-pH Werte insgesamt näher in Richtung des pKs Wertes lagen. Dies ist damit zu erklären, dass entsprechend der Puffergleichung nach Henderson-Hasselbalch nahe des pKs-Wertes eine pH Wert Änderung sehr viel stärkeren Einfluss auf die Anteile dissoziiert/undissoziiert vorliegender Substanz hat als weiter vom pKs entfernt. Für die Gesamtdaten wurden statistisch signifikante Zusammenhänge ($p < 0,002$) bei der linearen Regression der Clearance Daten sowie des Quotienten $Cl\ DEX/Cl\ DOR$ mit dem Urin-pH erhalten, was den linearen Zusammenhang zwischen Clearance der Substanzen und Urin-pH belegt. Für den in vorhergegangenen Studien [135] erwiesenen Zusammenhang zwischen dem inversen MV und dem Urin pH wurde in dieser Arbeit ein statistisch signifikanter ($p < 0,001$) linearer Zusammenhang für die Gesamtdaten aller vier Studien und aller Sammelintervalle bestimmt. Somit gilt auch für die Regression inverser MV Daten mit dem Urin-pH ein linearer Zusammenhang der Daten dieser Arbeit als erwiesen.

Für die bei Messungen in Plasma erzielten CV intra wurden tendenziell niedrigere Werte bei Bestimmungen des MV DEX/DOR erhalten als bei der alleinigen Bestimmung der DEX Konzentrationen. Dies ist insofern bemerkenswert, als dass bei einer Ermittlung metabolischer Quotienten generell von weiterer inter- und intraindividuelle Spreizung der Daten auszugehen ist. Betrachtet man jedoch die interindividuellen CV, das Maß der Streuung der Gesamtdaten, so ist zwischen Einzelbestimmungen und MV Bestimmungen kein Unterschied erkennbar. Daher sind die CV intra beider Verfahren ohne Einschränkung miteinander vergleichbar und es stellt sich eine MV Bestimmung gegenüber der DEX-Einzelmessung bezüglich dieses Validierungskriteriums als überlegen heraus. Im Vergleich der Probenaufbereitungsverfahren mit und ohne Spaltung der DOR-Glucuronide zeigten die DEX Einzelbestimmungen mit Deglucuronidierung ähnliche Ergebnisse wie bei dem einfacheren Aufbereitungsverfahren. Die Streuung der Daten, erkennbar an der Höhe des CV inter, war hingegen bei den MV Bestimmungen mit Deglucuronidierung gegenüber der Messung ohne Deglucuronidierung erhöht. Diese erhöhte Streuung ist vermutlich das Resultat der weitaus komplizierteren und daher auch fehleranfälligeren Probenaufarbeitung beim Verfahren der Deglucuronidierung.

Ergeben sich für mehrere Parameter in etwa gleiche CV intra, so gilt es, den Quotienten $CV\ inter/CV\ intra$ in die Validierung mit einzubeziehen. Der Parameter, dessen Gesamtdaten die weiteste Spreizung zeigen und bei dem in der Folge der Quotient CV

inter/CV intra im Vergleich am höchsten liegt, ist in solchen Fällen als höchstrangig zu bewerten.

Die niedrigsten CV intra ergaben sich für die Parameter des MV DEX/DOR in 3h15, 4h15, 10 h und 12 h Plasma (jeweils ohne Deglucuronidierung). Bezieht man zusätzlich den Quotienten CV inter/CV intra in die Auswertung ein, sind die Plasma MV in 3h15 und 4h15 Plasma denen zu späteren Zeitpunkten vorzuziehen, da hier der Betrag des Quotienten im Vergleich höher liegt. Auffällig ist, dass für die beiden in der Literatur meistverwendeten Phänotypisierungsparameter in dieser Arbeit lediglich CV intra von 36,5% (0-8 h Urin-MV nach Deglucuronidierung) und 40,2% (0-12 h Urin-MV nach Deglucuronidierung) erreicht werden konnten. Jedoch muss auch für diese beiden Parameter die weite Spreizung der Gesamtdaten, ersichtlich an dem jeweils hohen CV inter und dem daraus resultierend hohen Quotienten CV inter/CV intra betrachtet werden. Aufgrund dessen und aufgrund ihrer Stellung als meistverwendete Phänotypisierungsparameter gehen auch diese zwei Urin-Parameter mit in die weitere Diskussion ein. Nach Evaluierung entsprechend der Kriterien Nummer 1-4 aus Abschnitt 5 wurden die vier bis hierher vielversprechendsten Phänotypisierungsparameter (Plasma MV DEX/DOR 2 h und 3h15 ohne Deglucuronidierung, Plasma DEX-Einzelmessung 3h15 ohne Deglucuronidierung, ausgeschiedene Menge (Ae) DEX in Urin 0-12 h ohne Deglucuronidierung) ausgewählt und zusammen mit den beiden eben genannten in der Literatur meistverwendeten Parametern in zwei Schritten weiterführend validiert.

Einer dieser beiden Schritte war die separate Berechnung der CV Daten getrennt nach Genotyp-AS-Gruppen, sofern für die entsprechende AS-Gruppe mehr als sechs Datenpunkte auswertbar waren. Auch nach Einteilung der Daten entsprechend der Genotyp-AS-Gruppen waren die interindividuellen Variationskoeffizienten recht hoch und lagen bei den Urinparametern gegenüber den Plasmaparametern im Schnitt höher, was den Einfluss des Urin pH und weiterer Parameter wie auch pharmakokinetischer Einflüsse auf Konzentrationsbestimmungen in Urin deutlich macht. Im Vergleich zu den beiden vielverwendeten Urinparametern zeigt die Einzelmessung von DEX in 0-12 h Urin ohne Deglucuronidierung etwas niedrigere intraindividuelle Variationskoeffizienten, wobei sich die Spreizung der Daten nicht von der bei MV-Urin Bestimmungen unterschied. Betrachtet man die Ergebnisse der Plasmaparameter, so ist auffällig, dass in der Genotyp-AS = 2 Gruppe höhere CV inter bei allen Parametern zu beobachten sind als bei den AS = 1 und AS = 1,5 Gruppen, was insofern erstaunlich ist, als dass in dieser Gruppe die

Allelverteilung im Vergleich zu den anderen homogener ist. Dennoch sind auch für diese AS Gruppe die CV intra trotz der Datenstreuung im Falle der MV 2 h und 3h15 Bestimmungen akzeptabel (35,3% bzw. 33,0%), so dass die beiden Abnahmezeiten anhand dieses Validierungsschrittes als am besten geeignete Verfahren genannt werden können.

Neben einem möglichst niedrigen intraindividuellen Variationskoeffizienten ist das nächste hochrangige Validierungskriterium für Phänotypisierungsverfahren die Anzahl statistisch signifikanter ($p < 0,01$) Korrelationskoeffizienten (Pearsonkorrelationskoeffizienten (r) und Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten (ρ)), erhalten aus Korrelationen der einzelnen Parameter mit Vergleichsparametern, die erwiesenermaßen die CYP2D6 Aktivität zuverlässig widerspiegeln. Diese Vergleichsparameter sind: die AUC der Ausgangssubstanz, also DEX, der Quotient der AUC DEX/AUC DOR, die Partialclearance DEX zu DOR als Goldstandard zur CYP2D6 Phänotypisierung und das Urin MV im 0-24 h Sammelintervall nach Deglucuronidierung als sehr gut validierter Phänotypisierungsparameter [167]. Die Korrelationsanalyse wurde für alle zu untersuchenden Parameter getrennt in zwei Gruppen durchgeführt: einerseits für EM und andererseits für Probanden/Patienten, die entsprechend eines eindeutig in den Bereich von PM fallenden Phänotyps dem PM Status zugeordnet werden konnten. Diskutiert werden allerdings nur die EM-Ergebnisse, da es bei PM lediglich darauf ankommt, diese anhand des Phänotyps detektieren zu können, wohingegen EM mittels Phänotypisierung möglichst genau in ihrer Enzymaktivität charakterisiert werden sollen. Ein Nachteil bei der Auswertung der Korrelationen ist die jeweils unterschiedliche Anzahl der eingeflossenen Datenpunkte für die Parameter. Daher geht in das zur finalen Vergleichbarkeit der Parameter eingeführte Scoringssystem auch die Anzahl der Datenpunkte mit ein. Damit wird auch der Tatsache Rechnung getragen, dass bei den Urinparametern durch unterschiedlich verteilte Sammelintervalle in den vier einfließenden Studien insgesamt weniger Datenpunkte zur Verfügung stehen als bei den Plasmaparametern.

Die Korrelationsanalyse ergab für die Urinparameter insgesamt weniger valide Ergebnisse als für die Plasmaparameter, was vermutlich auch durch den Einfluss des Urin pH bedingt ist. Insgesamt ergaben sich statistisch signifikante Korrelationen bei den Urinparametern mit Deglucuronidierung verstärkt für die längeren Sammelintervalle (> 6 h), wobei sich diese Beobachtung über MV- und DEX-Einzelmessungen erstreckt. Für die Messungen in Urin ohne vorherige Enzymbehandlung konnten ähnliche Ergebnisse erzielt

werden, wobei die Korrelationskoeffizienten bei gleicher statistischer Signifikanz insgesamt betrachtet in ihrem Betrag ein wenig niedriger lagen als bei der Messmethode mit Deglucuronidierung.

Die Parameter, die auf Konzentrationsbestimmungen in Plasma ohne Enzymbehandlung beruhen, erzielten in der Korrelationsanalyse die besten Ergebnisse. So ergaben sich für DEX und MV Bestimmungen bei allen Abnahmezeiten von 1h20 bis 14 h mehrere statistisch signifikante ($p < 0,01$) Pearson- und Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten mit den Vergleichsparametern, wobei jene mit den AUC Daten jeweils höhere Koeffizienten lieferten. Bezüglich dieser Korrelationen mit den AUC DEX Daten veröffentlichte Ergebnisse [136] konnten somit bestätigt werden. Bei den Korrelationen mit dem MV in 0-24 h Urin und mit den Cl_{met} Urindaten sind tendenziell mehr statistisch signifikante Korrelationen bei früheren Abnahmezeiten zu beobachten. Dies lässt die Aussage zu, dass der ideale Parameter bei Phänotypisierungen in Plasma im Bereich zwischen 1h20 und 4h15 zu finden ist. Zudem ist es in Arzneimittelstudien generell von Vorteil, möglichst rasch nach Applikation der Substanzen die benötigten Proben zu gewinnen, da dies zu Kostenreduktion und geringerer Fehlerhäufigkeit in der Probengewinnung führt.

Der CYP2D6 Genotyp ist zwar der stärkste Vorhersage-Parameter für die persönliche CYP2D6 Aktivität, jedoch ist ein Schluss von Genotyp auf den exakten Phänotyp und anders herum nicht möglich. So kann bei Probanden/Patienten mit identischem Genotyp die phänotypische Enzymaktivität über 1-2 Größenordnungen schwanken [132, 147, 168, 169], zudem ist es möglich, dass das zur Phänotypisierung herangezogene Maß, in der Regel das MV von CYP2D6 Substraten, nicht unbedingt in den dem Genotyp nach zu erwartenden Bereich fällt. Auch steigt die Anzahl beschriebener CYP2D6 Allele beständig an, so dass der Schluss von Genotyp auf Phänotyp und umgekehrt eine Herausforderung darstellt, die weiterer Konkretisierung bedarf. Ebenso müssen für solch eindeutig zu treffende Zuordnungen die weiteren Faktoren, welche den Metabolismus von CYP2D6 Substraten beeinflussen, wie etwa genetische Polymorphismen anderer arzneistoffabbauender Enzyme, mit einbezogen werden. Die hier gewählte Analyse eines *gene/dose* Effektes (Zusammenhang zwischen Genotyp und Plasma-/Urinparametern) liefert eine Neuerung gegenüber älteren Arbeiten, da eine Unterteilung der Genotypen nicht nur traditionell in die Gruppen der PM, IM, EM und UM erfolgte, sondern die Einteilung in sieben activity-score-Gruppen eine genauere Unterscheidung der Genotypen möglich macht. Diese AS-

Einteilung beruht darauf, dass jedem bei einer Person detektierten CYP2D6 Allel eine individuelle Aktivität vom Betrag 0-2 zugeteilt wird. Daraufhin werden die Einzelaktivitäten aller ermittelter Allele zu einer Gesamt-CYP2D6-Aktivität vom Betrag 0-3 addiert. In dieser Arbeit wurden insgesamt 49 Genotypen in die Auswertung des *gene/dose* Effekts eingeschlossen, 48 davon wurden nach dem in 3.5.1 beschriebenen Verfahren durch Untersuchung von 26 Allelen genotypisiert. Ein Patient aus Studie E wurde trotz des dabei angewandten weit einfacheren Verfahrens der Genotypisierung in die Auswertung mit eingeschlossen, da bei ihm zwei defiziente *4 Allele gefunden wurden und die Phänotypisierungsergebnisse eindeutig auf einen PM Status schließen ließen, was eine Einstufung als PM Genotyp (AS = 0) erlaubt. So wurde für insgesamt 49 Probanden/Patienten folgende Einteilung in die traditionellen Untergruppen der Genotypen ermittelt:

Tabelle 71. Einteilung der Genotypisierungsergebnisse in traditionelle Untergruppen: in Klammern die Einteilung nach dem neuen AS-System

Sub-Gruppe	PM (AS = 0)	IM (AS = 0,5-1)	EM (AS = 1-2)	UM (AS = 3)
Anzahl	3	4	39	3
Prozentualer Anteil	6,12	8,16	79,6	6,12

Publizierte Verteilungen der traditionellen Genotypen-Einteilung betragen für Kaukasier 7-10% PM, 10-15% IM, 70-80% EM, und 3-5% UM. Somit decken sich die Ergebnisse dieser Arbeit grob mit diesen Daten, auch wenn überdurchschnittlich viele UM bei unterdurchschnittlich vielen PM vertreten sind. Hierzu muss jedoch betont werden, dass bei drei Probanden der Studien A-D der Phänotyp für alle Plasma und Urinphänotypisierungen eindeutig in den Bereich zu erwartender PM Genotypen fiel, während das Genotypisierungsergebnis in zwei Fällen einen IM (AS = 0,5) und in einem Fall einen EM (AS = 1) Genotyp ergab. Diese Unstimmigkeiten zwischen Genotyp und Phänotypisierungsdaten mögen für die beiden Probanden mit dem AS von 0,5 in den Bereich der Phänotypen-Überlappungen zwischen den beiden AS-Gruppen fallen, im Falle des Probanden D08, bei dem genotypisch die Kombination *2*4 (AS = 1; EM) und phänotypisch ein PM Status detektiert wurden, ist dies jedoch unwahrscheinlich. Erneute Genotypisierungsexperimente werden diese Fragen klären, leider lagen zum Abschluss dieser Arbeit hierzu noch keine Ergebnisse vor. Möglich ist selbstverständlich auch, dass diese Probanden neben dem bei allen drei Personen vorliegenden defizienten *4 Allel weitere, bisher noch nicht entdeckte Mutationen tragen, die den PM Phänotyp in diesen

Fällen erklären. Eine fehlerhafte Phänotypisierung kann aufgrund der standardisierten Durchführung der Cocktailstudien mit validierten Arzneistoffcocktails ausgeschlossen werden, zudem erstrecken sich die Ergebnisse des PM-Phänotyps in allen drei Fällen über alle hier untersuchten Methoden der Phänotypisierung. Aus den widersprüchlichen Ergebnissen resultierten in dieser Arbeit vermutlich stärkere Streuungen der Daten bei der AS = 0,5 und AS = 1 Gruppe und somit auch stärkere Überlappungen der Interquartilsbereiche beider Gruppen, als sie möglicherweise bei erweiterten Genotypisierungsanalysen zu beobachten wären. Leider fiel kein Genotyp dieser Arbeit in die Gruppe AS = 2,5, so dass diese Gruppe nicht mit in die graphischen und rechnerischen Bewertungen der AS/Phänotyp Relationen eingeschlossen ist. Da alle drei in dieser Arbeit identifizierten PM als Ursache ihrer defizienten CYP2D6 Aktivität mehrere *4 Allele tragen, kann mit Hilfe dieser Arbeit die Aussage unterstützt werden, dass ein Screening nach *3/*4 und *5 Mutationen bei Kaukasiern 95% aller PM aufdecken könnte [62].

Im Folgenden soll nun diskutiert werden, ob anhand dieser erweiterten Genotypeneinteilung in AS-Gruppen unter standardisierten Studienbedingungen ein eindeutiger Schluss von Genotyp auf Phänotyp oder umgekehrt möglich ist, bzw. für welchen Phänotypisierungsparameter dieser Schluss am besten zu treffen ist. Die Güte des graphischen Zusammenhangs Genotyp/Phänotyp lässt sich anhand der in Abschnitt 4.3.9 genannten Kriterien überprüfen. Die geringsten Überlappungen zwischen den Interquartilsbereichen und Gesamtstreuungen bei gleichzeitig akzeptabel hoher Anzahl eingehender Daten und absteigender Lage der Mediane erhielt man für folgende Phänotypisierungsparameter:

Plasmapdaten:

- 2 h und 3h15 DEX-Einzelmessung mit und ohne Deglucuronidierung
- 2 h und 3h15 MV DEX/DOR Bestimmung mit und ohne Deglucuronidierung
- 4h15 MV DEX/DOR mit Deglucuronidierung

Urindaten:

- 0-12 h Sammelintervall Einzelbestimmung DEX mit und ohne Deglucuronidierung

In der Evaluierung der einfaktoriellen ANOVA zur rechnerischen Überprüfung des Zusammenhangs Genotyp-AS und Phänotyp galten ein $r^2 > 0,50$ bei einem $p < 0,0005$ als wünschenswert, wobei der Faktor r^2 hier den durch den Genotyp-AS erklärbaren Anteil an

der Gesamtvarianz der Daten darstellt. In diesem Validierungsschritt erzielten die Urinparameter validere Ergebnisse, da hier der Anteil der durch den Genotyp erklärbaren Varianz durchweg höher liegt als bei den Plasmadaten, wobei sich die statistische Signifikanz nicht unterscheidet.

Zur weiteren Konkretisierung der bisherigen Validierungsergebnisse wurden die vier vielversprechendsten Parameter, die sich bis zu diesem Punkt hervorgehoben hatten, ausgewählt. Dies waren, wie bereits bei der Diskussion der CV intra Berechnungen dargestellt, das 2 h und 3h15 MV in Plasma, die DEX-Einzelmessung in 3h15 Plasma ohne Deglucuronidierung und die ausgeschiedene Menge DEX in 0-12 h Urin. Für diese vier Parameter sowie für das 0-8 h Urin MV und 0-12 h Urin MV als in der Literatur vielverwendete Vergleichsparameter wurde zusätzlich zur allgemeinen Validierung ein linearer Zusammenhang zwischen Genotyp-AS und Phänotyp durch lineare Regression der logarithmierten Phänotypisierungsdaten mit den Genotyp-AS-Gruppen überprüft, da die Idee der Einteilung in die AS-Gruppen auf solch einer linearen Anordnung der Phänotypen beruht. Anhand der in der linearen Regression erhaltenen Geradengleichung wurde für jede AS-Gruppe ein zu erwartender log-Wert des jeweiligen Phänotyps berechnet. Anschließend wurden anhand dieser zu erwartenden Werte Klassenbreiten für jede AS-Gruppe berechnet, in die die Phänotypisierungsdaten laut der Regression rein rechnerisch fallen sollten. Die prozentualen Anteile der real erhobenen Daten, die in diese Klassen fielen, waren somit das ausschlaggebende Validierungskriterium, zusätzlich aber auch die prozentualen Anteile, die in die beiden benachbarten AS-Klassenbreiten fielen. Diese Prozentzahlen waren insgesamt für die Plasmaparameter wesentlich höher als für die Urinparameter, was auch in Abbildung 24 und 25 ersichtlich ist. Der Vergleich beider Abbildungen macht auch deutlich, dass die Spreizung der Plasma MV Daten wesentlich geringer ist, was eine bessere Grundlage für die lineare Regression und entsprechend den höheren Regressionskoeffizienten ergibt ($r^2 = 0,435$ log MV Plasma 3h15 gegenüber $r^2 = 0,094$ log MV Urin 0-12 h). Die Regressionskoeffizienten lagen bei allen drei Plasmaparametern deutlich höher als bei den Urinparametern, jedoch wurde in keinem Fall statistische Signifikanz erreicht ($p > 0,1$). Aus der schlechteren Regression resultieren in Urin geringere Klassenbreiten, was zusammen mit der weiteren Streuung der Daten im Vergleich zu den Plasma-Phänotypisierungen zu einem wesentlich geringeren prozentualen Anteil an Daten führt, die innerhalb der entsprechenden Klassenbreiten oder benachbarter Klassen liegen. So ergibt sich auch aus dieser Auswertung eine generell bessere Eignung von Plasma-

Phänotypisierungsparametern, wobei eine Einzelbestimmung DEX in 3h15 Plasma etwas schlechtere Ergebnisse erzielte als die MV Bestimmung in derselben Probe und auch das MV in 2 h Plasma ergab geringfügig schlechtere Kenndaten.

Um die Ergebnisse der bisherigen Diskussion abschließend zu veranschaulichen, werden sie in Tabelle 72 bis Tabelle 76 kurz zusammengefasst. Jeweils aufgeführt ist die Anzahl der auf dem Niveau $< 0,01$ statistisch signifikanten Korrelationskoeffizienten mit den entsprechenden Vergleichsparametern (AUC DEX, AUC DEX/AIC DOR, CI_{met} und Urin MV 0-24 h), die Anzahl der Daten, die in die Korrelation mit den AUC Parametern eingingen, sowie ferner der CV intra und der Quotient CV inter/CV intra. Die graphischen Zusammenhänge zwischen Genotyp-AS und Phänotypisierungsergebnissen wurden nach den in Abschnitt 4.3.9 dargelegten Kriterien in die Kategorien „sehr gut“ bis „schlecht“ eingestuft. Trafen zwei Kriterien zu, so wurde der Zusammenhang als „sehr gut“, bei einem Kriterium als „gut“ bewertet. War keine absteigende Lage der Mediane bei hohen Überlappungen zu beobachten und so keine Klassifizierbarkeit der Phänotypisierungsergebnisse in AS Gruppen möglich, wurde der graphische Zusammenhang als „schlecht“ bewertet. Diese Einteilung führt nicht wie bei anderen Validierungskriterien zu einer eindeutigen Maßzahl, sondern zu einer rein deskriptiven Auswertung. Dies wird jedoch durch das Scoringssystem der Validierungsparameter aufgefangen. Der Anteil an der Gesamtvarianz aller Daten, der sich durch den Genotyp-AS erklären lässt (r^2 der einfaktoriellen ANOVA), wird ebenso angegeben wie die Ergebnisse der weiterführenden Validierung der vier oben genannten vielversprechendsten Parameter und der zwei Vergleichsparameter. Für diese Phänotypisierungsmaße sind jeweils die prozentualen Anteile der logarithmierten Daten, die innerhalb der nach linearer Regression berechneten Klassenbreiten fielen, angegeben, bzw. die Anteile, die innerhalb der zwei benachbarten Klassen lagen. Zusätzlich sind die Ergebnisse der nach Genotyp-AS getrennt durchgeführten Berechnungen der inter- und intraindividuellen Variationskoeffizienten für diese ausgewählten Parameter aufgeführt. Da es aufgrund der Vielzahl der in diese Arbeit einfließenden Validierungsschritte sehr schwer ist, eine übersichtliche Diskussion der Ergebnisse zu gewährleisten, wurden für die einzelnen Validierungsschritte wie in Abschnitt 3.8 erläutert Scoringpunkte etabliert, die die Rangfolge und somit die Wichtigkeit der einzelnen Validierungsschritte widerspiegeln können. Ziel ist es, hiermit feste Zahlenwerte für die einzelnen Phänotypisierungsparameter zu schaffen, so dass diese final miteinander verglichen werden können.

In den nun folgenden Tabellen wird für das Scoring zunächst die Punktzahl angegeben, die durch die Validierungsschritte 1-4 erhalten wurde. Diese Punktzahl macht deutlich, warum einzelne Parameter für die beiden weiterführenden Validierungsschritte ausgewählt wurden. In der letzten Zeile wird die Gesamtpunktzahl nach diesen zusätzlichen Validierungsschritten angezeigt, welche dann der finalen Diskussion der Ergebnisse dient. Zugunsten der besseren Vergleichbarkeit der Daten, und um die Vielfalt der erhobenen Validierungsergebnisse sinnvoll zu komprimieren, wurden alle Parameter ausgeschlossen, bei denen weniger als 100 (80 für Messungen in Urin) Daten in die CV intra Berechnungen und Korrelationsberechnungen eingingen oder bei denen weniger als 35 Daten in die Bestimmung der Zusammenhänge Genotyp-AS/Phänotyp einfließen. Dies führt selbstverständlich zu einer einschränkenden Abschlußbetrachtung der Ergebnisse. Wären aber Parameter mit weniger Datenpunkten durch besonders gute Validierungsergebnisse aufgefallen, wären sie dennoch hier mit eingeschlossen. Dies war jedoch nicht der Fall.

Tabelle 72. Zusammengefasste Validierung für Plasmaparameter ohne Deglucuronidierung: DEX Einzelbestimmungen

Zeitpunkt	Plasma c DEX ohne Deglucuronidierung						
	1h20	2 h	3h15	4h15	10 h		
Anzahl r**	2	3	3	2	2		
Anzahl p **	3	4	4	3	4		
n (Korrel. AUC)	137	140	137	120	120		
CV intra [%]	71,4	45,1	36,3	43,1	39,1		
CV inter/CV intra	1,70	3,81	6,99	5,06	5,40		
Zusammenhang Genotyp AS/Phänotypisierung?	schlecht	gut	gut	schlecht	schlecht		
r ² der ANOVA	0,197 (p = 0,115)	0,499 (p = 0,000)	0,686 (p = 0,000)	0,200 (p = 0,204)	0,424 (p = 0,010)		
Anteil Daten innerhalb Klassenbreite [%] ^a	nicht berechnet	nicht berechnet	28,6	nicht berechnet	nicht berechnet		
Anteil Daten innerhalb benachbarter Klassenbreiten [%] ^a	nicht berechnet	nicht berechnet	40,5	nicht berechnet	nicht berechnet		
linearer Regressionskoeffizient Genotyp-AS/Phänotyp ^a	nicht berechnet	nicht berechnet	0,379*	nicht berechnet	nicht berechnet		
AS	-	-	1	1,5	2	-	-
CV inter [%] ^a	nicht berechnet	nicht berechnet	74	109	130	nicht berechnet	nicht berechnet
CV intra [%] ^a	nicht berechnet	nicht berechnet	46	25	109	nicht berechnet	nicht berechnet
n (CV Berechnungen) ^a	nicht berechnet	nicht berechnet	13	7	13	nicht berechnet	nicht berechnet
Gesamtpunktzahl nach Scoring	7	11	16	6	9		

Plasma c DEX ohne Deglucuronidierung					
Zeitpunkt	1h20	2 h	3h15	4h15	10 h
Gesamtpunktzahl nach Scoring inklusive zusätzlicher Validierungsschritte	7	11	21	6	9

*: nicht statistisch signifikant ($p > 0,1$)
 **: statistisch signifikant mit $p < 0,01$
 a: nur für viel versprechende Parameter entsprechend Kriterium 1-5 in Abschnitt 5

Tabelle 73. Zusammengefasste Validierung für Plasmaparameter ohne Deglucuronidierung: MV DEX/DOR Bestimmungen

Plasma MV DEX/DOR ohne Deglucuronidierung															
Zeitpunkt	1h20			2 h			3h15			4h15			10 h		
Anzahl r**	3			3			3			3			2		
Anzahl p **	4			4			3			4			3		
n (Korrel. AUC)	134			129			135			129			119		
CV intra [%]	41,7			31,8			25,3			28,3			26,7		
CV inter/CV intra	4,31			6,62			6,97			5,42			3,88		
Zusammenhang Genotyp AS/Phänotypisierung?	schlecht			sehr gut			sehr gut			gut			schlecht		
r² der ANOVA	0,480 (p = 0,000)			0,528 (p = 0,000)			0,532 (p = 0,000)			0,530 (p = 0,000)			0,809 (p = 0,000)		
Anteil Daten innerhalb Klassenbreite [%]^a	nicht berechnet			28,6			34,9			nicht berechnet			nicht berechnet		
Anteil Daten innerhalb benachbarter Klassenbreiten [%]^a	nicht berechnet			31,6			41,9			nicht berechnet			nicht berechnet		
linearer Regressionskoeffizient Genotyp-AS/Phänotyp^a	nicht berechnet			0,349*			0,435*			nicht berechnet			nicht berechnet		
AS	-	1	1,5	2	1	1,5	2	-	-	-	-	-	-	-	
CV inter [%]^a	nicht berechnet			43	78	91	84	58	188	nicht berechnet			nicht berechnet		
CV intra [%]^a	nicht berechnet			58	104	35	40	14	33	nicht berechnet			nicht berechnet		
n (CV Berechnungen)^a	nicht berechnet			12	7	10	13	7	15	nicht berechnet			nicht berechnet		
Gesamtpunktzahl nach Scoring	10			17			17			15			11		
Gesamtpunktzahl nach Scoring inklusive zusätzlicher Validierungsschritte	10			23			26			15			11		

*: nicht statistisch signifikant ($p > 0,1$)
 **: statistisch signifikant mit $p < 0,01$; a: nur für viel versprechende Parameter entsprechend Kriterium 1-5 in Abschnitt 5

Tabelle 74. Zusammengefasste Validierung für Plasmaparameter mit Deglucuronidierung

Zeitpunkt	Plasma c DEX mit Deglucuronidierung			Plasma MV DEX/DOR mit Deglucuronidierung		
	3h15	4h15		3h15	4h15	
Anzahl r**	-	-		-	-	
Anzahl p **	3	3		3	3	
n (Korrel. AUC)	144	140		143	140	
CV intra [%]	34,5	31,4		33,6	87,5	
CV inter/CV intra	6,32	6,06		14,4	6,00	

Zeitpunkt	Plasma c DEX mit Deglucuronidierung		Plasma MV DEX/DOR mit Deglucuronidierung	
	3h15	4h15	3h15	4h15
Zusammenhang Genotyp AS/Phänotypisierung?	gut	gut	gut	schlecht
r ² der ANOVA	0,736 (p = 0,000)	0,282 (p = 0,057)	0,610 (p = 0,000)	0,518 (p = 0,000)
Gesamtpunktzahl nach Scoring	11	10	11	8

*: nicht statistisch signifikant (p > 0,1)

** : statistisch signifikant mit p < 0,01

a: nur für viel versprechende Parameter entsprechend Kriterium 1-5 in Abschnitt 5

Tabelle 75. Zusammengefasste Validierung für Urinparameter ohne Deglucuronidierung

Zeitpunkt	Urin Ae DEX ohne Deglucuronidierung			Urin MV DEX/DOR ohne Deglucuronidierung	
	0-6 h	0-12 h		0-6 h	0-12 h
Anzahl r**	1	3		2	4
Anzahl p **	3	4		3	4
n (Korrel. AUC)	77	97		77	97
CV intra [%]	78,8	65,3		42,9	55,3
CV inter/CV intra	1,46	3,54		6,08	5,72
Zusammenhang Genotyp AS/Phänotypisierung?	(gut) ^b	gut		(gut) ^b	schlecht
r ² der ANOVA	0,535 (p = 0,011)	0,963 (p = 0,000)		0,935 (p = 0,000)	0,834 (p = 0,000)
Anteil Daten innerhalb Klassenbreite [%] ^a	nicht berechnet	2,50		nicht berechnet	nicht berechnet
Anteil Daten innerhalb benachbarter Klassenbreiten [%] ^a	nicht berechnet	12,5		nicht berechnet	nicht berechnet
linearer Regressionskoeffizient Genotyp-AS/Phänotyp ^a	nicht berechnet	0,0270*		nicht berechnet	nicht berechnet
AS	-	1	1,5	2	-
CV inter [%] ^a	nicht berechnet	105	-	305	nicht berechnet
CV intra [%] ^a	nicht berechnet	97	-	97	nicht berechnet
n (CV Berechnungen) ^a	nicht berechnet	15	6	12	nicht berechnet
Gesamtpunktzahl nach Scoring	6	14^c		10	14
Gesamtpunktzahl nach Scoring inklusive zusätzlicher Validierungsschritte	6	14		10	14

*: nicht statistisch signifikant (p > 0,1)

** : statistisch signifikant mit p < 0,01

b: nur ein PM (AS = 0) ging in die Auswertung ein

a: nur für viel versprechende Parameter entsprechend Kriterium 1-5 in Abschnitt 5 und für die Vergleichsparameter Urin MV 0-8 h und 0-12 h

c: für die weitere Validierung ausgewählt aufgrund des besseren graphischen Zusammenhangs im Vergleich zum 0-12 h MV

Tabelle 76. Zusammengefasste Validierung für Urinparameter mit Deglucuronidierung

Zeitpunkt	Urin Ae DEX mit Deglucuronidierung		Urin MV DEX/DOR mit Deglucuronidierung		
	0-6h	0-12 h	0-6 h	0-8 h ^c	0-12 h ^c
Anzahl r**	3	3	2	2	4
Anzahl p **	4	4	4	3	4
n (Korrel. AUC)	77	97	77	69	97

Zeitpunkt	Urin Ae DEX mit Deglucuronidierung		Urin MV DEX/DOR mit Deglucuronidierung						
	0-6h	0-12 h	0-6 h	0-8 h ^c			0-12 h ^c		
CV intra [%]	56,3	51,1	51,3	36,5			40,2		
CV inter/CV intra	2,28	4,16	6,26	10,4			9,23		
Zusammenhang Genotyp AS/Phänotypisierung?	(gut) ^b	gut	(gut) ^b	schlecht			schlecht		
r ² der ANOVA	0,963 (p = 0,000)	0,715 (p = 0,000)	0,449 (p = 0,002)	0,607 (p = 0,000)			0,403 (p = 0,001)		
Anteil Daten innerhalb Klassenbreite [%] ^a	nicht berechnet	nicht berechnet	nicht berechnet	3,40			12,8		
Anteil Daten innerhalb benachbarter Klassenbreiten [%] ^a	nicht berechnet	nicht berechnet	nicht berechnet	3,42			7,69		
linearer Regressionskoeffizient Genotyp-AS/Phänotyp ^a	nicht berechnet	nicht berechnet	nicht berechnet	0,0250*			0,0940*		
AS	-	-	-	1	1,5	2	1	1,5	2
CV inter [%] ^a	nicht berechnet	nicht berechnet	nicht berechnet	158	-	67	165	204	130
CV intra [%] ^a	nicht berechnet	nicht berechnet	nicht berechnet	54	-	294	176	259	393
n (CV Berechnungen) ^a	nicht berechnet	nicht berechnet	nicht berechnet	14	4	11	12	8	12
Gesamtpunktzahl nach Scoring	9	12	11	10			12		
Gesamtpunktzahl nach Scoring inklusive zusätzlicher Validierungsschritte	9	12	11	11			12		

*: nicht statistisch signifikant (p > 0,1)

** : statistisch signifikant mit p < 0,01

b: nur ein PM (AS = 0) ging in die Auswertung ein

a: nur für viel versprechende Parameter entsprechend Kriterium 1-5 in Abschnitt 5 und für die Vergleichsparameter Urin MV 0-8 h und 0-12 h

c: in der Literatur am meisten verwendete Phänotypisierungsparameter, daher in die weitere Validierung mit aufgenommen

Betrachtet man den Punktescore aller Parameter vor der Einbeziehung der zwei zusätzlichen Validierungsschritte, wird zunächst deutlich, dass Messungen mit Deglucuronidierung entsprechend der systematischen Validierung keinerlei Vorteil erkennen lassen, so dass diese nicht in die weitere Diskussion mit eingehen. Als Ausnahme wurden hier jedoch die beiden in der Literatur am meisten verwendeten Parameter des Urin MV im 0-8 h und 0-12 h Urin nach Deglucuronidierung mit für die weitere Validierung ausgewählt.

Bestimmungen in Urin erzielten insgesamt weniger Scoringpunkte bedingt durch höhere CV intra Ergebnisse und schlechtere graphische Zusammenhänge zwischen Genotyp-AS und Phänotyp, zudem sollte man im Vergleich der Eignung von Plasma- oder Urinphänotypisierung auch bedenken, dass Messungen in Urin generell stärker abhängig

sind von Schwankungen in der Pharmakokinetik des Substrates, die etwa durch Resorptionsunterschiede oder durch Polymorphismen anderer am Metabolismus beteiligter CYPs bedingt sind.

Betrachtet man den Punktescore der Plasmaparameter bei der Methode ohne Deglucuronidierung, so fallen zunächst die insgesamt höheren Punktzahlen für die MV Bestimmungen im Vergleich zu DEX-Einzelmessungen ins Auge. Das 1h20 MV sowie das MV des 10 h Blutabnahmepunktes scheiden aber aufgrund ihres niedrigen Punktestandes im Gesamtscore aus der weiteren Diskussion aus. Zieht man nun den im Vergleich mit den MV der 2 h und 3h15 Proben schlechteren Punktescore des 4h15 MV hinzu, verbleiben das 2 h und 3h15 MV als ideale Parameter und gehen daher in die weiterführenden Validierungsschritte ein, ebenso wie die DEX Einzelbestimmung der 3h15 Plasmaprobe aufgrund der hier ebenfalls hohen Punktzahl.

Die beiden zusätzlichen Validierungsschritte der linearen Regression und der getrennt nach Genotyp-AS durchgeführten CV inter und CV intra Berechnungen für die bis zu diesem Punkt der Evaluierung am besten abschneidenden Parameter bestätigten den Trend dieser Evaluierung. Ebenso bestätigte sich, dass die Urinparameter insgesamt weniger valide Ergebnisse erzielen (Gesamtscore Urin von 11–14 im Vergleich zu Plasma 21–26), denn auch die zusätzliche Validierung erbrachte für die Urinparameter kaum zusätzliche Punkte. Nach finaler Auswertung aller Validierungsschritte schneidet das 3h15 MV in Plasma ohne Deglucuronidierung geringfügig besser ab als die beiden weiteren Plasmaparameter. Jedoch ergab das Gesamtscore nur einen Unterschied von drei Punkten zwischen dem 2 h und dem 3h15 MV in Plasma ohne Deglucuronidierung, so dass beide Parameter als etwa gleich geeignet zu bewerten sind. Das 3h15 MV erzielt hier aber etwas bessere Ergebnisse in der getrennt nach Genotyp-AS durchgeführten CV intra Berechnung. Die Alternative der DEX-Einzelmessung im 3h15 Plasma mit ihrem nur fünf Punkte schlechteren Scoring-Ergebnis gegenüber dem MV in derselben Probe böte im Vergleich zu den MV Parametern den Vorteil der einfacheren analytischen Methode. Jedoch muss man hier bedenken, dass eine Einzelbestimmung gegenüber intra- und interindividuellen Schwankungen in der Pharmakokinetik empfindlicher ist als eine MV Bestimmung. Zu nennen wären hier Faktoren, welche die Resorption und damit die Bioverfügbarkeit beeinflussen, oder solche, die den DEX-Metabolismus beeinflussen, wie beispielsweise Variabilitäten in anderen CYPs. Andere beeinflussende Faktoren wären etwa die Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme, Ko-Medikationen oder Erkrankungen, wobei all diese

Einflussfaktoren unter standardisierten Studienbedingungen nahezu eliminiert werden können. Nun muss sicher von Studie zu Studie entschieden werden, welcher Parameter zu bevorzugen ist: Sind analytische Methoden zur Bestimmung von DEX und DOR in Plasma etabliert und validiert, würde man anhand der Ergebnisse dieser Arbeit zur Verwendung des 3h15 MV DEX/DOR als Phänotypisierungsmaß raten. Auch bietet das Verfahren der Bestimmung metabolischer Verhältnisse den Vorteil, dass sich eventuell aufgetretene Fehler bei der Probengewinnung oder –vorbereitung relativieren. Muss jedoch zunächst eine entsprechende Analytik erstellt werden, so kann darüber nachgedacht werden, das Verfahren aufgrund der ebenfalls recht guten Validierungsergebnisse für die Einzelbestimmung DEX im 3h15 Plasma dahingehend analytisch zu vereinfachen, immer jedoch mit dem Gedanken an die stärkere Beeinflussung dieses Parameters. Als kritischen Punkt bezüglich der Validierung von Phänotypisierungsmethoden muss man für Messungen in Plasma die Frage nach der Invasivität der Methode stellen. Bedenkt man aber, dass das hier vorgeschlagene Verfahren auf einer einzelnen Blutabnahme nach nur 3h15 beruht, so ist der Aufwand und die Invasivität als gering einzustufen.

Nach ausführlicher Validierung von 48 möglichen Parametern für eine CYP2D6 Phänotypisierung kann somit final das 3h15 Plasma MV DEX/DOR ohne Deglucuronidierung als am besten geeignetes Verfahren für diese Zwecke festgestellt werden.

6 AUSBLICK

Die Frage nach dem am besten geeigneten CYP2D6-Phänotypisierungsparameter nach DEX Applikation ergab durch die ausführliche Validierung in dieser Arbeit die validesten Ergebnisse für das metabolische Verhältnis DEX/DOR in der 3h15 Plasmaprobe. Bei den Bestimmungen in Urin wurde der hier gegebene Einfluss des Urin-pH deutlich. Die Ermittlung des genauen Einfluss dieses Faktors wird im Anschluss an diese Arbeit mit Hilfe des Pharmakokinetikprogramms NONMEM (University of California, San Francisco, USA) erfolgen, was in der Folge dazu führen könnte, dass Korrekturgleichungen eingeführt werden, mit Hilfe derer man Urindaten so umrechnet, dass sich die Fehlerquelle des Urin-pH eliminieren ließe. Dies wiederum könnte ergeben, dass Urinparameter in einer erneuten Validierung möglicherweise validere Ergebnisse erzielen als in dieser Arbeit ermittelt.

Des Weiteren werden in Zukunft mit Sicherheit weitere CYP2D6 Allele identifiziert, und somit wird sich auch das System der Genotyp activity-score (AS) Einteilung weiter ausweiten. Hiermit ließen sich zweifelhafte Zuordnungen, wie sie in dieser Arbeit bei drei Probanden auftraten, weiter minimieren, und das System der Zuordnung zwischen Genotyp AS und dem zu erwartenden Phänotyp ließe sich immer besser präzisieren.

Das Fernziel all dieser Untersuchungen ist die routinemäßige Überprüfung des CYP2D6 Aktivitätsstatus von Patienten, die mit CYP2D6 Substraten therapiert werden. Momentan ist die Phänotypisierung die einzig exakte Möglichkeit der CYP2D6 Aktivitätsbestimmung, und es wäre wünschenswert, dass diese aufgrund der Einfachheit der hier empfohlenen Methode einer einzelnen Blutabnahme und folgenden Konzentrationsbestimmung alsbald Einzug in die klinische Praxis erhält. Ob eine Genotypisierung mit anschließender Einteilung in das AS-System hier eine ähnlich exakte Vorraussage der Enzymaktivität zulässt, wie sie in der Phänotypisierung gegeben ist, wird sich in weiteren Studien diesbezüglich zeigen.

7 ZUSAMMENFASSUNG

Der Umsatz von Dextromethorphan (DEX) zu dessen CYP2D6 abhängig gebildeten Metaboliten Dextrorphan (DOR) wird seit langer Zeit für die CYP2D6 Phänotypisierung verwendet, jedoch fehlt es bislang an einer systematischen Validierung der hierfür einsetzbaren Phänotypisierungsparameter. Daher war das Ziel dieser Arbeit die Evaluierung von 48 möglichen Parametern in Urin und Plasma anhand definierter Validierungskriterien.

Zu diesem Zweck wurden 84 Probanden und Patienten in fünf Cocktail-Interaktionsstudien je zweimal mit DEX phänotypisiert. Für die Analytik der hierbei gewonnenen Plasma- und Urinproben wurde eine robuste, sensitive und selektive LC-MS/MS Methode entwickelt und validiert. Die Proben wurden jeweils mit und ohne Spaltung der DOR-Glucuronide vermessen, um beide Verfahren zu vergleichen. Die Validierung aller Parameter erfolgte zunächst durch Berechnung der jeweiligen inter- und intraindividuellen Variationskoeffizienten (CV inter/intra) sowie durch Korrelation mit Vergleichsparametern, welche die CYP2D6 Aktivität zuverlässig widerspiegeln. Zur Verifizierung der Phänotypisierungsdaten wurden 48 Probanden auf 26 verschiedene CYP2D6 Allele hin genotypisiert und entsprechend der dem Genotyp nach zu erwartenden Enzymaktivität in ein activity-score System (AS) eingeteilt. Der Zusammenhang zwischen Genotyp-AS und Phänotyp wurde graphisch und mittels einfaktorieller ANOVA rechnerisch überprüft. Für viel versprechende Parameter erfolgte eine weitere Validierung durch lineare Regression zwischen Genotyp-AS und Phänotyp und durch getrennt nach Genotyp-AS durchgeführte Berechnung des CV intra. Zur besseren Vergleichbarkeit wurden die Validierungsergebnisse in ein Scoringssystem umgerechnet. Bestimmungen in Urin ergaben insgesamt höhere CV intra Ergebnisse und schlechtere Zusammenhänge zwischen Genotyp-AS und Phänotyp, zudem spielt hier als Fehlerquelle der Urin pH hinein, was durch lineare Regression der DEX-/DOR-Clearance mit dem Urin pH nachgewiesen wurde. Die Methode der Deglucuronidierung ergab für Messungen in Plasma und Urin weniger Scoringpunkte im Vergleich zu nicht behandelten Proben. Hier erzielten die Plasmaproben zwischen 2 h und 4h15 die besten Scoringergebnisse, zunächst in den grundlegenden Validierungsschritten und ebenso in den zusätzlichen beiden Schritten. Somit ergibt sich ein klarer Vorteil einer Phänotypisierung mit Plasmaparametern, wobei das metabolische Verhältnis in 3h15 Plasma die höchste Scoring-Punktzahl erzielte, so dass sich dieser Parameter als validestes Maß für die CYP2D6 Phänotypisierung feststellen lässt.

8 SUMMARY

The conversion of dextromethorphan (DEX) to its CYP2D6 mediated metabolite dextrorphan (DOR) has been used for CYP2D6 phenotyping for decades, however, the utility of the different possible phenotyping tools needs further validation. In this work 48 different phenotyping metrics in urine and plasma were validated systematically according to pre-defined validation criteria. For this purpose 84 subjects, who took part in five cocktail-interaction trials, were phenotyped with DEX twice. For the analytics of the thereby obtained plasma and urine samples a robust, sensitive, and selective LC MS/MS method was developed and validated first. The samples were then analysed with and without glucuronide-cleavage respectively. Validation of each possible phenotyping-metric was first carried out by calculation of inter- and intraindividual coefficients of variation (CV inter/intra). Furthermore, correlations of all metrics with comparative parameters, which are known to exactly reflect CYP2D6 activity, were evaluated. Phenotyping results were verified by vast genotyping experiments including 26 CYP2D6 alleles for 48 subjects. Genotypes were classified to seven activity-score (AS) sub-groups according to the enzymatic activity expected from the genotyping data. The relations between genotype-AS and phenotype were examined by graphical plots and by one-way ANOVA. The most promising metrics were additionally validated by linear regression between the AS-group and the phenotype as well as by separate calculation of inter- and intraindividual coefficients of variation for each AS-group. The validation results were converted into a scoring-system to allow better comparability for all evaluated metrics. Urine phenotyping gave higher CV intra results and worse relations between genotype-AS and phenotype. Additionally, measurements in urine are influenced by urine-pH, which was proved by linear regression between drug clearance and pH for both analytes. Glucuronide-cleavage gave worse scoring-results for both plasma and urine phenotyping in comparison to untreated samples. Regarding the plasma metrics without deglucuronidation the best accordance with all validation criteria was reached for samples taken between 2 h and 4h15. This was first shown by the basic four validation steps and was then confirmed by two additional steps. A clear advantage of plasma-phenotyping was revealed, while the metabolic ratio DEX/DOR of the 3h15 sample attained the highest scoring-results in particular. Thus, this phenotyping metric is designated the most appropriate tool for CYP2D6 phenotyping according to the thorough validation carried out in this work.

9 LITERATURVERZEICHNIS

1. Bertz, R.J. and G.R. Granneman, *Use of in vitro and in vivo data to estimate the likelihood of metabolic pharmacokinetic interactions*. Clin Pharmacokinet, 1997. **32**(3): p. 210-58.
2. Gasche, Y., et al., *Codeine intoxication associated with ultrarapid CYP2D6 metabolism*. N Engl J Med, 2004. **351**(27): p. 2827-31.
3. Frye, R.F., *Probing the world of cytochrome p450 enzymes*. Mol Interv, 2004. **4**(3): p. 157-62.
4. Estabrook, R.W., *A passion for P450s (rememberances of the early history of research on cytochrome P450)*. Drug Metab Dispos, 2003. **31**(12): p. 1461-73.
5. Nelson, D.R., et al., *P450 superfamily: update on new sequences, gene mapping, accession numbers and nomenclature*. Pharmacogenetics, 1996. **6**(1): p. 1-42.
6. <http://drnelson.utmem.edu/CytochromeP450.html>, *Cytochrome P450 Homepage*. 2005.
7. Ding, X. and L.S. Kaminsky, *Human extrahepatic cytochromes P450: function in xenobiotic metabolism and tissue-selective chemical toxicity in the respiratory and gastrointestinal tracts*. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2003. **43**: p. 149-73.
8. Ghersi-Egea, J.F., et al., *Localization of drug-metabolizing enzyme activities to blood-brain interfaces and circumventricular organs*. J Neurochem, 1994. **62**(3): p. 1089-96.
9. Hukkanen, J., O. Pelkonen, and H. Raunio, *Expression of xenobiotic-metabolizing enzymes in human pulmonary tissue: possible role in susceptibility for ILD*. Eur Respir J Suppl, 2001. **32**: p. 122s-126s.
10. Nebert, D.W. and D.W. Russell, *Clinical importance of the cytochromes P450*. Lancet, 2002. **360**(9340): p. 1155-62.
11. Nelson, D.R., et al., *The P450 superfamily: update on new sequences, gene mapping, accession numbers, early trivial names of enzymes, and nomenclature*. DNA Cell Biol, 1993. **12**(1): p. 1-51.
12. Ingelman-Sundberg, M., *Human drug metabolising cytochrome P450 enzymes: properties and polymorphisms*. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2004. **369**(1): p. 89-104.
13. Zanger, U.M., S. Raimundo, and M. Eichelbaum, *Cytochrome P450 2D6: overview and update on pharmacology, genetics, biochemistry*. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2004. **369**(1): p. 23-37.
14. Yu, A.M., et al., *Screening for endogenous substrates reveals that CYP2D6 is a 5-methoxyindolethylamine O-demethylase*. Pharmacogenetics, 2003. **13**(6): p. 307-19.
15. Coutts, R.T., *Polymorphism in the metabolism of drugs, including antidepressant drugs: comments on phenotyping*. J Psychiatry Neurosci, 1994. **19**(1): p. 30-44.
16. Ellis, S.W., et al., *Evidence that aspartic acid 301 is a critical substrate-contact residue in the active site of cytochrome P450 2D6*. J Biol Chem, 1995. **270**(49): p. 29055-8.
17. Guengerich, F.P., et al., *Role of glutamic acid 216 in cytochrome P450 2D6 substrate binding and catalysis*. Biochemistry, 2003. **42**(5): p. 1245-53.
18. Paine, M.J., et al., *Residues glutamate 216 and aspartate 301 are key determinants of substrate specificity and product regioselectivity in cytochrome P450 2D6*. J Biol Chem, 2003. **278**(6): p. 4021-7.

19. Yu, A.M., et al., *Regeneration of serotonin from 5-methoxytryptamine by polymorphic human CYP2D6*. Pharmacogenetics, 2003. **13**(3): p. 173-81.
20. Hiroi, T., S. Imaoka, and Y. Funae, *Dopamine formation from tyramine by CYP2D6*. Biochem Biophys Res Commun, 1998. **249**(3): p. 838-43.
21. Agundez, J.A., et al., *Frequency of CYP2D6 allelic variants in multiple sclerosis*. Acta Neurol Scand, 1995. **92**(6): p. 464-7.
22. Scordo, M.G., et al., *Cytochrome P450 2D6 genotype and steady state plasma levels of risperidone and 9-hydroxyrisperidone*. Psychopharmacology (Berl), 1999. **147**(3): p. 300-5.
23. Lee, J.T., et al., *The role of genetically determined polymorphic drug metabolism in the beta-blockade produced by propafenone*. N Engl J Med, 1990. **322**(25): p. 1764-8.
24. Buchert, E. and R.L. Woosley, *Clinical implications of variable antiarrhythmic drug metabolism*. Pharmacogenetics, 1992. **2**(1): p. 2-11.
25. Alexanderson, B., D.A. Evans, and F. Sjoqvist, *Steady-state plasma levels of nortriptyline in twins: influence of genetic factors and drug therapy*. Br Med J, 1969. **4**(5686): p. 764-8.
26. Mahgoub, A., et al., *Polymorphic hydroxylation of Debrisoquine in man*. Lancet, 1977. **2**(8038): p. 584-6.
27. Eichelbaum, M., et al., *Defective N-oxidation of sparteine in man: a new pharmacogenetic defect*. Eur J Clin Pharmacol, 1979. **16**(3): p. 183-7.
28. Gaedigk, A., et al., *The CYP2D6 Activity Score: Translating Genotype Information into a Qualitative Measure of Phenotype*. Clin Pharmacol Ther, 2007.
29. Bertilsson, L., et al., *Nortriptyline and antipyrine clearance in relation to debrisoquine hydroxylation in man*. Life Sci, 1980. **27**(18): p. 1673-7.
30. Eichelbaum, M., et al., *Polymorphic oxidation of sparteine and debrisoquine: related pharmacogenetic entities*. Clin Pharmacol Ther, 1982. **31**(2): p. 184-6.
31. Bertilsson, L., et al., *Molecular genetics of CYP2D6: clinical relevance with focus on psychotropic drugs*. Br J Clin Pharmacol, 2002. **53**(2): p. 111-22.
32. Sachse, C., et al., *Cytochrome P450 2D6 variants in a Caucasian population: allele frequencies and phenotypic consequences*. Am J Hum Genet, 1997. **60**(2): p. 284-95.
33. www.imm.ki.se/CYPalleles/cyp2d6.htm.
34. Kimura, S., et al., *The human debrisoquine 4-hydroxylase (CYP2D) locus: sequence and identification of the polymorphic CYP2D6 gene, a related gene, and a pseudogene*. Am J Hum Genet, 1989. **45**(6): p. 889-904.
35. Kivisto, K.T. and H.K. Kroemer, *Use of probe drugs as predictors of drug metabolism in humans*. J Clin Pharmacol, 1997. **37**(1 Suppl): p. 40S-48S.
36. Juran, B.D., L.J. Egan, and K.N. Lazaridis, *The AmpliChip CYP450 test: principles, challenges, and future clinical utility in digestive disease*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2006. **4**(7): p. 822-30.
37. Raimundo, S., et al., *A novel intronic mutation, 2988G>A, with high predictivity for impaired function of cytochrome P450 2D6 in white subjects*. Clin Pharmacol Ther, 2004. **76**(2): p. 128-38.
38. Ingelman-Sundberg, M., *Duplication, multiduplication, and amplification of genes encoding drug-metabolizing enzymes: evolutionary, toxicological, and clinical pharmacological aspects*. Drug Metab Rev, 1999. **31**(2): p. 449-59.
39. Kirchheiner, J., et al., *Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response*. Mol Psychiatry, 2004. **9**(5): p. 442-73.

40. Fux, R., et al., *Impact of CYP2D6 genotype on adverse effects during treatment with metoprolol: a prospective clinical study*. Clin Pharmacol Ther, 2005. **78**(4): p. 378-87.
41. Kim, K., J.A. Johnson, and H. Derendorf, *Differences in drug pharmacokinetics between East Asians and Caucasians and the role of genetic polymorphisms*. J Clin Pharmacol, 2004. **44**(10): p. 1083-105.
42. Bebia, Z., et al., *Bioequivalence revisited: influence of age and sex on CYP enzymes*. Clin Pharmacol Ther, 2004. **76**(6): p. 618-27.
43. Anderson, G.D., *Sex and racial differences in pharmacological response: where is the evidence? Pharmacogenetics, pharmacokinetics, and pharmacodynamics*. J Womens Health (Larchmt), 2005. **14**(1): p. 19-29.
44. Labbe, L., et al., *Effect of gender, sex hormones, time variables and physiological urinary pH on apparent CYP2D6 activity as assessed by metabolic ratios of marker substrates*. Pharmacogenetics, 2000. **10**(5): p. 425-38.
45. Hou, Z.Y., et al., *Salivary analysis for determination of dextromethorphan metabolic phenotype*. Clin Pharmacol Ther, 1991. **49**(4): p. 410-9.
46. Barnhart, J.W., *The urinary excretion of dextromethorphan and three metabolites in dogs and humans*. Toxicol Appl Pharmacol, 1980. **55**(1): p. 43-8.
47. Kashuba, A.D., et al., *Quantification of intraindividual variability and the influence of menstrual cycle phase on CYP2D6 activity as measured by dextromethorphan phenotyping*. Pharmacogenetics, 1998. **8**(5): p. 403-10.
48. Funck-Brentano, C., et al., *Measurement of CYP2D6 and CYP3A4 activity in vivo with dextromethorphan: sources of variability and predictors of adverse effects in 419 healthy subjects*. Eur J Clin Pharmacol, 2005. **61**(11): p. 821-9.
49. Strolin Benedetti, M. and E.L. Baltés, *Drug metabolism and disposition in children*. Fundam Clin Pharmacol, 2003. **17**(3): p. 281-99.
50. Vandel, P., *Antidepressant drugs in the elderly--role of the cytochrome P450 2D6*. World J Biol Psychiatry, 2003. **4**(2): p. 74-80.
51. Eichelbaum, M., et al., *The influence of enzyme induction on polymorphic sparteine oxidation*. Br J Clin Pharmacol, 1986. **22**(1): p. 49-53.
52. Syvalahti, E.K., et al., *Inhibitory effects of neuroleptics on debrisoquine oxidation in man*. Br J Clin Pharmacol, 1986. **22**(1): p. 89-92.
53. Kroon, L.A., *Drug interactions with smoking*. Am J Health Syst Pharm, 2007. **64**(18): p. 1917-21.
54. Miksys, S. and R.F. Tyndale, *The unique regulation of brain cytochrome P450 2 (CYP2) family enzymes by drugs and genetics*. Drug Metab Rev, 2004. **36**(2): p. 313-33.
55. Bock, K.W., et al., *The influence of environmental and genetic factors on CYP2D6, CYP1A2 and UDP-glucuronosyltransferases in man using sparteine, caffeine, and paracetamol as probes*. Pharmacogenetics, 1994. **4**(4): p. 209-18.
56. Steiner, E., et al., *A family study of genetic and environmental factors determining polymorphic hydroxylation of debrisoquin*. Clin Pharmacol Ther, 1985. **38**(4): p. 394-401.
57. Baumann, P., *Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of the selective serotonin reuptake inhibitors*. Clin Pharmacokinet, 1996. **31**(6): p. 444-69.
58. Turnheim, K., *[Adverse effects of psychotropic drugs in the elderly]*. Wien Klin Wochenschr, 2000. **112**(9): p. 394-401.
59. Phillips, K.A., et al., *Potential role of pharmacogenomics in reducing adverse drug reactions: a systematic review*. Jama, 2001. **286**(18): p. 2270-9.

60. Kirchheiner, J., et al., *CYP2D6 and CYP2C19 genotype-based dose recommendations for antidepressants: a first step towards subpopulation-specific dosages*. Acta Psychiatr Scand, 2001. **104**(3): p. 173-92.
61. Millican, E., et al., *Genetic-based dosing in orthopaedic patients beginning warfarin therapy*. Blood, 2007.
62. McElroy, S., et al., *CYP2D6 genotyping as an alternative to phenotyping for determination of metabolic status in a clinical trial setting*. AAPS PharmSci, 2000. **2**(4): p. E33.
63. de Leon, J., M.T. Susce, and E. Murray-Carmichael, *The AmpliChip CYP450 genotyping test: Integrating a new clinical tool*. Mol Diagn Ther, 2006. **10**(3): p. 135-51.
64. Zaigler, M., I. Tantcheva-Poor, and U. Fuhr, *Problems and perspectives of phenotyping for drug-metabolizing enzymes in man*. Int J Clin Pharmacol Ther, 2000. **38**(1): p. 1-9.
65. Kohler, G.I., et al., *Drug-drug interactions in medical patients: effects of in-hospital treatment and relation to multiple drug use*. Int J Clin Pharmacol Ther, 2000. **38**(11): p. 504-13.
66. Zhou, H., Z. Tong, and J.F. McLeod, *"Cocktail" approaches and strategies in drug development: valuable tool or flawed science?* J Clin Pharmacol, 2004. **44**(2): p. 120-34.
67. Breimer, D.D. and J.H. Schellens, *A 'cocktail' strategy to assess in vivo oxidative drug metabolism in humans*. Trends Pharmacol Sci, 1990. **11**(6): p. 223-5.
68. Schellens, J.H., et al., *Influence of enzyme induction and inhibition on the oxidation of nifedipine, sparteine, mephenytoin and antipyrine in humans as assessed by a "cocktail" study design*. J Pharmacol Exp Ther, 1989. **249**(2): p. 638-45.
69. Frye, R.F., et al., *Validation of the five-drug "Pittsburgh cocktail" approach for assessment of selective regulation of drug-metabolizing enzymes*. Clin Pharmacol Ther, 1997. **62**(4): p. 365-76.
70. Fuhr, U., A. Jetter, and J. Kirchheiner, *Appropriate phenotyping procedures for drug metabolizing enzymes and transporters in humans and their simultaneous use in the "cocktail" approach*. Clin Pharmacol Ther, 2007. **81**(2): p. 270-83.
71. Scott, R.J., et al., *Determination of a 'GW cocktail' of cytochrome P450 probe substrates and their metabolites in plasma and urine using automated solid phase extraction and fast gradient liquid chromatography tandem mass spectrometry*. Rapid Commun Mass Spectrom, 1999. **13**(23): p. 2305-19.
72. Yin, O.Q., et al., *Rapid determination of five probe drugs and their metabolites in human plasma and urine by liquid chromatography/tandem mass spectrometry: application to cytochrome P450 phenotyping studies*. Rapid Commun Mass Spectrom, 2004. **18**(23): p. 2921-33.
73. Abdel-Rahman, S.M., et al., *Concordance between tramadol and dextromethorphan parent/metabolite ratios: the influence of CYP2D6 and non-CYP2D6 pathways on biotransformation*. J Clin Pharmacol, 2002. **42**(1): p. 24-9.
74. Pedersen, R.S., P. Damkier, and K. Brosen, *Tramadol as a new probe for cytochrome P450 2D6 phenotyping: a population study*. Clin Pharmacol Ther, 2005. **77**(6): p. 458-67.
75. Johnson, J.A. and B.S. Burlew, *Metoprolol metabolism via cytochrome P4502D6 in ethnic populations*. Drug Metab Dispos, 1996. **24**(3): p. 350-5.
76. Schmid, B., et al., *Polymorphic dextromethorphan metabolism: co-segregation of oxidative O-demethylation with debrisoquin hydroxylation*. Clin Pharmacol Ther, 1985. **38**(6): p. 618-24.

77. Streetman, D.S., J.S. Bertino, Jr., and A.N. Nafziger, *Phenotyping of drug-metabolizing enzymes in adults: a review of in-vivo cytochrome P450 phenotyping probes*. Pharmacogenetics, 2000. **10**(3): p. 187-216.
78. Sohn, D.R., et al., *Utility of a one-point (3-hour postdose) plasma metabolic ratio as a phenotyping test using metoprolol in two east Asian populations*. Ther Drug Monit, 1992. **14**(3): p. 184-9.
79. Streetman, D.S., et al., *Dose dependency of dextromethorphan for cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) phenotyping*. Clin Pharmacol Ther, 1999. **66**(5): p. 535-41.
80. Masimirembwa, C., et al., *Phenotype and genotype analysis of debrisoquine hydroxylase (CYP2D6) in a black Zimbabwean population. Reduced enzyme activity and evaluation of metabolic correlation of CYP2D6 probe drugs*. Eur J Clin Pharmacol, 1996. **51**(2): p. 117-22.
81. Ozdemir, M., et al., *Assessment of in vivo CYP2D6 activity: differential sensitivity of commonly used probes to urine pH*. J Clin Pharmacol, 2004. **44**(12): p. 1398-404.
82. Granvil, C.P., et al., *4-Hydroxylation of debrisoquine by human CYP1A1 and its inhibition by quinidine and quinine*. J Pharmacol Exp Ther, 2002. **301**(3): p. 1025-32.
83. Lu, A.Y., R.W. Wang, and J.H. Lin, *Cytochrome P450 in vitro reaction phenotyping: a re-evaluation of approaches used for P450 isoform identification*. Drug Metab Dispos, 2003. **31**(4): p. 345-50.
84. Tanaka, E., N. Kurata, and H. Yasuhara, *How useful is the "cocktail approach" for evaluating human hepatic drug metabolizing capacity using cytochrome P450 phenotyping probes in vivo?* J Clin Pharm Ther, 2003. **28**(3): p. 157-65.
85. Brosen, K., S.V. Otton, and L.F. Gram, *Sparteine oxidation polymorphism: a family study*. Br J Clin Pharmacol, 1986. **21**(6): p. 661-7.
86. Kevorkian, J.P., et al., *Assessment of individual CYP2D6 activity in extensive metabolizers with renal failure: comparison of sparteine and dextromethorphan*. Clin Pharmacol Ther, 1996. **59**(5): p. 583-92.
87. Rostami-Hodjegan, A., H.K. Kroemer, and G.T. Tucker, *In-vivo indices of enzyme activity: the effect of renal impairment on the assessment of CYP2D6 activity*. Pharmacogenetics, 1999. **9**(3): p. 277-86.
88. Laugesen, S., et al., *Paroxetine, a cytochrome P450 2D6 inhibitor, diminishes the stereoselective O-demethylation and reduces the hypoalgesic effect of tramadol*. Clin Pharmacol Ther, 2005. **77**(4): p. 312-23.
89. Paar, W.D., P. Frankus, and H.J. Dengler, *The metabolism of tramadol by human liver microsomes*. Clin Investig, 1992. **70**(8): p. 708-10.
90. Subrahmanyam, V., et al., *Identification of cytochrome P-450 isoforms responsible for cis-tramadol metabolism in human liver microsomes*. Drug Metab Dispos, 2001. **29**(8): p. 1146-55.
91. Paar, W.D., et al., *Polymorphic CYP2D6 mediates O-demethylation of the opioid analgesic tramadol*. Eur J Clin Pharmacol, 1997. **53**(3-4): p. 235-9.
92. Lennard, M.S., et al., *Oxidation phenotype--a major determinant of metoprolol metabolism and response*. N Engl J Med, 1982. **307**(25): p. 1558-60.
93. Otton, S.V., et al., *Use of quinidine inhibition to define the role of the sparteine/debrisoquine cytochrome P450 in metoprolol oxidation by human liver microsomes*. J Pharmacol Exp Ther, 1988. **247**(1): p. 242-7.
94. Lennard, M.S., et al., *Differential stereoselective metabolism of metoprolol in extensive and poor debrisoquin metabolizers*. Clin Pharmacol Ther, 1983. **34**(6): p. 732-7.

95. Tamminga, W.J., et al., *An optimized methodology for combined phenotyping and genotyping on CYP2D6 and CYP2C19*. Eur J Clin Pharmacol, 2001. **57**(2): p. 143-6.
96. al-Hadidi, H.F., Y.M. Irshaid, and N.M. Rawashdeh, *Metoprolol alpha-hydroxylation is a poor probe for debrisoquine oxidation (CYP2D6) polymorphism in Jordanians*. Eur J Clin Pharmacol, 1994. **47**(4): p. 311-4.
97. Sommers, D.K., J. Moncrieff, and J. Avenant, *Non-correlation between debrisoquine and metoprolol polymorphisms in the Venda*. Hum Toxicol, 1989. **8**(5): p. 365-8.
98. Chainuvati, S., et al., *Combined phenotypic assessment of cytochrome p450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, and 3A, N-acetyltransferase-2, and xanthine oxidase activities with the "Cooperstown 5+1 cocktail"*. Clin Pharmacol Ther, 2003. **74**(5): p. 437-47.
99. Zineh, I., et al., *Pharmacokinetics and CYP2D6 genotypes do not predict metoprolol adverse events or efficacy in hypertension*. Clin Pharmacol Ther, 2004. **76**(6): p. 536-44.
100. Kirchheiner, J., et al., *Impact of the ultrarapid metabolizer genotype of cytochrome P450 2D6 on metoprolol pharmacokinetics and pharmacodynamics*. Clin Pharmacol Ther, 2004. **76**(4): p. 302-12.
101. Cochems, A., P. Harding, and L. Liddicoat, *Dextromethorphan in Wisconsin drivers*. J Anal Toxicol, 2007. **31**(4): p. 227-32.
102. Bem, J.L. and R. Peck, *Dextromethorphan. An overview of safety issues*. Drug Saf, 1992. **7**(3): p. 190-9.
103. Cranston, J.W. and R. Yoast, *Abuse of dextromethorphan*. Arch Fam Med, 1999. **8**(2): p. 99-100.
104. Hahn, K.J., [*Pharmacology of antitussive agents*]. Beitr Klin Erforsch Tuberk Lungenkr, 1968. **138**(4): p. 343-8.
105. Brown, C., et al., *Antitussive activity of sigma-1 receptor agonists in the guinea-pig*. Br J Pharmacol, 2004. **141**(2): p. 233-40.
106. Tortella, F.C., et al., *Novel anticonvulsant analogs of dextromethorphan: improved efficacy, potency, duration and side-effect profile*. J Pharmacol Exp Ther, 1994. **268**(2): p. 727-33.
107. Szekely, J.I., L.G. Sharpe, and J.H. Jaffe, *Induction of phencyclidine-like behavior in rats by dextrorphan but not dextromethorphan*. Pharmacol Biochem Behav, 1991. **40**(2): p. 381-6.
108. Procter and Gamble, S., *Fachinformation Vicks® Formel 44 Calmin Hustensirup*. 2001.
109. Wu, D., et al., *Effects of route of administration on dextromethorphan pharmacokinetics and behavioral response in the rat*. J Pharmacol Exp Ther, 1995. **274**(3): p. 1431-7.
110. Kukanich, B. and M.G. Papich, *Plasma profile and pharmacokinetics of dextromethorphan after intravenous and oral administration in healthy dogs*. J Vet Pharmacol Ther, 2004. **27**(5): p. 337-41.
111. Schadel, M., et al., *Pharmacokinetics of dextromethorphan and metabolites in humans: influence of the CYP2D6 phenotype and quinidine inhibition*. J Clin Psychopharmacol, 1995. **15**(4): p. 263-9.
112. Nakashima, D., et al., *Effect of Cinacalcet Hydrochloride, a New Calcimimetic Agent, on the Pharmacokinetics of Dextromethorphan: In Vitro and Clinical Studies*. J Clin Pharmacol, 2007.
113. Jacqz-Aigrain, E., C. Funck-Brentano, and T. Cresteil, *CYP2D6- and CYP3A-dependent metabolism of dextromethorphan in humans*. Pharmacogenetics, 1993. **3**(4): p. 197-204.

114. Yu, A., et al., *Characterization of dextromethorphan O- and N-demethylation catalyzed by highly purified recombinant human CYP2D6*. Drug Metab Dispos, 2001. **29**(11): p. 1362-5.
115. Yu, A. and R.L. Haining, *Comparative contribution to dextromethorphan metabolism by cytochrome P450 isoforms in vitro: can dextromethorphan be used as a dual probe for both CYP2D6 and CYP3A activities?* Drug Metab Dispos, 2001. **29**(11): p. 1514-20.
116. Lutz, U., et al., *LC-MS/MS analysis of dextromethorphan metabolism in human saliva and urine to determine CYP2D6 phenotype and individual variability in N-demethylation and glucuronidation*. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2004. **813**(1-2): p. 217-25.
117. Jones, D.R., et al., *Quantification of dextromethorphan and metabolites: a dual phenotypic marker for cytochrome P450 3A4/5 and 2D6 activity*. J Chromatogr B Biomed Appl, 1996. **678**(1): p. 105-11.
118. Kohler, D., et al., *CYP2D6 genotype and phenotyping by determination of dextromethorphan and metabolites in serum of healthy controls and of patients under psychotropic medication*. Pharmacogenetics, 1997. **7**(6): p. 453-61.
119. Chladek, J., et al., *In-vivo indices of CYP2D6 activity: comparison of dextromethorphan metabolic ratios in 4-h urine and 3-h plasma*. Eur J Clin Pharmacol, 2000. **56**(9-10): p. 651-7.
120. Chen, Z.R., A.A. Somogyi, and F. Bochner, *Simultaneous determination of dextromethorphan and three metabolites in plasma and urine using high-performance liquid chromatography with application to their disposition in man*. Ther Drug Monit, 1990. **12**(1): p. 97-104.
121. Di Marco, M.P., et al., *The effect of grapefruit juice and seville orange juice on the pharmacokinetics of dextromethorphan: the role of gut CYP3A and P-glycoprotein*. Life Sci, 2002. **71**(10): p. 1149-60.
122. Schmider, J., et al., *Metabolism of dextromethorphan in vitro: involvement of cytochromes P450 2D6 and 3A3/4, with a possible role of 2E1*. Biopharm Drug Dispos, 1997. **18**(3): p. 227-40.
123. Vengurlekar, S.S., et al., *A sensitive LC-MS/MS assay for the determination of dextromethorphan and metabolites in human urine--application for drug interaction studies assessing potential CYP3A and CYP2D6 inhibition*. J Pharm Biomed Anal, 2002. **30**(1): p. 113-24.
124. Eichhold, T.H., et al., *Simultaneous determination of dextromethorphan, dextrophan, and guaifenesin in human plasma using semi-automated liquid/liquid extraction and gradient liquid chromatography tandem mass spectrometry*. J Pharm Biomed Anal, 2007. **43**(2): p. 586-600.
125. Lin, T., et al., *In vitro assessment of cytochrome P450 inhibition: Strategies for increasing LC/MS-based assay throughput using a one-point IC(50) method and multiplexing high-performance liquid chromatography*. J Pharm Sci, 2007. **96**(9): p. 2485-2493.
126. Dixit, V., et al., *In vitro LC-MS cocktail assays to simultaneously determine human cytochrome P450 activities*. Biopharm Drug Dispos, 2007. **28**(5): p. 257-62.
127. Dayer, P., T. Leemann, and R. Striberni, *Dextromethorphan O-demethylation in liver microsomes as a prototype reaction to monitor cytochrome P-450 db1 activity*. Clin Pharmacol Ther, 1989. **45**(1): p. 34-40.
128. Chladek, J., et al., *Intra-individual variability and influence of urine collection period on dextromethorphan metabolic ratios in healthy subjects*. Fundam Clin Pharmacol, 1999. **13**(4): p. 508-15.

129. Capon, D.A., et al., *The influence of CYP2D6 polymorphism and quinidine on the disposition and antitussive effect of dextromethorphan in humans*. Clin Pharmacol Ther, 1996. **60**(3): p. 295-307.
130. von Moltke, L.L., et al., *Multiple human cytochromes contribute to biotransformation of dextromethorphan in-vitro: role of CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, and CYP3A*. J Pharm Pharmacol, 1998. **50**(9): p. 997-1004.
131. Takashima, T., et al., *Evaluation of dextromethorphan metabolism using hepatocytes from CYP2D6 poor and extensive metabolizers*. Drug Metab Pharmacokinet, 2005. **20**(3): p. 177-82.
132. Griese, E.U., et al., *Assessment of the predictive power of genotypes for the in-vivo catalytic function of CYP2D6 in a German population*. Pharmacogenetics, 1998. **8**(1): p. 15-26.
133. Yeh, G.C., et al., *Analysis of pharmacokinetic parameters for assessment of dextromethorphan metabolic phenotypes*. J Biomed Sci, 2003. **10**(5): p. 552-64.
134. Basci, N.E., et al., *Omission of the deconjugation step in urine analysis and the unaltered outcome of CYP2D6 phenotyping with dextromethorphan*. Eur J Drug Metab Pharmacokinet, 1998. **23**(1): p. 1-5.
135. Hu, O.Y., et al., *Novel single-point plasma or saliva dextromethorphan method for determining CYP2D6 activity*. J Pharmacol Exp Ther, 1998. **285**(3): p. 955-60.
136. Borges, S., et al., *Dextromethorphan to dextrorphan urinary metabolic ratio does not reflect dextromethorphan oral clearance*. Drug Metab Dispos, 2005. **33**(7): p. 1052-5.
137. Duche, J.C., et al., *Dextromethorphan O-demethylation and dextrorphan glucuronidation in a French population*. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol, 1993. **31**(8): p. 392-8.
138. Jacqz, E., H. Dulac, and H. Mathieu, *Phenotyping polymorphic drug metabolism in the French Caucasian population*. Eur J Clin Pharmacol, 1988. **35**(2): p. 167-71.
139. Kupfer, A., B. Schmid, and G. Pfaff, *Pharmacogenetics of dextromethorphan O-demethylation in man*. Xenobiotica, 1986. **16**(5): p. 421-33.
140. Hou, Z.Y., et al., *Determination of dextromethorphan metabolic phenotype by salivary analysis with a reference to genotype in Chinese patients receiving renal hemodialysis*. Clin Pharmacol Ther, 1996. **59**(4): p. 411-7.
141. Tomalik-Scharte, D., et al., *Effect of propiverine on cytochrome P450 enzymes: a cocktail interaction study in healthy volunteers*. Drug Metab Dispos, 2005. **33**(12): p. 1859-66.
142. Lam, Y.W. and S.Y. Rodriguez, *High-performance liquid chromatography determination of dextromethorphan and dextrorphan for oxidation phenotyping by fluorescence and ultraviolet detection*. Ther Drug Monit, 1993. **15**(4): p. 300-4.
143. FDA. Food and Drug Administration, G.f.I.B.M.V., *Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation*. . 2001.
144. CPMP/ICH/381/95, *Note for Guidance on Validation of Analytical Procedures: Definitions and Terminology*. 1994.
145. CPMP/ICH/281/95, *EEC Note for Guidance, Validation of Analytical Procedures: Methodology*. 1996.
146. Shah VP, M.K., Dighe S, McGilveray IJ, Skelly JP, Yacobi A, et al. , *Analytical methods validation: bioavailability, bioequivalence and pharmacokinetic studies. Conference report*. Eur J Drug Metab Pharmacokinet 1991.
147. Gaedigk, A., et al., *Unique CYP2D6 activity distribution and genotype-phenotype discordance in black Americans*. Clin Pharmacol Ther, 2002. **72**(1): p. 76-89.

148. Gaedigk, A., et al., *Limited association of the 2988g > a single nucleotide polymorphism with CYP2D6*41 in black subjects*. Clin Pharmacol Ther, 2005. **77**(3): p. 228-30; author reply 230-1.
149. Gaedigk, A., et al., *Identification and characterization of novel sequence variations in the cytochrome P4502D6 (CYP2D6) gene in African Americans*. Pharmacogenomics J, 2005. **5**(3): p. 173-82.
150. Corchero, J., et al., *The CYP2D6 humanized mouse: effect of the human CYP2D6 transgene and HNF4alpha on the disposition of debrisoquine in the mouse*. Mol Pharmacol, 2001. **60**(6): p. 1260-7.
151. Gaedigk, A., et al., *CYP2D6*36 gene arrangements within the cyp2d6 locus: association of CYP2D6*36 with poor metabolizer status*. Drug Metab Dispos, 2006. **34**(4): p. 563-9.
152. Gaedigk, A., et al., *Cytochrome P4502D6 (CYP2D6) gene locus heterogeneity: characterization of gene duplication events*. Clin Pharmacol Ther, 2007. **81**(2): p. 242-51.
153. Gaedigk, A., et al., *Identification and characterization of CYP2D6*56B, an allele associated with the poor metabolizer phenotype*. Clin Pharmacol Ther, 2007. **81**(6): p. 817-20.
154. Gaedigk, A., et al., *Discovery of a novel nonfunctional cytochrome P450 2D6 allele, CYP2D6*42, in African American subjects*. Clin Pharmacol Ther, 2003. **73**(6): p. 575-6.
155. Kirkwood, T.B.L., *Geometric Means and Measures of Dispersion*. Biometrics, 1979. **Vol. 35**(No. 4. (Dec., 1979)): p. pp. 908-909.
156. Bozkurt, A., et al., *Metabolic ratios of four probes of CYP2D6 in Turkish subjects: a cross-over study*. Eur J Drug Metab Pharmacokinet, 1996. **21**(4): p. 309-14.
157. Dalen, P., et al., *Inhibition of debrisoquine hydroxylation with quinidine in subjects with three or more functional CYP2D6 genes*. Br J Clin Pharmacol, 2000. **49**(2): p. 180-4.
158. Dayer, P., et al., *Bioactivation of the narcotic drug codeine in human liver is mediated by the polymorphic monooxygenase catalyzing debrisoquine 4-hydroxylation (cytochrome P-450 dbl/bufI)*. Biochem Biophys Res Commun, 1988. **152**(1): p. 411-6.
159. Distlerath, L.M. and F.P. Guengerich, *Characterization of a human liver cytochrome P-450 involved in the oxidation of debrisoquine and other drugs by using antibodies raised to the analogous rat enzyme*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1984. **81**(23): p. 7348-52.
160. Schellens, J.H., et al., *Lack of pharmacokinetic interaction between nifedipine, sparteine and phenytoin in man*. Br J Clin Pharmacol, 1991. **31**(2): p. 175-8.
161. Poulsen, L., et al., *The hypoalgesic effect of tramadol in relation to CYP2D6*. Clin Pharmacol Ther, 1996. **60**(6): p. 636-44.
162. Cerqueira, P.M., et al., *Influence of chronic renal failure on stereoselective metoprolol metabolism in hypertensive patients*. J Clin Pharmacol, 2005. **45**(12): p. 1422-33.
163. Kim, M., et al., *Inhibition of the enantioselective oxidative metabolism of metoprolol by verapamil in human liver microsomes*. Drug Metab Dispos, 1993. **21**(2): p. 309-17.
164. Tegeder, I., J. Lotsch, and G. Geisslinger, *Pharmacokinetics of opioids in liver disease*. Clin Pharmacokinet, 1999. **37**(1): p. 17-40.

165. Kennedy, M.J., et al., *Comparison of various urine collection intervals for caffeine and dextromethorphan phenotyping in children*. J Clin Pharmacol, 2004. **44**(7): p. 708-14.
166. Siener, R. and A. Hesse, *The effect of a vegetarian and different omnivorous diets on urinary risk factors for uric acid stone formation*. Eur J Nutr, 2003. **42**(6): p. 332-7.
167. Frank, D., U. Jaehde, and U. Fuhr, *Evaluation of probe drugs and pharmacokinetic metrics for CYP2D6 phenotyping*. Eur J Clin Pharmacol, 2007. **63**(4): p. 321-33.
168. Luo, H.R., et al., *Identification of CYP2D6 impaired functional alleles in Mexican Americans*. Eur J Clin Pharmacol, 2005. **61**(11): p. 797-802.
169. Tateishi, T., et al., *Analysis of the CYP2D6 gene in relation to dextromethorphan O-demethylation capacity in a Japanese population*. Clin Pharmacol Ther, 1999. **65**(5): p. 570-5.

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.	Klinisch relevante Substrate von CYP2D6 [13]	4
Tabelle 2.	Empfohlene Phänotypisierungsverfahren in Cocktailstudien [70]	15
Tabelle 3.	Validierungskriterien für CYP2D6 Testsubstrate [64, 77]	18
Tabelle 4.	Validierungskriterien für CYP2D6 Phänotypisierungsparameter [64, 77]	19
Tabelle 5.	Demographische Statistik und Raucherstatus der Studienpopulationen	40
Tabelle 6.	Bestandteile der Phänotypisierungscocktails und ihre Dosierungen	41
Tabelle 7.	Blutabnahmen	45
Tabelle 8.	Urinsammelperioden	45
Tabelle 9.	Pipettierschema zur Herstellung von Kalibrierstandards (CS), Leer- und Probandenproben (Konzentrationen bei Messung von Plasmaproben ohne Deglucuronidierung)	49
Tabelle 10.	Pipettierschema zur Herstellung von Qualitätskontrollproben (QC)	50
Tabelle 11.	SRM-Übergänge und Kollisionsenergien zur MS/MS-Detektion von DEX, DOR und d3-DEX (ISDT)	52
Tabelle 12.	Kenngößen der Peakintegration mit LCQuan	52
Tabelle 13.	Pipettierschema: Recovery in Plasma	57
Tabelle 14.	Pipettierschema: Matrix-Effekte Plasma	58
Tabelle 15.	Das activity-score System	62
Tabelle 16.	Ausgeschiedene Mengen [μmol] an DEX-Metaboliten nach Gabe von 30 mg DEX-HBr [116]	64
Tabelle 17.	Konzentrationen der Kalibrierstandards (CS) von DEX und DOR: Messung ohne Deglucuronidierung	72
Tabelle 18.	Konzentrationen der Kalibrierstandards (CS) von DEX und DOR: Messung mit Deglucuronidierung	72
Tabelle 19.	Konzentrationen der Qualitätskontrollproben (QC) für DEX und DOR: Messung ohne Deglucuronidierung	73
Tabelle 20.	Konzentrationen der Qualitätskontrollproben (QC) für DEX und DOR: Messung mit Deglucuronidierung	73
Tabelle 21.	Validierte Präzision und Richtigkeit von fünf aufeinander folgenden Proben gleicher Konzentration (Intraday-assay) an fünf aufeinander folgenden Tagen (Interday-assay) für alle QC-Level von DEX und DOR	74

Tabelle 22.	Mittlere Recovery [%] von DEX und DOR aus Plasma (n = 3)	76
Tabelle 23.	Mittlere Recovery [%] des ISTD aus Plasma (n = 3)	76
Tabelle 24.	Ionensuppression [%] durch Plasma auf Signale von DEX und DOR (n = 3)	76
Tabelle 25.	Ionensuppression [%] durch Plasma auf Signale des ISTD (n = 3)	76
Tabelle 26.	Untersuchung der Stabilität von DEX und DOR in Plasmaproben (n = 3) während der Probenaufarbeitung	77
Tabelle 27.	Untersuchung der Stabilität von DEX und DOR in aufgearbeiteten und eingefrorenen Plasmaproben (n = 3)	77
Tabelle 28.	Untersuchung der Stabilität von DEX und DOR in Plasmaproben (n = 3) nach 24-stündiger Lagerung im Autosampler bei 5°C	77
Tabelle 29.	Untersuchung der Stabilität von DEX und DOR in Plasmaproben (n = 3) nach 3 Einfrier- und Auftauzyklen	78
Tabelle 30.	Untersuchung der Stabilität von DEX und DOR in Plasmaproben (n = 3) nach Lagerung bei -80°C für über drei Monate	78
Tabelle 31.	Konzentrationen der Kalibrierstandards (CS) von DEX und DOR: Messung ohne Deglucuronidierung	78
Tabelle 32.	Konzentrationen der Kalibrierstandards (CS) von DEX und DOR: Messung mit Deglucuronidierung	79
Tabelle 33.	Konzentrationen der Qualitätskontrollproben (QC) für DEX und DOR: Messung ohne Deglucuronidierung	79
Tabelle 34.	Konzentrationen der Qualitätskontrollproben (QC) für DEX und DOR: Messung mit Deglucuronidierung	79
Tabelle 35.	Validierte Präzision und Richtigkeit von fünf aufeinander folgenden Proben gleicher Konzentration (Intraday-assay) an fünf aufeinander folgenden Tagen (Interday-assay) für alle QC-Level von DEX und DOR ⁸⁰	
Tabelle 36.	Mittlere Recovery [%] von DEX und DOR aus Urin (n = 3)	81
Tabelle 37.	Mittlere Recovery [%] des ISTD aus Urin (n = 3)	81
Tabelle 38.	Ionensuppression/Signalverstärkung [%] durch Urin auf Signale von DEX und DOR (n = 3)	81
Tabelle 39.	Ionensuppression/Signalverstärkung [%] durch Urin auf Signale des ISTD (n = 3)	81
Tabelle 40.	CYP2D6 Genotypen: Studien A-D	82

Tabelle 41.	CYP2D6 Genotypen: Studie E	83
Tabelle 42.	CYP2D6 activity-score Einteilung	83
Tabelle 43.	Zusammengefasste Ergebnisse der Bestimmung in Plasma ohne Deglucuronidierung von DEX und DOR	84
Tabelle 44.	Zusammengefasste Ergebnisse der Konzentrationsbestimmung von DEX und DOR in Plasma mit Deglucuronidierung	90
Tabelle 45.	Zusammengefasste Ergebnisse der DEX und DOR Bestimmungen in Urin: Messung ohne Deglucuronidierung	91
Tabelle 46.	Zusammengefasste Ergebnisse der DEX und DOR Bestimmungen in Urin: Messung mit Deglucuronidierung	93
Tabelle 47.	CV inter und CV intra [%]: Vergleichsparameter	95
Tabelle 48.	CV inter und CV intra [%] der Einzelkonzentrationen DEX: Plasma ohne Deglucuronidierung	95
Tabelle 49.	CV inter und CV intra [%] des MV DEX/DOR: Plasma ohne Deglucuronidierung	95
Tabelle 50.	CV inter und CV intra [%] der Einzelkonzentrationen DEX: Plasma mit Deglucuronidierung	96
Tabelle 51.	CV inter und CV intra [%] des MV DEX/DOR: Plasma mit Deglucuronidierung	96
Tabelle 52.	CV inter und CV intra [%] der Einzelkonzentrationen DEX: Urin ohne Deglucuronidierung	96
Tabelle 53.	CV inter und CV intra [%] des MV DEX/DOR: Urin ohne Deglucuronidierung	96
Tabelle 54.	CV inter und CV intra [%] der Einzelkonzentrationen DEX: Urin mit Deglucuronidierung	97
Tabelle 55.	CV inter und CV intra [%] des MV DEX/DOR: Urin mit Deglucuronidierung	97
Tabelle 56.	Ergebnisse der Korrelationsanalyse für EM: Messungen in Plasma ohne Deglucuronidierung	98
Tabelle 57.	Ergebnisse der Korrelationsanalyse für EM: Messungen in Plasma mit Deglucuronidierung	99
Tabelle 58.	Ergebnisse der Korrelationsanalyse für EM: DEX und DOR Bestimmungen in Urin ohne Deglucuronidierung	99

Tabelle 59.	Ergebnisse der Korrelationsanalyse für EM: DEX und DOR Bestimmungen in Urin mit Deglucuronidierung	100
Tabelle 60.	Ergebnisse der Korrelationsanalyse für PM: Messungen in Plasma ohne Deglucuronidierung	101
Tabelle 61.	Ergebnisse der Korrelationsanalyse für PM: Messungen in Plasma mit Deglucuronidierung	102
Tabelle 62.	Ergebnisse der Korrelationsanalyse für PM: DEX und DOR Bestimmungen in Urin ohne Deglucuronidierung	103
Tabelle 63.	Ergebnisse der Korrelationsanalyse für PM: DEX und DOR Bestimmungen in Urin mit Deglucuronidierung	103
Tabelle 64.	Ergebnisse der linearen Regression Genotyp-AS/Phänotyp	113
Tabelle 65.	Ergebnisse der Berechnung von CV inter und CV intra getrennt nach Genotyp-AS-Gruppen	116
Tabelle 66.	Regressionskoeffizienten: Abhängigkeit der DOR-Clearance vom Urin-pH	117
Tabelle 67.	Regressionskoeffizienten: Abhängigkeit der DEX-Clearance vom Urin-pH	118
Tabelle 68.	Regressionskoeffizienten: Abhängigkeit des MV DEX-Clearance/DOR-Clearance vom Urin-pH	118
Tabelle 69.	Regressionskoeffizienten: Abhängigkeit des inversen MV DEX /DOR vom Urin-pH	119
Tabelle 70.	Aktueller Stand der Validierung für die CYP2D6 Phänotypisierung mit Dextromethorphan	127
Tabelle 71.	Einteilung der Genotypisierungsergebnisse in traditionelle Untergruppen: in Klammern die Einteilung nach dem neuen AS-System	133
Tabelle 72.	Zusammengefasste Validierung für Plasmaparameter ohne Deglucuronidierung: DEX Einzelbestimmungen	137
Tabelle 73.	Zusammengefasste Validierung für Plasmaparameter ohne Deglucuronidierung: MV DEX/DOR Bestimmungen	138
Tabelle 74.	Zusammengefasste Validierung für Plasmaparameter mit Deglucuronidierung	138
Tabelle 75.	Zusammengefasste Validierung für Urinparameter ohne Deglucuronidierung	139

Tabelle 76.	Zusammengefasste Validierung für Urinparameter mit Deglucuronidierung	139
Tabelle 77.	Studie A: Demographische Daten, Randomisierung und Genotypen der Studienteilnehmer	173
Tabelle 78.	Studie B: Demographische Daten, Randomisierung und Genotypen der Studienteilnehmer	173
Tabelle 79.	Studie C: Demographische Daten und Randomisierung der Studienteilnehmer	174
Tabelle 80.	Studie D: Demographische Daten, Randomisierung und Genotypen der Studienteilnehmer	175
Tabelle 81.	Studie E: Demographische Daten, Randomisierung und Genotypen der Studienteilnehmer	175
Tabelle 82.	Vergleichsparameter Studie A	176
Tabelle 83.	Plasmakonzentrationen DEX [nmol/mL]: Studie A Referenzperiode Messung ohne Deglucuronidierung	177
Tabelle 84.	Plasmakonzentrationen DEX [nmol/mL]: Studie A Testperiode: Messung ohne Deglucuronidierung	177
Tabelle 85.	Plasmakonzentrationen DOR [nmol/mL]: Studie A Referenzperiode: Messung ohne Deglucuronidierung	178
Tabelle 86.	Plasmakonzentrationen DOR [nmol/mL]: Studie A Testperiode: Messung ohne Deglucuronidierung	178
Tabelle 87.	Molares Plasma-MV DEX/DOR Studie A Referenzperiode: Messung ohne Deglucuronidierung	178
Tabelle 88.	Molares Plasma-MV DEX/DOR Studie A Testperiode: Messung ohne Deglucuronidierung	179
Tabelle 89.	Plasmakonzentrationen DEX [nmol/mL]: Studie A: Messung mit Deglucuronidierung	179
Tabelle 90.	Plasmakonzentrationen DOR [nmol/mL]: Studie A: Messung mit Deglucuronidierung	180
Tabelle 91.	Molares Plasma-MV DEX/DOR Studie A: Messung mit Deglucuronidierung	180
Tabelle 92.	Vergleichsparameter Messungen in Urin Studie A: Messung ohne Deglucuronidierung	180

Tabelle 93.	Ausgeschiedene Mengen in Urin DEX [nmol] Studie A: Messung ohne Deglucuronidierung	181
Tabelle 94.	Ausgeschiedene Mengen in Urin DOR [nmol] Studie A: Messung ohne Deglucuronidierung	181
Tabelle 95.	Molares Urin-MV DEX/DOR Studie A: Messung ohne Deglucuronidierung	182
Tabelle 96.	Vergleichsparameter Messungen in Urin Studie A: Messung mit Deglucuronidierung	182
Tabelle 97.	Ausgeschiedene Mengen in Urin DEX [nmol] Studie A: Messung mit Deglucuronidierung	182
Tabelle 98.	Ausgeschiedene Mengen in Urin DOR [nmol] Studie A: Messung mit Deglucuronidierung	183
Tabelle 99.	Molares Urin-MV DEX/DOR Studie A: Messung ohne Deglucuronidierung	183
Tabelle 100.	Vergleichsparameter Studie B	184
Tabelle 101.	Plasmakonzentrationen DEX [nmol/mL]: Studie B Referenzperiode: Messung ohne Deglucuronidierung	184
Tabelle 102.	Plasmakonzentrationen DEX [nmol/mL]: Studie B Testperiode: Messung ohne Deglucuronidierung	184
Tabelle 103.	Plasmakonzentrationen DOR [nmol/mL]: Studie B Referenzperiode: Messung ohne Deglucuronidierung	185
Tabelle 104.	Plasmakonzentrationen DOR [nmol/mL]: Studie B Testperiode: Messung ohne Deglucuronidierung	185
Tabelle 105.	Molares Plasma-MV DEX/DOR Studie B Referenzperiode: Messung ohne Deglucuronidierung	186
Tabelle 106.	Molares Plasma-MV DEX/DOR Studie A Testperiode: Messung ohne Deglucuronidierung	186
Tabelle 107.	Plasmakonzentrationen DEX [nmol/mL]: Studie B: Messung mit Deglucuronidierung	186
Tabelle 108.	Plasmakonzentrationen DOR [nmol/mL]: Studie B: Messung mit Deglucuronidierung	186
Tabelle 109.	Molares Plasma-MV DEX/DOR Studie B: Messung mit Deglucuronidierung	187

Tabelle 111.	Ausgeschiedene Mengen in Urin DEX [nmol] Studie B: Messung ohne Deglucuronidierung	187
Tabelle 112.	Ausgeschiedene Mengen in Urin DOR [nmol]: Messung ohne Deglucuronidierung	188
Tabelle 113.	Molares Urin-MV DEX/DOR Studie B: Messung ohne Deglucuronidierung	188
Tabelle 114.	Vergleichsparameter Konzentrationsbestimmung in Urin: Messung ohne Deglucuronidierung	189
Tabelle 115.	Ausgeschiedene Mengen in Urin DEX [nmol] Messung mit Deglucuronidierung	189
Tabelle 116.	Ausgeschiedene Mengen in Urin DOR [nmol] Messung mit Deglucuronidierung	189
Tabelle 117.	Molares Urin-MV DEX/DOR Studie B: Messung mit Deglucuronidierung	190
Tabelle 118.	Vergleichsparameter Studie C	190
Tabelle 119.	Plasmakonzentrationen DEX [nmol/mL] Studie C Referenzperiode: Messung ohne Deglucuronidierung	190
Tabelle 120.	Plasmakonzentrationen DEX [nmol/mL] Studie C Testperiode: Messung ohne Deglucuronidierung	191
Tabelle 121.	Plasmakonzentrationen DOR [nmol/mL] Studie C Referenzperiode: Messung ohne Deglucuronidierung	191
Tabelle 122.	Plasmakonzentrationen DOR [nmol/mL] Studie C Testperiode: Messung ohne Deglucuronidierung	192
Tabelle 123.	Molares Plasma-MV DEX/DOR Studie C Referenzperiode: Messung ohne Deglucuronidierung	192
Tabelle 124.	Molares Plasma-MV DEX/DOR Studie C Testperiode: Messung ohne Deglucuronidierung	192
Tabelle 125.	Plasmakonzentrationen DEX [nmol/mL] Studie C: Messung mit Deglucuronidierung	193
Tabelle 126.	Plasmakonzentrationen DOR [nmol/mL] Studie C: Messung mit Deglucuronidierung	193
Tabelle 127.	Molares Plasma-MV DEX/DOR Studie C: Messung mit Deglucuronidierung	193

Tabelle 128.	Vergleichsparameter der Messungen in Urin: Studie B: Messungen ohne Deglucuronidierung	194
Tabelle 129.	Ausgeschiedene Mengen in Urin DEX [nmol] Studie C: Messung ohne Deglucuronidierung	194
Tabelle 130.	Ausgeschiedene Mengen in Urin DOR [nmol] Studie C: Messung ohne Deglucuronidierung	195
Tabelle 131.	Molares Urin-MV DEX/DOR Studie C: Messung ohne Deglucuronidierung	195
Tabelle 132.	Vergleichsparameter Messungen in Urin Studie C: Messung mit Deglucuronidierung	195
Tabelle 133.	Ausgeschiedene Mengen in Urin DEX [nmol] Studie C: Messung mit Deglucuronidierung	196
Tabelle 134.	Ausgeschiedene Mengen in Urin DOR [nmol] Studie C: Messung ohne Deglucuronidierung	196
Tabelle 135.	Molares Urin-MV DEX/DOR Studie C: Messung mit Deglucuronidierung	197
Tabelle 136.	Vergleichsparameter Studie D	197
Tabelle 137.	Plasmakonzentrationen DEX [nmol/mL] Studie D Referenzperiode: Messung ohne Deglucuronidierung	198
Tabelle 138.	Plasmakonzentrationen DEX [nmol/mL] Studie D Testperiode: Messung ohne Deglucuronidierung	198
Tabelle 139.	Plasmakonzentrationen DOR [nmol/mL] Studie D Referenzperiode: Messung ohne Deglucuronidierung	198
Tabelle 140.	Plasmakonzentrationen DOR [nmol/mL] Studie D Testperiode: Messung ohne Deglucuronidierung	198
Tabelle 141.	Molares Plasma-MV DEX/DOR Studie D Referenzperiode: Messung ohne Deglucuronidierung	199
Tabelle 142.	Molares Plasma-MV DEX/DOR Studie D Testperiode: Messung ohne Deglucuronidierung	199
Tabelle 143.	Plasmakonzentrationen DEX [nmol/mL] Studie D: Messung mit Deglucuronidierung	199
Tabelle 144.	Plasmakonzentrationen DOR [nmol/mL] Studie D: Messung mit Deglucuronidierung	200

Tabelle 145.	Molares Plasma-MV DEX/DOR Studie D: Messung mit Deglucuronidierung	200
Tabelle 146.	Vergleichsparameter Konzentrationsbestimmungen in Urin Studie D: Messung ohne Deglucuronidierung	200
Tabelle 147.	Ausgeschiedene Mengen in Urin DEX [nmol] Studie D: Messung ohne Deglucuronidierung	201
Tabelle 148.	Ausgeschiedene Mengen in Urin DOR [nmol] Studie D: Messung ohne Deglucuronidierung	201
Tabelle 149.	Molares Urin-MV DEX/DOR Studie D: Messung ohne Deglucuronidierung	201
Tabelle 150.	Vergleichsparameter Messungen in Urin Studie D: Messung mit Deglucuronidierung	202
Tabelle 151.	Ausgeschiedene Mengen in Urin DEX [nmol] Studie D: Messung mit Deglucuronidierung	202
Tabelle 152.	Ausgeschiedene Mengen in Urin DOR [nmol] Studie D: Messung mit Deglucuronidierung	202
Tabelle 153.	Molares Urin-MV DEX/DOR Studie D: Messung mit Deglucuronidierung	203
Tabelle 154.	Vergleichsparameter Studie E	203
Tabelle 155.	Plasmakonzentrationen DEX [nmol/mL] Studie E Referenzperiode: Messung ohne Deglucuronidierung	204
Tabelle 156.	Plasmakonzentrationen DEX [nmol/mL] Studie E Testperiode: Messung ohne Deglucuronidierung	204
Tabelle 157.	Plasmakonzentrationen DOR [nmol/mL] Studie E Referenzperiode: Messung ohne Deglucuronidierung	205
Tabelle 158.	Plasmakonzentrationen DOR [nmol/mL] Studie E Testperiode: Messung ohne Deglucuronidierung	206
Tabelle 159.	Molares Plasma-MV DEX/DOR Studie E Referenzperiode: Messung ohne Deglucuronidierung	206
Tabelle 160.	Molares Plasma-MV DEX/DOR Studie E Testperiode: Messung ohne Deglucuronidierung	207
Tabelle 161.	Plasmakonzentrationen DEX [nmol/mL] Studie E: Messung mit Deglucuronidierung	208

Tabelle 162.	Plasmakonzentrationen DOR [nmol/mL] Studie E: Messung mit Deglucuronidierung	208
Tabelle 163.	Molares Plasma-MV DEX/DOR Studie E: Messung mit Deglucuronidierung	209
Tabelle 164.	Zusammenhang zwischen AS und c DEX in Plasma ohne Deglucuronidierung: 1h20 (links) und 2 h (rechts)	210
Tabelle 165.	Varianzanalyse für den Zusammenhang zwischen AS und c DEX in Plasma ohne Deglucuronidierung: 1h20	210
Tabelle 166.	Varianzanalyse für den Zusammenhang zwischen AS und c DEX in Plasma ohne Deglucuronidierung: 2 h	211
Tabelle 167.	Zusammenhang zwischen AS und c DEX in Plasma ohne (links) und mit (rechts) Deglucuronidierung: 3h15	211
Tabelle 168.	Varianzanalyse für den Zusammenhang zwischen AS und c DEX in Plasma ohne Deglucuronidierung: 3h15	212
Tabelle 169.	Varianzanalyse für den Zusammenhang zwischen AS und c DEX in Plasma mit Deglucuronidierung: 3h15	212
Tabelle 170.	Zusammenhang zwischen AS und c DEX in Plasma ohne (links) und mit (rechts) Deglucuronidierung: 4h15	212
Tabelle 171.	Varianzanalyse für den Zusammenhang zwischen AS und c DEX in Plasma ohne Deglucuronidierung: 4h15	213
Tabelle 172.	Varianzanalyse für den Zusammenhang zwischen AS und c DEX in Plasma mit Deglucuronidierung: 4h15	213
Tabelle 173.	Zusammenhang zwischen AS und c DEX in Plasma ohne (links) und mit (rechts) Deglucuronidierung: 6h	214
Tabelle 174.	Varianzanalyse für den Zusammenhang zwischen AS und c DEX in Plasma ohne Deglucuronidierung: 6 h	214
Tabelle 175.	Varianzanalyse für den Zusammenhang zwischen AS und c DEX in Plasma mit Deglucuronidierung: 6 h	215
Tabelle 176.	Zusammenhang zwischen AS und c DEX in Plasma ohne Deglucuronidierung: 8 h (links) und 10 h (rechts)	215
Tabelle 177.	Varianzanalyse für den Zusammenhang zwischen AS und c DEX in Plasma ohne Deglucuronidierung: 8 h	216

Tabelle 178.	Varianzanalyse für den Zusammenhang zwischen AS und c DEX in Plasma ohne Deglucuronidierung: 10 h	216
Tabelle 179.	Zusammenhang zwischen AS und c DEX in Plasma ohne Deglucuronidierung: 12 h (links) und 14 h (rechts)	216
Tabelle 180.	Varianzanalyse für den Zusammenhang zwischen AS und c DEX in Plasma ohne Deglucuronidierung: 12h	217
Tabelle 181.	Zusammenhang zwischen AS und MV DEX/DOR in Plasma ohne Deglucuronidierung: 1h20 (links) und 2 h (rechts)	217
Tabelle 182.	Varianzanalyse für den Zusammenhang zwischen AS und MV DEX/DOR in Plasma ohne Deglucuronidierung: 1h20	218
Tabelle 183.	Varianzanalyse für den Zusammenhang zwischen AS und MV DEX/DOR in Plasma ohne Deglucuronidierung: 2 h	218
Tabelle 184.	Zusammenhang zwischen AS und MV DEX/DOR in Plasma ohne (links) und mit (rechts) Deglucuronidierung: 3h15	218
Tabelle 185.	Varianzanalyse für den Zusammenhang zwischen AS und MV DEX/DOR in Plasma ohne Deglucuronidierung: 3h15	219
Tabelle 186.	Varianzanalyse für den Zusammenhang zwischen AS und MV DEX/DOR in Plasma mit Deglucuronidierung: 3h15	219
Tabelle 187.	Zusammenhang zwischen AS und MV DEX/DOR in Plasma ohne (links) und mit (rechts) Deglucuronidierung: 4h15	219
Tabelle 188.	Varianzanalyse für den Zusammenhang zwischen AS und MV DEX/DOR in Plasma ohne Deglucuronidierung: 4h15	220
Tabelle 189.	Varianzanalyse für den Zusammenhang zwischen AS und MV DEX/DOR in Plasma mit Deglucuronidierung: 4h15	220
Tabelle 190.	Zusammenhang zwischen AS und MV DEX/DOR in Plasma ohne (links) und mit (rechts) Deglucuronidierung: 6 h	221
Tabelle 191.	Varianzanalyse für den Zusammenhang zwischen AS und MV DEX/DOR in Plasma ohne Deglucuronidierung: 6 h	221
Tabelle 192.	Varianzanalyse für den Zusammenhang zwischen AS und MV DEX/DOR in Plasma mit Deglucuronidierung: 6 h	222
Tabelle 193.	Zusammenhang zwischen AS und MV DEX/DOR in Plasma ohne Deglucuronidierung: 8 h (links) und 10 h (rechts)	222

Tabelle 194.	Varianzanalyse für den Zusammenhang zwischen AS und MV DEX/DOR in Plasma ohne Deglucuronidierung: 8 h	223
Tabelle 195.	Varianzanalyse für den Zusammenhang zwischen AS und MV DEX/DOR in Plasma ohne Deglucuronidierung: 10 h	223
Tabelle 196.	Zusammenhang zwischen AS und MV DEX/DOR in Plasma ohne Deglucuronidierung: 12 h (links) und 14 h (rechts)	223
Tabelle 197.	Varianzanalyse für den Zusammenhang zwischen AS und MV DEX/DOR in Plasma ohne Deglucuronidierung: 12 h	224
Tabelle 198.	Zusammenhang zwischen AS und Ae DEX im 0-2 h Sammelintervall mit und ohne Deglucuronidierung: Kenngrößen	224
Tabelle 199.	Varianzanalyse für den Zusammenhang zwischen AS und Ae DEX im 0-2 h Sammelintervall ohne Deglucuronidierung	225
Tabelle 200.	Varianzanalyse für den Zusammenhang zwischen AS und Ae DEX im 0-2 h Sammelintervall mit Deglucuronidierung	225
Tabelle 201.	Zusammenhang zwischen AS und Ae DEX im 0-4 h Sammelintervall mit und ohne Deglucuronidierung: Kenngrößen	225
Tabelle 202.	Varianzanalyse für den Zusammenhang zwischen AS und Ae DEX im 0-4 h Sammelintervall ohne Deglucuronidierung	226
Tabelle 203.	Varianzanalyse für den Zusammenhang zwischen AS und Ae DEX im 0-4 h Sammelintervall mit Deglucuronidierung	226
Tabelle 204.	Zusammenhang zwischen AS und Ae DEX im 0-6 h Sammelintervall mit und ohne Deglucuronidierung: Kenngrößen	226
Tabelle 205.	Varianzanalyse für den Zusammenhang zwischen AS und Ae DEX im 0-6 h Sammelintervall ohne Deglucuronidierung	227
Tabelle 206.	Varianzanalyse für den Zusammenhang zwischen AS und Ae DEX im 0-6 h Sammelintervall mit Deglucuronidierung	227
Tabelle 207.	Zusammenhang zwischen AS und Ae DEX im 0-8 h Sammelintervall mit und ohne Deglucuronidierung: Kenngrößen	228
Tabelle 208.	Varianzanalyse für den Zusammenhang zwischen AS und Ae DEX im 0-8 h Sammelintervall ohne Deglucuronidierung	228
Tabelle 209.	Varianzanalyse für den Zusammenhang zwischen AS und Ae DEX im 0-8 h Sammelintervall mit Deglucuronidierung	229

Tabelle 210.	Zusammenhang zwischen AS und Ae DEX im 0-12 h Sammelintervall mit und ohne Deglucuronidierung: Kenngrößen	229
Tabelle 211.	Varianzanalyse für den Zusammenhang zwischen AS und Ae DEX im 0-12 h Sammelintervall ohne Deglucuronidierung	230
Tabelle 212.	Varianzanalyse für den Zusammenhang zwischen AS und Ae DEX im 0-12 h Sammelintervall mit Deglucuronidierung	230
Tabelle 213.	Zusammenhang zwischen AS und Ae DEX im 0-24 h Sammelintervall mit und ohne Deglucuronidierung: Kenngrößen	230
Tabelle 214.	Varianzanalyse für den Zusammenhang zwischen AS und Ae DEX im 0-24 h Sammelintervall ohne Deglucuronidierung	231
Tabelle 215.	Varianzanalyse für den Zusammenhang zwischen AS und Ae DEX im 0-24 h Sammelintervall mit Deglucuronidierung	231
Tabelle 216.	Zusammenhang zwischen AS und MV DEX/DOR im 0-2 h Sammelintervall mit und ohne Deglucuronidierung: Kenngrößen	231
Tabelle 217.	Varianzanalyse für den Zusammenhang zwischen AS und MV DEX/DOR im 0-2 h Sammelintervall ohne Deglucuronidierung	232
Tabelle 218.	Varianzanalyse für den Zusammenhang zwischen AS und MV DEX/DOR im 0-2 h Sammelintervall mit Deglucuronidierung	232
Tabelle 219.	Zusammenhang zwischen AS und MV DEX/DOR im 0-4 h Sammelintervall mit und ohne Deglucuronidierung: Kenngrößen	233
Tabelle 220.	Varianzanalyse für den Zusammenhang zwischen AS und MV DEX/DOR im 0-4 h Sammelintervall ohne Deglucuronidierung	233
Tabelle 221.	Varianzanalyse für den Zusammenhang zwischen AS und MV DEX/DOR im 0-4 h Sammelintervall mit Deglucuronidierung	234
Tabelle 222.	Zusammenhang zwischen AS und MV DEX/DOR im 0-6 h Sammelintervall mit und ohne Deglucuronidierung: Kenngrößen	234
Tabelle 223.	Varianzanalyse für den Zusammenhang zwischen AS und MV DEX/DOR im 0-6 h Sammelintervall ohne Deglucuronidierung	235
Tabelle 224.	Varianzanalyse für den Zusammenhang zwischen AS und MV DEX/DOR im 0-6 h Sammelintervall ohne Deglucuronidierung	235
Tabelle 225.	Zusammenhang zwischen AS und MV DEX/DOR im 0-8 h Sammelintervall mit und ohne Deglucuronidierung: Kenngrößen	235

Tabelle 226.	Varianzanalyse für den Zusammenhang zwischen AS und MV DEX/DOR im 0-8 h Sammelintervall ohne Deglucuronidierung	236
Tabelle 227.	Varianzanalyse für den Zusammenhang zwischen AS und MV DEX/DOR im 0-8 h Sammelintervall mit Deglucuronidierung	236
Tabelle 228.	Zusammenhang zwischen AS und MV DEX/DOR im 0-12 h Sammelintervall mit und ohne Deglucuronidierung: Kenngrößen	236
Tabelle 229.	Varianzanalyse für den Zusammenhang zwischen AS und MV DEX/DOR im 0-12 h Sammelintervall ohne Deglucuronidierung	237
Tabelle 230.	Varianzanalyse für den Zusammenhang zwischen AS und MV DEX/DOR im 0-12 h Sammelintervall mit Deglucuronidierung	238
Tabelle 231.	Zusammenhang zwischen AS und MV DEX/DOR im 0-24 h Sammelintervall mit und ohne Deglucuronidierung: Kenngrößen	238
Tabelle 232.	Varianzanalyse für den Zusammenhang zwischen AS und MV DEX/DOR im 0-24 h Sammelintervall ohne Deglucuronidierung	239
Tabelle 233.	Varianzanalyse für den Zusammenhang zwischen AS und MV DEX/DOR im 0-24 h Sammelintervall mit Deglucuronidierung	239
Tabelle 234.	Studie A: Clearance DEX und DOR und pH-Wert aller Sammelintervalle	243
Tabelle 235.	Studie B: Clearance DEX und DOR und pH-Wert aller Sammelintervalle	248
Tabelle 236.	Studie C: Clearance DEX und DOR und pH-Wert aller Sammelintervalle	252
Tabelle 237.	Studie D: Clearance DEX und DOR und pH-Wert aller Sammelintervalle	254

11 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.	Phänotypenverteilung einer europäischen Bevölkerung nach Phänotypisierung mit Spartein	8
Abbildung 2.	CYP-vermittelter Metabolismus von Dextromethorphan	26
Abbildung 3.	Strukturformel von Dextromethorphan	27
Abbildung 4.	Strukturformel von Dextrophan	36
Abbildung 5.	Strukturformel von Dextromethorphan-d3	36

Abbildung 6.	Schematische Darstellung des für die Quantifizierung von DEX und DOR verwendeten Laufmittelgradienten	51
Abbildung 7.	Typisches Chromatogramm eines Kalibrierstandard 3	74
Abbildung 8.	Konzentrations-Zeit-Verlauf der DEX Konzentrationen in beiden Studienperioden bei einem PM (Proband A08; *4*4 Genotyp) und einem EM (Proband A16; *1*4 Genotyp)	89
Abbildung 9.	Konzentrations-Zeit-Verlauf der DOR Konzentrationen in beiden Studienperioden bei einem PM (Proband A08; *4*4 Genotyp) und einem EM (Proband A16; *1*4 Genotyp)	89
Abbildung 10.	Zusammenhang zwischen AS und c DEX in Plasma ohne Deglucuronidierung: links 1h20 ($p = 0,197$; $r^2 = 0,115$) und rechts 2 h ($p = 0,000$; $r^2 = 0,499$)	106
Abbildung 11.	Zusammenhang zwischen AS und c DEX in Plasma 3h15 links ohne Deglucuronidierung ($p = 0,000$; $r^2 = 0,686$) und rechts mit Deglucuronidierung ($p = 0,000$; $r^2 = 0,736$)	106
Abbildung 12.	Zusammenhang zwischen AS und c DEX in Plasma 4h15 links ohne Deglucuronidierung ($p = 0,204$; $r^2 = 0,200$) und rechts mit Deglucuronidierung ($p = 0,057$; $r^2 = 0,282$)	107
Abbildung 13.	Zusammenhang zwischen AS und c DEX in Plasma 6 h links ohne Deglucuronidierung ($p = 0,000$; $r^2 = 0,602$) und rechts mit Deglucuronidierung ($p = 0,000$; $r^2 = 0,576$)	107
Abbildung 14.	Zusammenhang zwischen AS und MV DEX/DOR in Plasma ohne Deglucuronidierung: links 1h20 ($p = 0,000$; $r^2 = 0,480$) und rechts 2 h ($p = 0,000$; $r^2 = 0,528$)	107
Abbildung 15.	Zusammenhang zwischen AS und MV DEX/DOR in Plasma 3h15 links ohne Deglucuronidierung ($p = 0,000$; $r^2 = 0,532$) und rechts mit Deglucuronidierung ($p = 0,000$; $r^2 = 0,610$)	108
Abbildung 16.	Zusammenhang zwischen AS und MV DE/DOR in Plasma 4h15 links ohne Deglucuronidierung ($p = 0,000$; $r^2 = 0,530$) und rechts mit Deglucuronidierung ($p = 0,000$; $r^2 = 0,518$)	108
Abbildung 17.	Zusammenhang zwischen AS und MV DEX/DOR in Plasma 6 h links ohne Deglucuronidierung ($p = 0,000$; $r^2 = 0,759$) und rechts mit Deglucuronidierung ($p = 0,000$; $r^2 = 0,576$)	108

- Abbildung 18.** Zusammenhang zwischen AS und Ae DEX im 0-6 h Sammelintervall: links ohne Deglucuronidierung ($p = 0,011$; $r^2 = 0,535$) und rechts mit Deglucuronidierung ($p = 0,000$; $r^2 = 0,963$) 109
- Abbildung 19.** Zusammenhang zwischen AS und Ae DEX im 0-12 h Sammelintervall: links ohne Deglucuronidierung ($p = 0,000$; $r^2 = 0,963$) und rechts mit Deglucuronidierung ($p = 0,000$; $r^2 = 0,715$) 110
- Abbildung 20.** Zusammenhang zwischen AS und MV DEX/DOR im 0-6 h Sammelintervall: links ohne Deglucuronidierung ($p = 0,000$; $r^2 = 0,935$) und rechts mit Deglucuronidierung ($p = 0,002$; $r^2 = 0,449$) 110
- Abbildung 21.** Zusammenhang zwischen AS und MV DEX/DOR im 0-8 h Sammelintervall: links ohne Deglucuronidierung ($p = 0,000$; $r^2 = 0,913$) und rechts mit Deglucuronidierung ($p = 0,000$; $r^2 = 0,607$) 111
- Abbildung 22.** Zusammenhang zwischen AS und MV DEX/DOR im 0-12 h Sammelintervall: links ohne Deglucuronidierung ($p = 0,000$; $r^2 = 0,834$) und rechts mit Deglucuronidierung ($p = 0,001$; $r^2 = 0,403$) 111
- Abbildung 23.** Zusammenhang zwischen AS und MV DEX/DOR im 0-24 h Sammelintervall: links ohne Deglucuronidierung ($p = 0,000$; $r^2 = 0,851$) und rechts mit Deglucuronidierung ($p = 0,000$; $r^2 = 0,648$) 112
- Abbildung 24.** Lineare Regression der logarithmierten 3h15 Plasma MV Daten gegen die Genotyp-AS-Gruppen ($r^2 = 0,435$; $p = 0,226$) 114
- Abbildung 25.** Lineare Regression der logarithmierten 0-12 h Urin MV Daten gegen die Genotyp-AS-Gruppen ($r^2 = 0,094$; $p = 0,671$) 115
- Abbildung 26.** Zusammenhang der DEX-Clearance mit dem Urin-pH: Gesamtdaten 117
- Abbildung 27.** Zusammenhang inverses MV DEX/DOR mit Urin-pH: Gesamtdaten 119
- Abbildung 28.** Zusammenhang zwischen AS und c DEX in Plasma ohne Deglucuronidierung: links 8h ($p = 0,000$; $r^2 = 0,970$) und rechts 10 h ($p = 0,010$; $r^2 = 0,424$) 240
- Abbildung 29.** Zusammenhang zwischen AS und c DEX in Plasma ohne Deglucuronidierung: links 12h ($p = 0,129$; $r^2 = 0,285$) und rechts 14 h (Varianzanalyse entfiel aufgrund zu weniger Daten) 240
- Abbildung 30.** Zusammenhang zwischen AS und MV DEX/DOR in Plasma ohne Deglucuronidierung: links 8h ($p = 0,000$; $r^2 = 0,809$) und rechts 10 h ($p = 0,010$; $r^2 = 0,405$) 241

- Abbildung 31.** Zusammenhang zwischen AS und MV DEX/DOR in Plasma ohne Deglucuronidierung: links 12 h ($p = 0,000$; $r^2 = 0,473$) und rechts 14 h (Varianzanalyse entfiel aufgrund zu weniger Daten) 241
- Abbildung 32.** Zusammenhang zwischen AS und Ae DEX im 0-2 h Sammelintervall: links ohne Deglucuronidierung ($p = 0,611$; $r^2 = 0,207$) und rechts mit Deglucuronidierung ($p = 0,011$; $r^2 = 0,535$) 241
- Abbildung 33.** Zusammenhang zwischen AS und Ae DEX im 0-4 h Sammelintervall: links ohne Deglucuronidierung ($p = 0,152$; $r^2 = 0,263$) und rechts mit Deglucuronidierung ($p = 0,067$; $r^2 = 0,287$) 242
- Abbildung 34.** Zusammenhang zwischen AS und Ae DEX im 0-8 h Sammelintervall: links ohne Deglucuronidierung ($p = 0,067$; $r^2 = 0,287$) und rechts mit Deglucuronidierung ($p = 0,000$; $r^2 = 0,796$) 242
- Abbildung 35.** Zusammenhang zwischen AS und Ae DEX im 0-24 h Sammelintervall: links ohne Deglucuronidierung ($p = 0,000$; $r^2 = 0,796$) und rechts mit Deglucuronidierung ($p = 0,000$; $r^2 = 0,715$) 242
- Abbildung 36.** Zusammenhang zwischen AS und MV DEX/DOR im 0-2 h Sammelintervall: links ohne Deglucuronidierung ($p = 0,000$; $r^2 = 0,989$) und rechts mit Deglucuronidierung ($p = 0,789$; $r^2 = 0,082$) 243
- Abbildung 37.** Zusammenhang zwischen AS und MV DEX/DOR im 0-4 h Sammelintervall: links ohne Deglucuronidierung ($p = 0,000$; $r^2 = 0,537$) und rechts mit Deglucuronidierung ($p = 0,523$; $r^2 = 0,182$) 243

12 Anhang

12.1 Demographische Daten, Randomisierung und Genotypen der Probanden

Tabelle 77. Studie A: Demographische Daten, Randomisierung und Genotypen der Studienteilnehmer

ID	Alter [Jahre]	Größe [cm]	Gewicht [kg]	Randomisierung	CYP2D6-Genotyp
A01	42	188	84,3	Test/Referenz	*4*10 (+41 SNPs?)
A02	27	171	65,0	Referenz/Test	*1*41
A03	34	189	77,2	Referenz/Test	*1*1
A04	24	183	77,6	Referenz/Test	*1*4
A05	27	176	68,5	Referenz/Test	*1*4
A06	24	181	85,5	Test/Referenz	*1*1
A07	27	173	73,6	Test/Referenz	*1*4
A08	23	180	70,5	Test/Referenz	*4*4
A09	27	190	89,9	Referenz/Test	*1*2
B10	38	185	80,1	Referenz/Test	*2*4
A11	34	195	101,0	Referenz/Test	*1*4
A12	34	174	65,0	Test/Referenz	*2*2x2
A13	31	189	83,3	Referenz/Test	*1*4
A14	25	180	79,2	Test/Referenz	*1*2
A15	23	175	68,5	Test/Referenz	*1x2*2
A16	29	188	86,3	Test/Referenz	*1*4
Mittelwert	29	182	78		
Stabw.	5,7	7,2	9,9		
Minimum	23	171	71		
Maximum	42	195	101		

Tabelle 78. Studie B: Demographische Daten, Randomisierung und Genotypen der Studienteilnehmer

ID	Alter [Jahre]	Größe [cm]	Gewicht [kg]	Randomisierung	CYP2D6-Genotyp
B01	30	165	60,1	Referenz/Test	*1*4
B02	31	173	73,0	Test/Referenz	*1*2

ID	Alter [Jahre]	Größe [cm]	Gewicht [kg]	Randomisierung	CYP2D6-Genotyp
B03	49	172	84,0	Test/Referenz	*4*4
B04	44	172	61,3	Referenz/Test	*1*2
B05	36	179	64,0	Referenz/Test	*1*4
B06	34	190	95,0	Test/Referenz	*1*2
B07	24	198	93,0	Referenz/Test	*4*9
B08	33	188	103,1	Test/Referenz	*1*2
B09	47	174	76,0	Test/Referenz	*6*41
B10	36	195	101,0	Test/Referenz	*1*1
B11	40	180	84,0	Referenz/Test	*2*41
B12	32	181	71,0	Referenz/Test	*1*4
Mittelwert	36	181	80		
Stabw.	7,4	10,2	15,2		
Minimum	24	172	60		
Maximum	49	198	103		

Tabelle 79. Studie C: Demographische Daten und Randomisierung der Studienteilnehmer

ID	Alter [Jahre]	Größe [cm]	Gewicht [kg]	Randomisierung	CYP2D6-Genotyp
C01	25	178	80,4	Referenz/Test	*1*1
C02	24	173	71,0	Test/Referenz	*1*1
C03	37	178	66,3	Referenz/Test	*1*1
C04	27	185	92,0	Test/Referenz	*2x2*3
C05	21	190	79,0	Referenz/Test	-
C06	29	176	76,0	Test/Referenz	*1*1x2
C07	31	185	83,5	Test/Referenz	-
C08	26	182	83,2	Referenz/Test	*4*41 (?)
C09	25	184	77,5	Referenz/Test	-
C10	26	184	69,1	Test/Referenz	*2*9
C11	33	194	91,4	Referenz/Test	*1*41
C12	43	177	71,1	Test/Referenz	*1*41
C13	29	179	78,7	Test/Referenz	-
C14	30	187	89,0	Referenz/Test	*1*41
C15	22	176	74,4	Test/Referenz	*1*4
C16	29	189	99,3	Referenz/Test	-
Mittelwert	29	182	80		

Stabw.	5,6	5,9	9,2
Minimum	21	173	66
Maximum	43	194	99

Tabelle 80. Studie D: Demographische Daten, Randomisierung und Genotypen der Studienteilnehmer

ID	Alter [Jahre]	Größe [cm]	Gewicht [kg]	Randomisierung	CYP2D6-Genotyp
D01	44	171	60,0	Test/Referenz	*1*2
D02	25	185	75,0	Test/Referenz	*2*41
D03	23	183	82,0	Referenz/Test	*1*1
D04	18	186	74,0	Referenz/Test	*2*2
D05	46	178	69,0	Referenz/Test	-
D06	48	179	73,4	Referenz/Test	*2*4
D07	30	173	68,7	Test/Referenz	*1*2
D08	27	180	70,0	Referenz/Test	*2*4 (?)
D09	42	173	74,2	Referenz/Test	*2*2
D10	26	184	73,0	Test/Referenz	*1*41
D11	26	175	70,0	Test/Referenz	*2*4
D12	27	190	73,0	Test/Referenz	*2*4x2
Mittelwert	31,8	71,9	1,80		
Stabw.	10,2	5,2	0,06		
Minimum	27	73	1,80		
Maximum	18	60	1,71		

Tabelle 81. Studie E: Demographische Daten, Randomisierung und Genotypen der Studienteilnehmer

ID	Alter [Jahre]	Größe [cm]	Gewicht [kg]	Geschlecht	Rasse (1=Kaukasier, 2= Afrikaner)	Randomisierung	CYP2D6-Genotyp
E01	33	185	56,0	m	1	Referenz/Test	*1/*4
E02	51	170	106,0	m	1	Referenz/Test	*1/*4
E03	39	175	75,0	m	1	Referenz/Test	*1/*4
E04	48	173	73,0	m	1	Referenz/Test	*1/*1
E05	33	190	85,2	m	1	Referenz/Test	*1/*1
E06	35	175	72,0	m	1	Referenz/Test	*1/*3
E07	32	164	73,0	w	2	Referenz/Test	*1/*1
E08	43	172	76,0	m	2	Referenz/Test	*1/*1

ID	Alter [Jahre]	Größe [cm]	Gewicht [kg]	Geschlecht	Rasse	Randomisierung	CYP2D6- Genotyp
					(1=Kaukasier, 2= Afrikaner)		
E09	57	174	62,0	m	1	Referenz/Test	*1/*1
E10	30	171	49,3	m	1	Referenz/Test	*1/*5
E11	41	184	86,0	m	1	Referenz/Test	*1/*4
E12	38	176	69,0	m	1	Referenz/Test	*1/*1
E13	43	167	66,0	m	2	Referenz/Test	*1/*1
E14	30	180	75,0	m	1	Referenz/Test	*1/*4
E15	27	164	55,0	w	1	Referenz/Test	*1/*1
E16	59	183	86,9	m	1	Referenz/Test	*1/*4
E17	28	167	50,0	w	2	Referenz/Test	*1/2x*4
E18	39	178	63,0	w	1	Referenz/Test	*1/*1
E20	34	176	73,0	m	1	Referenz/Test	*1/*1
E21	36	156	54,0	w	2	Referenz/Test	*1/*5
E22	42	169	94,0	m	1	Referenz/Test	*4/*6
E23	60	178	64,0	m	1	Referenz/Test	2x*1/*1
E24	33	180	70,0	m	1	Referenz/Test	*1/*1
E25	60	180	73,0	w	1	Referenz/Test	*1/*1
E26	25	166	83,3	m	1	Referenz/Test	*1/*3
E27	40	176	70,0	m	1	Referenz/Test	*1/*1
E28	48	172	80,0	m	1	Referenz/Test	*1/*4
E30	38	173	67,2	w	1	Referenz/Test	*1/*4
Mittelwert	40	174	72				
Stabw.	10	7	13				
Minimum	25	156	49				
Maximum	60	190	106				

12.2 Ergebnisse Studie A

Tabelle 82. Vergleichsparameter Studie A

Proband	Referenz				Test			
	AUC _{all} DEX [nmol/mL*h]	AUC _{all} DEX/AUC _{all} DOR	CI _{pred} DEX [L/h]	CI _{met} [mL/h]	AUC _{all} DEX [nmol/mL*h]	AUC _{all} DEX/AUC _{all} DOR	CI _{pred} DEX [L/h]	CI _{met} [mL/h]
A01	0,741	40,0	62,6	380	1,25	121	38,6	284
A02	0,0352	0,317	2425	67774	0,0584	0,507	1320	53152
A03	0,00050	0,0081	79355	5479730	0,00139	0,023	46701	1250478
A04	0,0272	0,259	3548	105910	0,0620	0,700	1892	43063
A05	0,0232	0,231	5004	141402	0,0614	0,514	1670	43250
A06	0,00312	0,0290	26136	708304	0,0141	0,109	6712	111703

Proband	Referenz				Test			
	AUC _{all} DEX [nmol/mL*h]	AUC _{all} DEX/AUC _{all} DOR	Cl _{pred} DEX [L/h]	Cl _{met} [mL/h]	AUC _{all} DEX [nmol/mL*h]	AUC _{all} DEX/AUC _{all} DOR	Cl _{pred} DEX [L/h]	Cl _{met} [mL/h]
A07	0,0481	0,529	2289	33781	0,0864	0,652	1244	22597
A08	1,39	60,2	23,9	189	1,60	71,2	18,7	212
A09	0,0102	0,103	9100	416513	0,0214	0,216	3945	235664
A10	0,0352	0,499	3377	116745	0,0410	0,615	2426	78504
A11	0,0370	0,404	2814	83983	0,0563	0,647	1577	35494
A12	0,00282	0,0292	20476	916307	0,00680	0,055	12965	292887
A13	0,0425	0,344	2493	70454	0,106	0,644	1013	22325
A14	0,00318	0,0221	24420	2474943	0,0214	0,247	4273	545919
A15	0,00488	0,0670	16297	1637072	0,0196	0,057	5418	523706
A16	0,0314	0,436	2957	304626	0,0840	0,749	1121	105765

Tabelle 83. Plasmakonzentrationen DEX [nmol/mL]: Studie A Referenzperiode Messung ohne Deglucuronidierung

Proband	1h20	2 h	3h15	4h15	6 h	8 h	10 h	12 h	14 h
A01	0,00937	0,0214	0,0425	0,0528	0,0454	0,0496	0,0426	0,0457	0,0350
A02	0,0167	0,0144	n.a.	0,00724	0,00526	0,00341	0,00178	0,00140	0,00102
A03	0,000281	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
A04	0,00345	0,00279	0,00226	0,00223	0,00150	0,0010	0,000910	0,00073	0,000530
A05	0,00479	0,00222	0,00212	0,00150	n.a.	0,0012	0,000770	BQL	BQL
A06	0,000730	0,00055	0,00045	0,00000	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
A07	0,00506	0,00596	0,00501	0,00413	0,00255	0,000	0,0015	0,00086	BQL
A08	0,00287	0,0196	0,0603	0,0592	0,0505	0,053	0,04899	0,0458	0,0396
A09	0,00196	0,00152	0,00082	n.a.	0,00064	BQL	BQL	BQL	BQL
A10	0,00122	0,00244	0,00320	n.a.	0,00161	0,001	0,00130	BQL	0,000628
A11	0,00266	0,00306	0,00273	0,00220	0,00162	0,002	0,00133	0,00102	0,000540
A12	0,00000	0,000170	0,00059	0,00058	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
A13	0,00218	0,00271	0,00274	n.a.	n.a.	0,002	0,00132	0,00110	0,000918
A14	0,00078	0,000451	0,00044	0,00044	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
A15	0,00000	0,000654	0,00062	0,00037	0,00026	BQL	BQL	BQL	BQL
A16	0,000870	0,00318	0,00295	0,00219	0,00168	0,00104	0,00077	0,00062	0,000560

n.a.: nicht auswertbar; BQL: unterhalb des Quantifizierungslimits

Tabelle 84. Plasmakonzentrationen DEX [nmol/mL]: Studie A Testperiode: Messung ohne Deglucuronidierung

Proband	1h20	2 h	3h15	4h15	6 h	8 h	10 h	12 h	14 h
A01	0,0156	0,0274	0,0446	n.a.	0,0479	0,04801	0,0436	BQL	0,0415
A02	0,00913	0,0133	0,0138	n.a.	0,00613	BQL	0,00108	BQL	0,00128
A03	0,000550	0,000228	0,000310	0,000250	0,00014	BQL	BQL	BQL	BQL
A04	0,00301	0,00498	n.a.	0,00469	0,00323	0,00252	0,00194	0,00163	0,00109
A05	0,00392	0,00566	0,00473	0,00396	0,00299	0,00223	0,00147	0,00105	0,00089
A06	0,00113	0,00184	0,00175	0,00140	0,000962	0,00071	0,00040	BQL	BQL
A07	0,00920	0,00614	n.a.	0,00516	0,00448	0,00338	0,00257	0,00192	0,00164
A08	0,0189	0,0434	0,0698	0,0658	0,0612	0,0608	0,0515	0,0523	0,0482
A09	0,00302	0,00191	0,00159	0,00140	0,00115	0,00103	0,00076	0,000470	0,00048
A10	0,00161	0,00163	0,00513	0,00476	0,00355	0,00277	0,00109	0,00079	BQL
A11	0,00178	0,00361	0,00294	0,00354	kein	0,00231	0,00209	0,00142	0,00110

Proband	1h20	2 h	3h15	4h15	6 h	8 h	10 h	12 h	14 h
A03	0,0193	-	-	-	-	-	-	-	-
A04	0,146	0,147	0,138	0,222	0,247	0,201	0,355	0,383	0,475
A05	0,144	0,121	0,235	0,267	-	0,208	0,262	-	-
A06	0,0326	0,0355	0,0403	-	-	-	-	-	-
A07	0,255	0,346	0,445	0,451	0,468	0,000	0,677	0,559	-
A08	8,92	18,7	34,4	35,9	35,5	46,7	56,1	62,6	42,5
A09	0,0847	0,0860	0,0809	-	0,112	-	-	-	-
A10	0,128	0,228	0,326	-	0,194	0,391	0,506	-	0,400
A11	0,189	0,231	0,231	0,252	0,338	0,358	0,425	0,538	0,397
A12	-	0,016	0,0362	0,0441	-	-	-	-	-
A13	0,111	0,131	0,203	-	-	0,295	0,511	0,350	0,427
A14	0,0286	0,0290	0,0355	0,0463	-	-	-	-	-
A15	0,000	0,0482	0,0768	0,0809	0,0640	-	-	-	-
A16	0,0519	0,263	0,364	0,366	0,324	0,363	0,390	0,430	0,552

Tabelle 88. Molares Plasma-MV DEX/DOR Studie A Testperiode: Messung ohne Deglucuronidierung

Proband	1h20	2 h	3h15	4h15	6 h	8 h	10 h	12 h	14 h
A01	14,9	23,2	30,3	-	44,0	54,8	67,9	-	-
A02	0,693	0,693	-	-	0,693	-	0,693	-	0,693
A03	0,0335	0,0264	0,0414	0,0403	0,0337	-	-	-	-
A04	0,191	0,321	-	0,503	0,439	0,472	0,722	0,890	1,453
A05	0,158	0,303	0,488	-	0,317	0,292	0,533	0,592	0,632
A06	0,0452	0,0846	0,114	0,125	0,099	0,124	0,112	-	-
A07	0,326	0,305	-	0,499	0,526	0,579	0,724	0,783	0,807
A08	22,4	33,9	42,5	46,5	46,9	-	47,3	60,4	59,7
A09	0,104	0,102	0,146	0,154	0,172	0,232	0,348	0,254	0,455
A10	-	0,180	0,488	0,547	0,475	-	0,651	0,567	-
A11	0,246	0,293	0,322	0,414	-	0,444	0,606	0,695	0,698
A12	0,0293	0,0442	0,0336	-	0,693	1,500	0,693	-	-
A13	0,322	0,368	0,442	0,466	0,435	0,559	0,645	0,641	0,642
A14	0,0769	0,0751	0,0804	0,0904	0,0596	0,0858	0,122	0,121	0,197
A15	0,130	0,116	0,126	0,142	-	0,156	0,256	0,217	-
A16	0,403	0,491	0,509	0,592	0,651	0,712	0,775	0,838	0,704

Tabelle 89. Plasmakonzentrationen DEX [nmol/mL]: Studie A: Messung mit Deglucuronidierung

Proband	Referenz			Test		
	3h15	4h15	6 h	3h15	4h15	6 h
A01	0,0354	0,0528	0,0454	0,0528	0,00000	0,0479
A02	0,00187	0,00724	0,00526	0,00724	0,00000	0,00613
A03	BQL	BQL	BQL	BQL	0,000250	0,000142
A04	0,00190	0,00223	0,00150	0,00223	0,00469	0,00323
A05	0,00112	0,00150	BQL	0,00150	0,00396	0,00299
A06	BQL	BQL	BQL	BQL	0,00140	0,00096
A07	0,00751	0,00413	0,00255	0,00413	0,00516	0,00448
A08	0,0572	0,0592	0,0505	0,0592	0,0658	0,0612
A09	BQL	BQL	0,00064	BQL	0,00140	0,00115
A10	0,00212	BQL	0,00161	BQL	0,00476	0,00355
A11	0,00177	0,00220	0,00162	0,00220	0,00354	BQL
A12	0,00145	0,00058	BQL	0,00058	0,00000	0,000473
A13	0,00175	BQL	BQL	BQL	0,00603	0,00501
A14	0,000823	0,000441	BQL	0,000438	0,00135	0,000850
A15	0,00174	0,00037	0,00026	0,000371	0,00125	0,00000
A16	BQL	0,00219	0,00168	0,00219	0,00546	0,00399

Tabelle 90. Plasmakonzentrationen DOR [nmol/mL]: Studie A: Messung mit Deglucuronidierung

Proband	Referenz			Test		
	3h15	4h15	6 h	3h15	4h15	6 h
A01	0,0665	0,0604	0,585	0,0624	0,0646	0,0587
A02	1,39	0,854	0,576	1,24	0,963	0,444
A03	BQL	0,643	0,454	BQL	0,732	1,01
A04	0,958	0,542	0,459	0,736	0,554	0,399
A05	0,919	0,580	0,349	0,837	0,676	0,385
A06	0,946	0,556	0,426	0,956	0,609	0,463
A07	0,976	0,0374	0,370	0,835	0,675	0,389
A08	0,0358	0,0557	0,173	0,0336	0,0390	0,040
A09	0,789	0,359	0,249	0,766	0,432	0,254
A10	0,967	0,541	0,444	0,917	0,534	0,373
A11	0,586	0,416	0,246	0,609	0,399	0,297
A12	1,16	0,537	0,276	0,901	0,521	0,306
A13	0,952	0,535	0,394	1,06	0,485	0,341
A14	1,01	0,506	0,333	0,909	0,392	0,569
A15	0,737	0,400	0,237	0,787	0,489	0,266
A16	BQL	0,526	0,363	BQL	0,443	0,268

Tabelle 91. Molares Plasma-MV DEX/DOR Studie A: Messung mit Deglucuronidierung

Proband	Referenz			Test		
	3h15	4h15	6 h	3h15	4h15	6 h
A01	0,533	0,874	0,0776	0,636	0,00000	0,816
A02	0,00135	0,00847	0,00913	0,00349	0,00000	0,0138
A03	-	-	-	-	0,00034	0,00014
A04	0,00198	0,00412	0,00327	0,00436	0,00848	0,00808
A05	0,00122	0,00258	-	0,00405	0,00586	0,00777
A06	-	-	-	0,00080	0,00230	0,00207
A07	0,00769	0,111	0,00689	0,00585	0,00765	0,0115
A08	1,60	1,06	0,292	1,87	1,69	1,54
A09	-	-	0,00257	0,00330	0,00324	0,00454
A10	0,00219	-	0,00363	0,00485	0,00891	0,00952
A11	0,00302	0,00529	0,00656	0,00623	0,00887	0,00000
A12	0,00120	0,00109	-	-	0,00000	0,00153
A13	0,00184	-	-	0,00509	0,0124	0,0147
A14	0,00081	0,000870	-	0,00062	0,00344	0,00150
A15	0,00236	0,000923	0,00110	0,00083	0,00255	0,00000
A16	0,00250	0,00416	0,00464	-	0,012	0,0149

Tabelle 92. Vergleichsparameter Messungen in Urin Studie A: Messung ohne Deglucuronidierung

Proband	Referenz				Test			
	Cl _{ren} DEX [mL/h]	Cl _{ren} DOR [mL/h]	Ae _{kum} t _{last} DEX [nmol]	Ae _{kum} t _{last} DOR [nmol]	Cl _{ren} DEX [mL/h]	Cl _{ren} DOR [mL/h]	Ae _{kum} t _{last} DEX [nmol]	Ae _{kum} t _{last} DOR [nmol]
A01	2908	9447	2154	175	1731	12810	2163	132
A02	1542	5078	54,3	564	1391	16563	81,2	1909
A03	80741	8115	40,0	494	9478	9069	13,1	546
A04	1798	7049	48,9	740	968	18568	60,1	1645
A05	4575	4607	106	460	769	13136	47,2	1569
A06	5077	9927	15,8	1052	2654	4341	37,4	560
A07	2901	9318	139	846	1527	3896	132	516
A08	2765	8174	3839	188	1773	7843	2832	176
A09	2709	5368	27,5	531	2611	15770	55,7	1561
A10	2606	7026	91,6	495	3194	19719	131	1314
A11	6099	12734	226	1168	2142	9818	121	853

A12	32397	8234	91,4	803	189	7945	1,28	977
A13	1084	6207	46,1	767	1860	4192	198	692
A14	37584	8727	119	1252	151	15987	3,23	1385
A15	28012	8658	137	634	1973	1796	38,7	617
A16	3669	16054	115	1155	586	12522	49,2	1405

Tabelle 93. Ausgeschiedene Mengen in Urin DEX [nmol] Studie A: Messung ohne Deglucuronidierung

Proband	Referenz					Test				
	0-2 h	0-4 h	0-6 h	0-8 h	0-12 h	0-2 h	0-4 h	0-6 h	0-8 h	0-12 h
A01	0,0133	0,0113	240	475	1175	0,0151	BQL	174	283	1381
A02	10,2	13,3	22,5	29,4	38,0	1,18	28,2	54,4	62,2	69,4
A03	2,47	7,98	12,6	12,6	22,1	7,00	12,4	12,4	12,4	12,4
A04	5,95	13,6	17,7	20,1	35,6	14,5	31,8	39,6	46,9	49,5
A05	27,8	79,9	90,8	95,3	95,6	3,06	18,6	28,7	32,4	32,8
A06	3,70	10,3	13,0	15,0	15,0	2,04	4,83	8,10	15,5	20,7
A07	2,48	2,48	26,5	78,6	89,3	23,9	51,4	63,6	80,2	92,8
A08	22,6	116	1811	1954	2023	kein Urin	kein Urin	156	994	1214
A09	2,90	4,62	8,27	12,2	17,8	BQL	12,7	22,9	22,9	37,6
A10	8,04	16,1	23,3	33,7	68,0	BQL	16,8	32,1	61,2	99,4
A11	51,2	127	180	205	205	BQL	38,8	54,9	65,1	77,5
A12	BQL	58,1	63,9	76,0	76,3	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
A13	BQL	5,16	5,51	13,5	22,7	21,3	27,2	27,5	42,0	135
A14	54,1	74,0	83,3	86,3	96,1	BQL	3,06	BQL	BQL	BQL
A15	75,4	87,4	103	106	117	10,3	16,9	22,2	24,3	29,2
A16	12,0	38,4	44,7	63,8	83,9	BQL	16,1	22,7	37,6	38,5

n.a.: nicht auswertbar; BQL: unterhalb des Quantifizierungslimits

Tabelle 94. Ausgeschiedene Mengen in Urin DOR [nmol] Studie A: Messung ohne Deglucuronidierung

Proband	Referenz					Test				
	0-2 h	0-4 h	0-6 h	0-8 h	0-12 h	0-2 h	0-4 h	0-6 h	0-8 h	0-12 h
A01	0,0031	13,6	27,7	63,1	104	0,0062	13,0	26,1	34,3	85,7
A02	105	271	357	416	508	161	645	1172	1416	1645
A03	99,2	277	382	417	449	196	327	410	462	505
A04	215	433	550	604	679	294	714	1067	1275	1448
A05	132	274	345	391	406	352	835	1120	1234	1415
A06	207	489	593	739	867	60,7	179	248	374	455
A07	195	195	492	652	740	148	272	345	412	468
A08	5,20	kein Urin	93,1	112	128	kein Urin	kein Urin	5,82	69,2	84,4
A09	146	240	338	424	503	355	772	1073	1073	1347
A10	86,2	206	301	330	427	138	489	668	881	1108
A11	264	605	849	1003	1109	270	466	581	655	763
A12	58,8	368	522	657	763	224	224	614	614	853
A13	139	316	414	553	652	146	318	402	488	591
A14	519	758	901	1005	1136	459	833	1045	1159	1298
A15	303	322	466	519	569	204	378	473	506	567
A16	278	583	728	920	1063	338	745	980	1135	1248

n.a.: nicht auswertbar; BQL: unterhalb des Quantifizierungslimits

Tabelle 95. Molares Urin-MV DEX/DOR Studie A: Messung ohne Deglucuronidierung

Proband	Referenz					Test				
	0-2 h	0-4 h	0-6 h	0-8 h	0-12 h	0-2 h	0-4 h	0-6 h	0-8 h	0-12 h
A01	4,35	8,57	8,68	7,53	11,3	2,43	3,15	6,69	8,27	16,1
A02	0,0976	0,0493	0,0631	0,0707	0,0747	0,0073	0,0437	0,0464	0,0439	0,0422
A03	0,0249	0,0288	0,0329	0,0301	0,0493	0,0357	0,0380	0,0303	0,0269	0,0246
A04	0,0277	0,0315	0,0322	0,0333	0,0525	0,0493	0,0446	0,0371	0,0368	0,0342
A05	0,211	0,292	0,263	0,244	0,236	0,0087	0,0223	0,0256	0,0263	0,0232
A06	0,0179	0,0210	0,0220	0,0203	0,0173	0,0336	0,0270	0,0326	0,0414	0,0456
A07	0,0127	0,013	0,0538	0,121	0,121	0,162	0,189	0,185	0,195	0,198
A08	4,35	9,69	19,4	17,5	15,8	kein Urin	kein Urin	26,7	14,4	14,4
A09	0,0198	0,0192	0,0245	0,0287	0,0355	-	0,0164	0,0213	0,0213	0,0279
A10	0,0934	0,0782	0,0774	0,102	0,159	-	0,0344	0,0481	0,0695	0,0898
A11	0,194	0,209	0,212	0,204	0,185	-	0,0833	0,0945	0,0994	0,102
A12	-	0,158	0,122	0,116	0,100	-	-	-	-	-
A13	-	0,0163	0,0133	0,0245	0,0348	0,146	0,0856	0,0684	0,0859	0,229
A14	0,104	0,0976	0,0924	0,0858	0,0846	0,0000	0,0037	0,0029	0,0026	0,0024
A15	0,249	0,271	0,220	0,204	0,205	0,0506	0,0447	0,0470	0,0480	0,0515
A16	0,0430	0,0658	0,0614	0,0694	0,0789	0,0000	0,0216	0,0232	0,0331	0,0308

n.a.: nicht auswertbar; BQL: unterhalb des Quantifizierungslimits

Tabelle 96. Vergleichsparameter Messungen in Urin Studie A: Messung mit Deglucuronidierung

	Referenz					Test				
	Cl _{ren} DEX	Cl _{ren} DOR	Ae _{kum} t _{last} DEX	Ae _{kum} t _{last} DOR	MV DEX/DOR 0-24h	Cl _{ren} DEX	Cl _{ren} DOR	Ae _{kum} t _{last} DEX	Ae _{kum} t _{last} DOR	MV DEX/DOR 0-24h
	[mL/h]	[mL/h]	[nmol]	[nmol]		[mL/h]	[mL/h]	[nmol]	[nmol]	
A01	1813	10268	1343	190	7,07	1248	23183	1560	240	6,50
A02	1414	14524	49,8	1613	0,0309	1471	18196	85,9	2098	0,0410
A03	68547	30123	33,9	1833	0,0185	28691	19448	39,7	1170	0,0340
A04	2321	18536	63,1	1946	0,0324	1223	20370	75,8	1805	0,0420
A05	3452	22076	79,7	2207	0,0361	980	15012	60,1	1794	0,0335
A06	12257	14080	38,2	1492	0,0256	1619	8245	22,8	1063	0,0215
A07	2206	12076	106	1097	0,0966	1226	9959	106	1319	0,0803
A08	1650	7677	2290	177	12,9	1339	10191	2139	229	9,36
A09	7933	28961	80,7	2862	0,0282	5480	34353	117	3400	0,0344
A10	5673	39364	200	2774	0,0719	4725	32643	194	2176	0,0891
A11	12692	22903	470	2101	0,224	4598	15524	259	1350	0,192
A12	47799	17910	135	1747	0,0772	9858	10946	67,0	1346	0,0498
A13	6242	16369	265	2023	0,131	3985	9722	424	1605	0,264
A14	7029	37044	22,3	5313	0,0042	1091	90937	23,3	7881	0,0030
A15	4629	73668	22,6	5393	0,0042	886	20216	17,4	6938	0,0025
A16	1168	89819	36,7	6461	0,0057	853	53509	71,7	6005	0,0119

Tabelle 97. Ausgeschiedene Mengen in Urin DEX [nmol] Studie A: Messung mit Deglucuronidierung

Proband	Referenz					Test				
	0-2 h	0-4 h	0-6 h	0-8 h	0-12 h	0-2 h	0-4 h	0-6 h	0-8 h	0-12 h
A01	0,0133	95,0	181	331	789	16,0	63,4	156	275	978
A02	6,25	19,9	29,9	35,3	41,6	6,29	31,1	55,1	62,8	71,4
A03	8,09	17,9	25,1	25,1	26,9	12,7	25,6	25,6	28,5	35,1
A04	14,9	35,2	43,8	47,6	54,1	14,2	32,4	45,8	54,0	63,3

Proband	Referenz					Test				
	0-2 h	0-4 h	0-6 h	0-8 h	0-12 h	0-2 h	0-4 h	0-6 h	0-8 h	0-12 h
A05	20,4	53,0	66,5	67,4	70,0	11,7	28,2	39,7	43,9	47,9
A06	11,9	21,9	25,5	27,6	30,0	0,756	2,86	6,84	6,97	11,2
A07	5,67	5,67	28,7	69,9	73,8	19,5	54,8	60,4	69,5	78,5
A08	kein Urin	kein Urin	1004	1110	1156	kein Urin	kein Urin	73,9	1104	1271
A09	23,5	34,4	45,0	50,6	57,2	13,2	36,5	51,3	51,3	79,4
A10	22,0	50,7	71,1	98,1	160	11,3	29,6	63,6	111	145
A11	70,6	287	350	390	425	98,0	160	183	198	210
A12	15,7	67,9	76,2	94,3	102	14,0	14,0	39,2	39,2	53,3
A13	9,99	57,2	78,1	103	166	14,6	14,6	35,7	90	282
A14	10,4	14,3	17,0	17,9	19,0	10,1	14,2	17,1	18,2	20,6
A15	11,0	16,1	18,1	19,1	20,0	2,64	7,44	10,9	12,0	13,4
A16	5,57	11,8	14,3	18,5	24,7	6,48	20,2	28,0	45,2	54,4

n.a.: nicht auswertbar; BQL: unterhalb des Quantifizierungslimits

Tabelle 98. Ausgeschiedene Mengen in Urin DOR [nmol] Studie A: Messung mit Deglucuronidierung

Proband	Referenz					Test				
	0-2 h	0-4 h	0-6 h	0-8 h	0-12 h	0-2 h	0-4 h	0-6 h	0-8 h	0-12 h
A01	0,0031	1,12	43,7	73,9	123	7,27	1,15	42,8	65,7	154
A02	318	818	1120	1309	1502	145	788	1350	1606	1873
A03	434	1228	1516	1649	1754	292	803	804	960	1097
A04	405	1019	1418	1621	1787	389	796	1249	1442	1649
A05	917	1701	1975	2011	2099	461	986	1314	1463	1652
A06	397	801	1034	1167	1298	89,5	255	502	710	885
A07	327	327	818	980	1025	363	830	923	1045	1169
A08	kein Urin	kein Urin	75,9	99,8	126	kein Urin	kein Urin	13,4	123	151
A09	695	1229	1727	2174	2579	762	1675	2339	2339	2993
A10	435	1121	1632	1913	2373	203	642	1188	1581	1849
A11	358	1189	1566	1713	1983	646	915	1072	1152	1250
A12	80,3	756	945	1275	1560	340	340	857	857	1162
A13	377	939	1230	1495	1760	450	450	763	997	1306
A14	1719	2911	3698	3930	4869	2846	5133	6455	6765	7552
A15	2076	3937	4755	4973	5184	1357	4131	5331	5890	6475
A16	1690	3960	5043	5726	6172	1572	3002	4130	4967	5487

n.a.: nicht auswertbar; BQL: unterhalb des Quantifizierungslimits

Tabelle 99. Molares Urin-MV DEX/DOR Studie A: Messung ohne Deglucuronidierung

Proband	Referenz					Test				
	0-2 h	0-4 h	0-6 h	0-8 h	0-12 h	0-2 h	0-4 h	0-6 h	0-8 h	0-12 h
A01	4,35	4,12	4,14	4,48	6,42	2,32	2,77	3,64	4,19	6,37
A02	0,0196	0,0243	0,0267	0,0270	0,0277	0,0433	0,0395	0,0408	0,0391	0,0381
A03	0,0186	0,0146	0,0166	0,0152	0,0153	0,0437	0,0319	0,0319	0,0297	0,0320
A04	0,0368	0,0346	0,0309	0,0294	0,0303	0,0364	0,0408	0,0366	0,0375	0,0384
A05	0,0222	0,0311	0,0337	0,0335	0,0333	0,0254	0,0285	0,0302	0,0300	0,0290
A06	0,0300	0,0273	0,0246	0,0236	0,0231	0,0084	0,0112	0,0136	0,0098	0,0126
A07	0,0174	0,0174	0,0351	0,0714	0,0720	0,0537	0,0660	0,0654	0,0665	0,0671
A08	kein Urin	kein Urin	13,2	11,1	9,19	kein Urin	kein Urin	5,49	9,00	8,44
A09	0,0339	0,0280	0,0261	0,0233	0,0222	0,0173	0,0218	0,0219	0,0219	0,0265
A10	0,0506	0,0452	0,0436	0,0513	0,0674	0,0559	0,0462	0,0535	0,0702	0,0785

A11	0,197	0,241	0,223	0,228	0,214	0,152	0,175	0,171	0,172	0,168
A12	0,196	0,0898	0,0806	0,0740	0,0653	0,0412	0,0412	0,0457	0,0457	0,0459
A13	0,0265	0,0609	0,0635	0,0690	0,0944	0,0324	0,0324	0,0468	0,0905	0,216
A14	0,0061	0,0049	0,0046	0,0046	0,0039	0,0036	0,0028	0,0027	0,0027	0,0027
A15	0,0053	0,0041	0,0038	0,0038	0,0039	0,0019	0,0018	0,0020	0,0020	0,0021
A16	0,0033	0,0030	0,0028	0,0032	0,0040	0,0041	0,0067	0,0068	0,0091	0,0099

12.3 Ergebnisse Studie B

Tabelle 100. Vergleichsparameter Studie B

Proband	AUC _{all} DEX [nmol/mL*h]	Referenz			Test			
		AUC _{all} DEX/AUC _{all} DOR	CI _{pred} DEX [L/h]	CI _{met} [mL/h]	AUC _{all} DEX [nmol/mL*h]	AUC _{all} DEX/AUC _{all} DOR	CI _{pred} DEX [L/h]	CI _{met} [mL/h]
B01	0,0462	0,346	2418	506386	0,0347	0,281	2945	707173
B02	0,604	5,11	145	26753	0,677	4,34	121	3741
B03	0,0081	0,100	11414	3159023	0,00937	0,092	10947	1336716
B04	0,0269	0,211	3703	399130	0,0361	0,310	2770	400951
B05	0,00391	0,0423	21303	2605686	0,00545	0,0375	16025	2888096
B06	1,18	876	38,0	8505	1,11	614	37,4	10312
B07	0,0301	0,705	3542	654160	0,0339	0,594	2796	728071
B08	0,0814	0,948	1324	146557	0,230	2,14	392	52224
B09	0,00890	0,126	9536	1728982	0,00552	0,087	11559	2883015
B10	0,0331	0,591	2938	703356	0,0416	0,678	2161	303980
B11	0,0331	0,591	2938	476459	0,0371	0,491	2787	403602
B12	0,0627	0,868	1563	255017	0,0552	0,586	1565	300193

Tabelle 101. Plasmakonzentrationen DEX [nmol/mL]: Studie B Referenzperiode: Messung ohne Deglucuronidierung

Proband	1h20	2 h	3h15	4h15	6 h	10 h	12 h
B01	0,00310	kein Plasma	0,00402	0,00347	0,00319	0,00118	0,00088
B02	0,00254	0,01305	0,03169	0,04659	0,03779	0,02886	0,01971
B03	0,00087	0,00151	0,00100	0,00116	0,00090	0,00118	0,00084
B04	0,00156	kein Plasma	0,00174	0,00300	0,00138	0,000912	0,00061
B05	0,00064	kein Plasma	0,00063	0,00087	0,00071	0,00260	0,00077
B06	0,00431	0,02078	0,04438	0,06279	0,04547	0,0415	0,04101
B07	0,00080	0,00221	0,00229	0,00260	0,00218	0,00171	0,00122
B08	0,00350	0,01251	0,01167	0,01590	0,01166	0,00414	0,00295
B09	0,00171	0,00134	0,00103	0,00090	0,00065	0,000480	0,00047
B10	0,000510	0,00109	0,00185	0,00226	0,00200	0,00210	0,00137
B11	0,000510	0,00109	0,00185	0,00280	0,00240	0,00210	0,00137
B12	0,00000	0,000731	0,00442	0,00701	0,00689	0,00441	0,00314

n.a.: nicht auswertbar; BQL: unterhalb des Quantifizierungslimits

Tabelle 102. Plasmakonzentrationen DEX [nmol/mL]: Studie B Testperiode: Messung ohne Deglucuronidierung

Proband	1h20	2 h	3h15	4h15	6 h	10 h	12 h
B01	0,00415	0,00354	0,00277	0,00269	0,00232	0,00086	0,000733
B02	0,00680	kein Plasma	0,04341	0,05122	0,0426	0,0266	0,0178
B03	0,00118	0,00000	0,000980	0,00116	0,00090	0,00030	BQL
B04	0,00221	0,00400	0,00293	0,00297	0,00240	0,00109	0,000890

Proband	1h20	2 h	3h15	4h15	6 h	10 h	12 h
B05	0,000761	0,00064	0,00060	0,00014	0,00069	BQL	BQL
B06	0,00904	kein Plasma	0,0354	kein Plasma	0,06121	0,03607	0,04674
B07	0,000180	0,00210	0,00373	0,00275	0,00246	0,00184	0,00134
B08	0,00157	0,00980	0,01740	0,0170	0,0159	0,0120	0,00957
B09	0,000470	0,000690	0,00058	0,000760	0,000674	0,000502	0,000370
B10	0,00000	0,00135	0,00271	0,00338	0,00372	0,00235	0,00197
B11	0,00172	0,00287	0,00295	0,00303	0,00198	0,00216	0,00162
B12	0,00000	0,000390	0,00160	0,00734	0,00389	0,00312	0,00249

n.a.: nicht auswertbar; BQL: unterhalb des Quantifizierungslimits

Tabelle 103. Plasmakonzentrationen DOR [nmol/mL]: Studie B Referenzperiode: Messung ohne Deglucuronidierung

Proband	1h20	2 h	3h15	4h15	6 h	10 h	12 h
B01	0,0257	kein Plasma	0,0168	0,0129	0,0109	0,0257	kein Plasma
B02	0,00517	0,0110	0,0136	0,0128	0,0108	0,00517	0,0110
B03	0,0162	0,0166	0,0102	0,00797	0,00650	0,0162	0,0166
B04	0,0276	kein Plasma	0,0129	0,0153	0,00853	0,0276	kein Plasma
B05	0,0199	kein Plasma	0,0115	0,0114	0,00805	0,0199	kein Plasma
B06	BQL	BQL	0,00045	0,00068	0,00048	BQL	BQL
B07	0,00832	kein Plasma	0,00497	0,00445	0,00307	0,00832	kein Plasma
B08	0,0181	0,0168	0,00959	0,00905	0,00588	0,0181	0,0168
B09	0,0194	0,0116	0,00676	0,00645	0,00425	0,0194	0,0116
B10	0,00563	0,0062	0,00752	0,00553	0,00422	0,00563	0,0062
B11	0,00563	0,0062	0,00752	0,00859	0,00602	0,00563	0,0062
B12	0,00460	kein Plasma	0,00986	0,0119	0,00914	0,00460	kein Plasma

n.a.: nicht auswertbar; BQL: unterhalb des Quantifizierungslimits

Tabelle 104. Plasmakonzentrationen DOR [nmol/mL]: Studie B Testperiode: Messung ohne Deglucuronidierung

Proband	1h20	2 h	3h15	4h15	6 h	10 h	12 h
B01	0,0299	0,0228	0,0146	0,0125	0,00960	0,0299	0,0228
B02	0,0136	kein Plasma	0,0188	0,0151	0,0115	0,0136	kein Plasma
B03	0,0228	0,0246	0,0122	0,00913	0,00623	0,0228	0,0246
B04	0,0268	0,0222	0,0168	0,00849	0,00975	0,0402	0,0222
B05	0,0402	BQL	0,00041	0,00071	BQL	BQL	BQL
B06	0,0130	0,0120	0,00484	0,00645	0,00428	0,0130	0,0120
B07	0,0131	kein Plasma	0,0115	0,00907	0,00759	0,0131	kein Plasma
B08	0,00954	kein Plasma	0,00753	0,00658	0,00456	0,00954	kein Plasma
B09	0,00594	kein Plasma	0,00738	0,00707	0,00592	0,00594	kein Plasma
B10	0,0154	0,0138	0,0116	0,00671	0,00475	0,0154	0,0138
B11	0,0042	0,0113	0,00985	0,0136	0,00905	0,0042	0,0113
B12							

n.a.: nicht auswertbar; BQL: unterhalb des Quantifizierungslimits

Tabelle 105. Molares Plasma-MV DEX/DOR Studie B Referenzperiode: Messung ohne Deglucuronidierung

Proband	1h20	2 h	3h15	4h15	6 h	10 h	12 h
B01	0,120	-	0,239	0,269	0,292	0,382	0,473
B02	0,491	1,19	2,33	3,63	3,51	5,04	4,90
B03	0,0533	0,0909	0,0980	0,145	0,139	0,584	0,580
B04	0,0564	-	0,134	0,195	0,162	0,265	0,260
B05	0,0323	-	0,0551	0,0760	0,0876	1,24	0,583
B06	-	-	99,0	92,7	95,0	-	-
B07	0,0966	-	0,460	0,585	0,711	1,26	1,65
B08	0,194	0,743	1,22	1,7566	1,98	1,71	1,75
B09	0,0882	0,116	0,152	0,140	0,153	0,277	0,402
B10	0,0906	0,175	0,245	0,408	0,474	1,15	0,842
B11	0,0906	0,175	0,245	0,326	0,399	1,15	0,842
B12	-	-	0,448	0,586	0,753	1,46	2,33

Tabelle 106. Molares Plasma-MV DEX/DOR Studie A Testperiode: Messung ohne Deglucuronidierung

Proband	1h20	2 h	3h15	4h15	6 h	10 h	12 h
B01	0,139	0,155	0,190	0,215	0,242	0,413	0,397
B02	0,499	-	2,30	3,40	3,70	4,05	4,67
B03	0,0515	-	0,0803	0,127	0,144	0,120	-
B04	0,0826	0,162	0,247	0,254	0,271	0,331	0,391
B05	0,0190	0,0289	0,0355	0,0161	0,0703	-	-
B06	-	-	86,4	-	86,5	-	-
B07	0,0135	0,176	0,7714	0,427	0,5745	1,28	1,56
B08	0,120	-	1,52	1,8701	2,0945	3,64	2,82
B09	0,0493	-	0,0777	0,116	0,147	0,297	0,242
B10	-	-	0,368	0,478	0,629	1,06	1,41
B11	0,112	0,208	0,255	0,451	0,416	1,30	1,69
B12	-	0,0344	0,162	0,541	0,429	0,839	0,984

Tabelle 107. Plasmakonzentrationen DEX [nmol/mL]: Studie B: Messung mit Deglucuronidierung

Proband	Referenz			Test		
	3h15	4h15	6 h	3h15	4h15	6 h
B01	0,00313	0,00387	0,00331	0,00423	0,00616	0,00418
B02	0,0450	0,0428	0,0388	0,0487	0,0459	0,0375
B03	0,00236	0,00281	0,00249	0,00235	0,00249	0,00201
B04	0,00340	0,00509	0,00429	0,00307	0,00558	0,00413
B05	0,0153	0,0221	0,0183	0,01120	0,0217	0,0172
B06	0,0579	0,0577	0,0637	0,0463	0,0510	n.a.
B07	0,00432	0,00620	0,00541	0,00383	0,00456	0,00432
B08	0,00360	0,00610	0,00520	0,00449	0,00611	0,00535
B09	0,00565	0,00534	0,00763	0,00649	0,00817	0,00834
B10	0,00590	0,00489	0,00327	0,00737	0,00517	0,00394
B11	0,00199	0,00275	0,00256	0,00223	n.a.	0,00257
B12	0,00303	0,00203	0,00251	0,00300	0,00247	0,00339

n.a.: nicht auswertbar; BQL: unterhalb des Quantifizierungslimits

Tabelle 108. Plasmakonzentrationen DOR [nmol/mL]: Studie B: Messung mit Deglucuronidierung

Proband	Referenz			Test		
	3h15	4h15	6 h	3h15	4h15	6 h
B01	0,610	1,18	0,866	0,708	1,31	0,873

Proband	Referenz			Test		
	3h15	4h15	6 h	3h15	4h15	6 h
B02	0,529	0,498	0,388	0,707	0,897	0,476
B03	0,660	0,925	0,826	0,394	0,733	0,545
B04	0,311	0,637	0,479	0,416	0,360	0,565
B05	0,408	0,694	0,556	0,510	0,611	0,645
B06	0,0210	0,0204	0,0220	0,0193	0,0215	n.a.
B07	0,399	0,872	0,627	0,369	0,727	0,676
B08	0,496	1,69	0,789	0,508	1,09	0,750
B09	0,715	1,10	0,821	0,554	1,10	0,983
B10	1,85	1,26	0,580	1,03	0,83	0,598
B11	0,451	1,38	0,735	0,420	n.a.	0,713
B12	1,29	1,39	0,828	1,64	0,95	0,751

n.a.: nicht auswertbar; BQL: unterhalb des Quantifizierungslimits

Tabelle 109. Molares Plasma-MV DEX/DOR Studie B: Messung mit Deglucuronidierung

Proband	Referenz			Test		
	3h15	4h15	6 h	3h15	4h15	6 h
B01	0,00513	0,00327	0,00382	0,00597	0,00472	0,00479
B02	0,0850	0,0861	0,100	0,0689	0,0511	0,0788
B03	0,00358	0,00304	0,00302	0,00595	0,00339	0,00368
B04	0,0109	0,00799	0,00895	0,00737	0,0155	0,00732
B05	0,0376	0,0318	0,0329	0,0220	0,0355	0,0267
B06	2,75	2,83	2,90	2,40	2,37	-
B07	0,0108	0,00711	0,00863	0,01040	0,00628	0,00639
B08	0,00726	0,00360	0,00660	0,00883	0,00559	0,00713
B09	0,00791	0,00484	0,00929	0,0117	0,00743	0,00848
B10	0,00319	0,00389	0,00563	0,00713	0,00624	0,00658
B11	0,00441	0,00199	0,00348	0,00530	-	0,00361
B12	0,00235	0,00147	0,00303	0,00183	0,00260	0,00451

Tabelle 110. Vergleichsparameter Messungen in Urin Studie A: Messung ohne Deglucuronidierung

Proband	Referenz				Test			
	Cl _{ren} DEX	Cl _{ren} DOR	Ae _{kum} t _{last} DEX	Ae _{kum} t _{last} DOR	Cl _{ren} DEX	Cl _{ren} DOR	Ae _{kum} t _{last} DEX	Ae _{kum} t _{last} DOR
	[mL/h]	[mL/h]	[nmol]	[nmol]	[mL/h]	[mL/h]	[nmol]	[nmol]
B01	685	5224	31,6	698	2465	10640	85,5	1316
B02	3403	17210	2055	2032	2011	10267	1362	1601
B03	1564	24312	12,6	1960	327	16187	3,06	1654
B04	844	10424	22,7	1326	1890	21303	68,1	2475
B05	281	14256	1,10	1319	248	9128	1,35	1326
B06	4551	157675	5380	213	4483	60122	4986	109
B07	1401	12226	42,1	521	2516	45630	85,3	2602
B08	3123	48337	254	4148	948	10104	218	1086
B09	5699	37008	50,7	2611	847	8507	4,68	543
B10	2645	45224	87,5	2531	2182	12588	90,8	772
B11	1622	15858	53,6	887	3646	40566	135	3064
B12	2139	11409	134	825	1956	18831	108	1774

Tabelle 111. Ausgeschiedene Mengen in Urin DEX [nmol] Studie B: Messung ohne Deglucuronidierung

Referenz	Test
----------	------

	0-4 h	0-8 h	0-12 h	0-4 h	0-8 h	0-12 h
B01	BQL	12,4	27,6	28,5	51,8	69,6
B02	239	987	1852	54,9	347	617
B03	4,07	4,07	5,39	BQL	BQL	0,659
B04	24,1	42,1	42,1	37,9	60,0	62,0
B05	2,36	2,36	2,36	2,32	2,32	2,32
B06	267	4769	5360	114	877	1613
B07	4,03	7,25	8,7	27,8	41,0	50,4
B08	36,4	122	151	9,87	69	102
B09	4,23	7,02	17,4	1,32	2,02	4,68
B10	32,1	47,8	50,1	21,0	48,6	65,7
B11	4,41	27,5	40,0	6,47	94,2	116
B12	7,88	50,8	90,0	21,6	21,6	76,2

n.a.: nicht auswertbar; BQL: unterhalb des Quantifizierungslimits

Tabelle 112. Ausgeschiedene Mengen in Urin DOR [nmol]: Messung ohne Deglucuronidierung

Proband	Referenz			Test		
	0-4 h	0-8 h	0-12 h	0-4 h	0-8 h	0-12 h
B01	410	583	703	631	874	1020
B02	525	1060	1429	300	657	919
B03	961	1410	1630	703	1043	1291
B04	828	1006	1137	1000	1618	1791
B05	718	1002	1159	698	1210	1306
B06	20,2	66,1	95,9	11,8	29,0	49,6
B07	212	376	443	1476	2037	2304
B08	1561	2722	3392	355	565	786
B09	1092	1762	2233	207	350	455
B10	1306	1929	2180	296	522	648
B11	204	615	773	1504	2194	2679
B12	216	490	661	506	506	1146

Tabelle 113. Molares Urin-MV DEX/DOR Studie B: Messung ohne Deglucuronidierung

Proband	Referenz			Test		
	0-4 h	0-8 h	0-12 h	0-4 h	0-8 h	0-12 h
B01	-	0,0121	0,0386	0,0451	0,0527	0,0694
B02	0,441	0,586	0,860	0,183	0,625	0,834
B03	0,00535	0,00353	0,00577	0,00000	0,00000	0,00112
B04	0,0161	0,0197	0,0174	0,0379	0,0371	0,0282
B05	0,00153	0,00110	0,000951	0,00333	0,00172	0,00110
B06	6,49	27,9	31,5	9,66	30,2	32,5
B07	0,0331	0,0427	0,0474	0,00548	0,0133	0,0207
B08	0,00612	0,0208	0,0511	0,0278	0,121	0,130
B09	0,0130	0,0107	0,0181	0,0064	0,00577	0,0103
B10	0,0219	0,0222	0,0287	0,0708	0,0930	0,101
B11	0,0216	0,0447	0,0517	0,0043	0,0429	0,0433
B12	0,0364	0,104	0,136	0,0426	0,0426	0,0665

Tabelle 114. Vergleichsparameter Konzentrationsbestimmung in Urin: Messung ohne Deglucuronidierung

	Referenz					Test				
	Cl _{ren} DEX [mL/h]	Cl _{ren} DOR [mL/h]	Ae _{kum} t _{last} DEX [nmol]	Ae _{kum} t _{last} DOR [nmol]	MV DEX/DOR 0-24h	Cl _{ren} DEX [mL/h]	Cl _{ren} DOR [mL/h]	Ae _{kum} t _{last} DEX [nmol]	Ae _{kum} t _{last} DOR [nmol]	MV DEX/DOR 0-24h
B01	3415	134053	95,0	15807	0,00601	118225	342153	118	16577	0,00715
B02	491	10980	1250	10916	0,114	92456	18076	332	1712	0,194
B03	2243	82804	24,8	17201	0,00144	213388	2134475	21,0	8462	0,00248
B04	2333	84053	47,1	7252	0,00649	57002	269682	84,1	9767	0,00861
B05	3454	73146	15,7	6890	0,00228	74465	1760599	18,8	10627	0,00177
B06	2642	4275884	2587	6793	0,381	5030946	5746	2938	7750	0,379
B07	2472	292415	82,5	13287	0,00621	311814	442000	83,8	16673	0,00503
B08	1473	75350	316	8058	0,0393	93907	99025	338	8102	0,0418
B09	3669	168524	34,8	10395	0,00335	147333	1168231	20,2	10750	0,00188
B10	3482	139341	120	15722	0,00765	280938	475241	145	8546	0,0170
B11	3601	133834	96,1	10650	0,00902	190309	321932	133	10109	0,0132
B12	4726	118942	148	10810	0,0137	149516	172309	261	11206	0,0233

Tabelle 115. Ausgeschiedene Mengen in Urin DEX [nmol] Messung mit Deglucuronidierung

Proband	Referenz			Test		
	0-4 h	0-8 h	0-12 h	0-4 h	0-8 h	0-12 h
B01	7,44	57,2	86,4	41,6	85,5	110
B02	242	923	1533	75,7	305	264
B03	8,26	12,1	13,9	BQL	BQL	13,7
B04	41,6	75,6	83,9	39,2	66,5	69,8
B05	11,7	18,8	20,1	6,58	13,2	14,3
B06	318	2182	2543	153	914	1460
B07	6,36	13,0	15,2	31,7	45,6	57,5
B08	41,7	124	157	16,7	87,2	138
B09	3,02	4,88	17,9	3,75	7,49	14,0
B10	39,5	55,6	58,1	28,5	75,3	97,6
B11	13,4	72,7	90,5	48,7	92,1	112
B12	15,8	50,2	90,7	56,6	128	161

n.a.: nicht auswertbar; BQL: unterhalb des Quantifizierungslimits

Tabelle 116. Ausgeschiedene Mengen in Urin DOR [nmol] Messung mit Deglucuronidierung

Proband	Referenz			Test		
	0-4 h	0-8 h	0-12 h	0-4 h	0-8 h	0-12 h
B01	1918	7537	11427	3686	9400	12872
B02	2744	5977	8359	3062	3274	1888
B03	4834	12656	14605	2417	4907	6264
B04	2470	4360	5170	2198	5622	6644
B05	1354	2613	4275	2590	6721	7446
B06	1067	3183	4510	955	3040	4554
B07	3472	8109	10033	6047	10293	12582
B08	1286	4056	5065	2851	4197	5629
B09	1626	5200	7027	1990	4748	6536
B10	3639	11591	13819	2046	4763	6433
B11	1279	4147	7264	4457	7272	8501
B12	2206	6109	7680	2906	6060	7303

Tabelle 117. MolaresUrin-MV DEX/DOR Studie B: Messung mit Deglucuronidierung

Proband	Referenz			Test		
	0-4 h	0-8 h	0-12 h	0-4 h	0-8 h	0-12 h
B01	0,00388	0,00758	0,00756	0,01130	0,00910	0,00857
B02	0,0852	0,0899	0,102	0,0247	0,0933	0,140
B03	0,00216	0,00154	0,00149	-	-	0,00218
B04	0,00927	0,00807	0,0073	0,0178	0,0118	0,0105
B05	0,00405	0,00340	0,00251	0,00254	0,00197	0,00192
B06	0,186	0,342	0,340	0,161	0,301	0,321
B07	0,00320	0,00366	0,00374	0,00524	0,00443	0,00457
B08	0,0220	0,0243	0,0284	0,0059	0,0208	0,0245
B09	0,00278	0,00179	0,00318	0,00188	0,00158	0,00215
B10	0,0133	0,00687	0,00633	0,0139	0,0158	0,0152
B11	0,00704	0,0115	0,00945	0,0109	0,0127	0,0132
B12	0,00551	0,00849	0,0108	0,0195	0,0211	0,0220

12.4 Ergebnisse Studie C

Tabelle 118. Vergleichsparameter Studie C

Proband	AUC _{all} DEX [nmol/mL*h]	Referenz			Test			
		AUC _{all} DEX/AUC _{all} DOR	Cl _{pred} DEX [L/h]	Cl _{met} [mL/h]	AUC _{all} DEX [nmol/mL*h]	AUC _{all} DEX/AUC _{all} DOR	Cl _{pred} DEX [L/h]	Cl _{met} [mL/h]
C01	0,0044	0,0852	21907	2038804	0,0115	0,179	8705	3682289
C02	0,0059	0,114	17127	2606461	0,0101	0,146	9598	2234548
C03	0,0031	0,0444	15103	1590973	0,0040	0,0417	19442	4331932
C04	0,0015	0,0366	38149	10008939	0,0036	0,0471	18040	11651895
C05	0,504	5,32	165	4674	0,564	4,95	153	11785
C06	0,0012	0,0210	-	9615494	0,0025	0,0266	31378	17207842
C07	0,0058	0,0678	15638	2966615	0,0135	0,111	7178	2561343
C08	0,666	9,54	115	9350	0,669	7,82	117	4915
C09	0,0071	0,125	12026	1858445	0,0139	0,211	6541	2022599
C10	0,0488	0,422	2126	397241	0,0511	0,429	1979	462631
C11	0,0069	0,0879	10639	984254	0,0112	0,113	6426	1019283
C12	0,0245	0,694	3743	156893	0,0344	0,794	2937	196739
C13	0,0058	0,120	15825	3180944	0,0111	0,234	9142	2170532
C14	0,0288	0,436	3487	521032	0,0307	0,388	3307	527756
C15	0,0405	0,284	2504	160159	0,0423	0,322	2470	395990
C16	0,0258	0,399	4084	350551	0,0070	0,086	14300	209012

Tabelle 119. Plasmakonzentrationen DEX [nmol/mL] Studie C Referenzperiode: Messung ohne Deglucuronidierung

Proband	1h20	2 h	3h15	4h15	6 h	10 h	12 h
C01	0,000872	0,000690	0,000649	0,00019	0,000080	BQL	BQL
C02	0,000991	0,000993	0,000540	0,00019	0,00026	BQL	BQL
C03	0,000373	0,000350	0,000478	0,00030	kein Plasma	BQL	BQL
C04	0,000537	0,000408	0,00029	0,00013	0,00011	BQL	BQL
C05	0,0263	0,0380	0,0282	0,01094	0,00840	0,01657	0,0141
C06	0,0004	0,0004	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
C07	0,0009	0,0008	0,00050	0,00063	0,00018	BQL	BQL
C08	0,0162	0,0383	0,0381	0,0225	0,00880	0,0241	0,0200

C09	0,00108	0,000763	0,00060	0,000192	0,00023	0,00028	BQL
C10	0,00612	0,00655	0,00355	kein Plasma	0,00149	0,00119	0,000950
C11	0,000750	0,000773	0,000703	0,000400	0,00034	0,00031	BQL
C12	0,000753	0,00122	0,00205	0,00128	0,00086	0,00073	0,000628
C13	0,00074	0,00096	0,00064	0,00042	0,00030	BQL	BQL
C14	0,00274	0,00261	0,00221	0,00111	0,00068	0,00083	0,000683
C15	0,00323	0,00400	0,00360	0,00202	0,00115	0,00098	0,000780
C16	0,00319	0,00287	0,00201	0,00103	0,00090	0,00069	0,00053

n.a.: nicht auswertbar; BQL: unterhalb des Quantifizierungslimits

Tabelle 120. Plasmakonzentrationen DEX [nmol/mL] Studie C Testperiode: Messung ohne Deglucuronidierung

Proband	1h20	2 h	3h15	4h15	6 h	10 h	12 h
C01	0,00152	0,00140	0,00109	0,00029	0,000261	0,00140	0,000279
C02	0,00156	0,00116	0,00094	0,00036	0,00031	0,00028	0,000291
C03	0,00053	0,00053	0,00040	0,00009	0,00009	BQL	BQL
C04	0,00062	0,00052	0,00041	0,00023	0,00012	BQL	BQL
C05	0,0337	0,0414	0,0345	0,00299	0,00577	0,0173	0,0157
C06	0,00061	0,00054	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
C07	0,00164	0,00127	0,00102	0,00035	kein Plasma	0,00050	0,00031
C08	0,0278	0,0433	0,0345	kein Plasma	0,0100	0,0210	0,0194
C09	0,00272	0,00176	0,00137	kein Plasma	0,00046	BQL	BQL
C10	0,00675	0,00527	0,00404	0,00194	0,00169	0,00110	0,000963
C11	0,00184	0,00165	0,00102	0,000341	0,000450	0,000387	BQL
C12	0,00097	0,00186	0,00257	0,00146	0,00130	0,00128	0,00084
C13	0,00148	0,00135	0,00117	0,000753	0,00062	0,000319	BQL
C14	0,00242	0,00261	0,00249	0,00122	0,00090	0,000783	0,000801
C15	0,00384	0,00337	0,00347	0,00225	0,00146	0,00101	0,000857
C16	0,00139	0,00115	0,000732	0,00052	0,00038	BQL	BQL

n.a.: nicht auswertbar; BQL: unterhalb des Quantifizierungslimits

Tabelle 121. Plasmakonzentrationen DOR [nmol/mL] Studie C Referenzperiode: Messung ohne Deglucuronidierung

Proband	1h20	2 h	3h15	4h15	6 h	10 h	12 h
C01	0,0209	0,0102	0,00587	0,00381	0,00147	0,00166	0,00059
C02	0,0163	0,00910	0,00563	0,00669	0,00308	0,00115	0,00049
C03	0,0117	0,0107	0,00874	0,00437	kein Plasma	0,00176	0,00177
C04	0,0120	0,00820	0,00417	0,00329	0,00288	0,00099	0,000650
C05	0,0136	0,0158	0,00973	0,00774	0,00587	0,00372	0,00250
C06	0,0180	0,0123	0,00727	0,00380	0,00241	0,00084	0,00053
C07	0,0151	0,0136	0,0104	0,00760	0,00374	0,00196	0,00114
C08	0,00540	0,00730	0,0161	0,00474	0,00192	0,00266	0,00195
C09	0,0143	0,00888	0,00678	0,00284	0,00330	0,00108	0,00088
C10	0,0294	0,0235	0,0123	kein Plasma	0,00581	0,00255	0,00132
C11	0,0165	0,0157	0,00990	0,00859	0,00514	0,00189	0,00120
C12	0,0041	0,00498	0,00483	0,00370	0,00267	0,00120	0,00095
C13	0,0134	0,0138	0,00554	0,00398	0,00288	0,00120	0,00074
C14	0,0170	0,0147	0,0107	0,00925	0,00466	0,00193	0,00119
C15	0,0344	0,0269	0,0148	0,01060	0,00682	0,00279	0,00178
C16	0,0160	0,0115	0,00687	0,00565	0,00473	0,00151	0,00099

Tabelle 122. Plasmakonzentrationen DOR [nmol/mL] Studie C Testperiode: Messung ohne Deglucuronidierung

Proband	1h20	2 h	3h15	4h15	6 h	10 h	12 h
C01	0,0190	0,0116	0,00743	0,00428	0,00227	0,01161	0,00106
C02	0,0242	0,0137	0,00871	0,00610	0,00515	0,00120	0,00088
C03	0,0230	0,0168	0,0121	0,00326	0,00424	0,00194	0,00140
C04	0,0213	0,0144	0,00876	0,00587	0,00352	0,00133	0,00098
C05	0,0197	0,0162	0,0118	0,00342	0,00597	0,00366	0,00274
C06	0,0334	0,0156	0,00917	0,00497	0,00290	0,00134	0,00128
C07	0,0233	0,0182	0,0141	0,00796	kein Plasma	0,00317	0,00186
C08	0,0100	0,0109	0,00813	kein Plasma	0,00412	0,00270	0,00228
C09	0,0200	0,0129	0,00899	kein Plasma	0,00372	0,00125	0,00113
C10	0,0382	0,0238	0,0139	0,00848	0,00731	0,00199	0,00148
C11	0,0252	0,0165	0,0105	0,00465	0,00650	0,00196	0,00128
C12	0,00522	0,00594	0,00577	0,00497	0,00393	0,00134	0,000839
C13	0,0100	0,00974	0,00716	0,00417	0,00245	0,00178	0,000622
C14	0,0140	0,0128	0,0115	0,00645	0,00485	0,00170	0,00124
C15	0,0284	0,0230	0,0125	0,00927	0,00574	0,00165	0,00117
C16	0,0145	0,0114	0,00602	0,00555	0,00265	0,00116	0,00069

Tabelle 123. Molares Plasma-MV DEX/DOR Studie C Referenzperiode: Messung ohne Deglucuronidierung

Proband	1h20	2 h	3h15	4h15	6 h	10 h	12 h
C01	0,0417	0,0680	0,1104	0,0509	0,0529	-	-
C02	0,0611	0,1089	0,0952	0,0278	0,0845	-	-
C03	0,0318	0,0326	0,0545	0,0679	-	-	-
C04	0,0452	0,0505	0,0701	0,0408	0,0395	-	-
C05	1,94	2,41	2,90	1,41	1,43	4,45	5,64
C06	0,0218	0,0305	-	-	-	-	-
C07	0,0610	0,0564	0,0433	0,0830	0,0472	-	-
C08	2,98	5,25	2,37	4,75	4,59	9,09	10,22
C09	0,0758	0,0851	0,0886	0,0678	0,0689	0,260	-
C10	0,208	0,279	0,289	-	0,256	0,467	0,721
C11	0,0452	0,0489	0,0711	0,0469	0,0655	0,161	-
C12	0,182	0,244	0,424	0,346	0,320	0,612	0,662
C13	0,0556	0,0696	0,115	0,105	0,105	-	-
C14	0,161	0,177	0,208	0,120	0,147	0,432	0,569
C15	0,0938	0,149	0,243	0,191	0,168	0,353	0,438
C16	0,200	0,249	0,292	0,183	0,190	0,456	0,534

Tabelle 124. Molares Plasma-MV DEX/DOR Studie C Testperiode: Messung ohne Deglucuronidierung

Proband	1h20	2 h	3h15	4h15	6 h	10 h	12 h
C01	0,0801	0,121	0,146	0,0681	0,1130	0,121	0,265
C02	0,0645	0,0845	0,1078	0,0590	0,0594	0,232	0,326
C03	0,0231	0,0318	0,0329	0,0284	0,0222	-	-
C04	0,0292	0,0364	0,0471	0,0395	0,0341	-	-
C05	1,71	2,55	2,93	0,87	0,97	4,74	5,73
C06	0,0184	0,0348	-	-	-	-	-
C07	0,0703	0,0699	0,0726	0,0438	-	0,157	0,167
C08	2,78	3,96	4,25	-	2,43	7,78	8,49

C09	0,136	0,137	0,153	-	0,124	-	-
C10	0,177	0,222	0,292	0,229	0,231	0,550	0,647
C11	0,0732	0,1002	0,0969	0,0729	0,0685	0,197	-
C12	0,186	0,314	0,446	0,294	0,331	0,956	0,996
C13	0,148	0,139	0,164	0,181	0,253	0,180	-
C14	0,173	0,205	0,217	0,189	0,186	0,458	0,643
C15	0,136	0,147	0,277	0,242	0,254	0,614	0,737
C16	0,096	0,101	0,120	0,094	0,143	-	-

Tabelle 125. Plasmakonzentrationen DEX [nmol/mL] Studie C: Messung mit Deglucuronidierung

Proband	Referenz			Test		
	3h15	4h15	6 h	3h15	4h15	6 h
C01	0,000650	0,000194	0,0000775	0,00109	0,000290	0,000262
C02	0,000540	0,000190	0,000260	0,000940	0,000357	0,000309
C03	0,000482	0,000296	kein Plasma	0,000403	0,000090	0,000090
C04	0,000290	0,000130	0,000114	0,000410	0,000230	0,000124
C05	0,0282	0,0109	0,00840	0,0345	0,00299	0,00577
C06	BQL	0,000136	0,000132	0,00035	0,000115	0,000120
C07	0,000452	0,00063	0,000177	0,00102	0,000348	kein Plasma
C08	0,0381	0,0225	0,00881	0,0345	kein Plasma	0,0100
C09	0,000600	0,000190	0,000227	0,00137	kein Plasma	0,000460
C10	0,00355	kein Plasma	0,00149	0,00404	0,00194	0,00169
C11	0,000703	0,000402	0,000340	0,00102	0,000338	0,000450
C12	0,00205	0,00128	0,000860	0,00257	0,00146	0,00130
C13	0,000639	0,000420	0,000303	0,00117	0,000752	0,000620
C14	0,00221	0,00111	0,000680	0,00249	0,00122	0,000904
C15	0,00360	0,00202	0,00115	0,00347	0,00225	0,00146
C16	0,00201	0,00103	0,000898	0,00073	0,000522	0,000382

Tabelle 126. Plasmakonzentrationen DOR [nmol/mL] Studie C: Messung mit Deglucuronidierung

Proband	Referenz			Test		
	3h15	4h15	6 h	3h15	4h15	6 h
C01	0,971	0,805	0,000	0,921	0,211	0,224
C02	1,29	1,07	0,562	1,10	0,366	0,192
C03	1,67	0,316	0,574	0,911	0,759	0,563
C04	0,805	0,324	0,192	0,704	0,807	0,527
C05	0,211	0,369	0,246	0,366	0,720	0,361
C06	0,316	0,689	0,422	BQL	0,843	0,432
C07	0,807	0,627	0,254	0,759	0,790	0,504
C08	0,324	0,626	0,447	0,369	0,575	0,254
C09	0,984	0,745	0,492	1,01	0,736	0,440
C10	1,48	1,26	0,546	1,12	0,831	0,777
C11	0,776	0,666	0,434	0,913	0,813	0,494
C12	0,911	0,785	0,442	1,28	1,01	0,636
C13	0,921	0,701	0,382	1,19	0,822	0,400
C14	0,958	0,697	0,427	1,05	0,784	0,546
C15	0,961	0,782	0,477	0,953	0,726	0,446
C16	1,89	0,718	0,434	1,146	0,658	0,411

n.a.: nicht auswertbar; BQL: unterhalb des Quantifizierungslimits

Tabelle 127. Molares Plasma-MV DEX/DOR Studie C: Messung mit Deglucuronidierung

Proband	Referenz			Test		
	3h15	4h15	6 h	3h15	4h15	6 h
C01	0,000667	0,00024	0,186	0,00118	0,00138	0,00115
C02	0,000414	0,00017	0,00046	0,000854	0,000983	0,00159

Proband	Referenz			Test		
	3h15	4h15	6 h	3h15	4h15	6 h
C03	0,000285	0,00094	-	0,000437	0,000121	0,00017
C04	0,000363	0,000415	0,00059	0,000586	0,000287	0,000228
C05	0,133	0,0296	0,0342	0,0943	0,00415	0,0160
C06	-	0,000198	0,00031	-	0,000137	0,000286
C07	0,000562	0,00101	0,00070	0,00134	0,000441	-
C08	0,118	0,0360	0,0197	0,0935	-	0,0395
C09	0,000610	0,000258	0,00046	0,00136	-	0,00104
C10	0,00240	-	0,00272	0,00360	0,00234	0,00217
C11	0,000910	0,000605	0,00078	0,00112	0,000416	0,000902
C12	0,00225	0,00163	0,00194	0,00201	0,00144	0,00205
C13	0,000690	0,000602	0,000800	0,000992	0,000915	0,00155
C14	0,00231	0,00160	0,00160	0,00237	0,00156	0,00165
C15	0,00375	0,00259	0,00241	0,00364	0,00309	0,00327
C16	0,00106	0,00144	0,00207	0,00063	0,000794	0,000925

Tabelle 128. Vergleichsparameter der Messungen in Urin: Studie B: Messungen ohne Deglucuronidierung

Proband	Referenz				Test			
	Cl _{ren} DEX	Cl _{ren} DOR	Ae _{kum} t _{last} DEX	Ae _{kum} t _{last} DOR	Cl _{ren} DEX	Cl _{ren} DOR	Ae _{kum} t _{last} DEX	Ae _{kum} t _{last} DOR
	[mL/h]	[mL/h]	[nmol]	[nmol]	[mL/h]	[mL/h]	[nmol]	[nmol]
C01	5449	26708	24,2	1392	3069	9707	13,6	622
C02	2130	12753	12,6	664	1110	7083	6,58	489
C03	4104	9234	12,7	645	3182	3425	9,87	331
C04	5634	8777	8,42	359	6165	12014	9,21	907
C05	3360	12275	1694	1163	4330	11178	2183	1273
C06	7898	11396	9,36	642	30169	16772	35,7	1546
C07	2542	10209	14,9	881	2875	7669	16,8	929
C08	691	5183	460	362	1834	6617	1221	566
C09	1191	10634	8,49	606	4386	11117	31,3	731
C10	1698	14543	82,8	1678	1763	12480	86,0	1487
C11	2844	16135	19,7	1273	3951	9587	27,4	954
C12	1088	10622	26,6	374	2351	10929	57,5	473
C13	1750	7574	10,1	365	3110	8056	18,0	382
C14	1287	19446	37,1	1286	1823	15869	52,5	1255
C15	199	6485	8,06	923	1021	11296	41,3	1485
C16	2553	14895	65,8	962	1449	8823	37,3	711

Tabelle 129. Ausgeschiedene Mengen in Urin DEX [nmol] Studie C: Messung ohne Deglucuronidierung

Proband	Referenz		Test	
	0-6 h	0-12 h	0-6 h	0-12 h
C01	14,4	24,2	12,2	13,6
C02	7,01	12,6	3,63	6,58
C03	7,88	12,7	7,38	9,87
C04	8,42	8,42	5,95	9,21
C05	1115	1694	976	2183
C06	9,36	9,36	31,4	35,7
C07	14,9	14,9	11,7	16,8
C08	459	460	686	1221
C09	5,74	8,49	17,1	31,3
C10	55,4	82,8	75,1	86,0

C11	12,0	19,7	27,4	27,4
C12	15,4	26,6	41,6	57,5
C13	10,1	10,1	10,4	18,0
C14	22,9	37,1	39,6	52,5
C15	4,80	8,06	25,0	41,3
C16	8,91	65,8	22,0	37,3

Tabelle 130. Ausgeschiedene Mengen in Urin DOR [nmol] Studie C: Messung ohne Deglucuronidierung

Proband	Referenz		Test	
	0-6 h	0-12 h	0-6 h	0-12 h
C01	1186	1392	560	622
C02	461	664	328	489
C03	439	645	239	331
C04	346	359	693	907
C05	718	1163	724	1273
C06	473	642	1324	1546
C07	697	881	657	929
C08	361	362	367	566
C09	527	606	616	731
C10	1271	1678	1314	1487
C11	947	1273	883	954
C12	257	374	401	473
C13	300	365	315	382
C14	1037	1286	993	1255
C15	643	923	816	1485
C16	410	962	575	711

Tabelle 131. Molares Urin-MV DEX/DOR Studie C: Messung ohne Deglucuronidierung

Proband	Referenz		Test	
	0-6 h	0-12 h	0-6 h	0-12 h
C01	0,0121	0,0174	0,0219	0,0223
C02	0,0152	0,0190	0,0111	0,0183
C03	0,0179	0,0198	0,0309	0,0272
C04	0,0244	0,0235	0,00858	0,0153
C05	1,55	1,46	1,35	2,20
C06	0,0198	0,0146	0,0238	0,0193
C07	0,0213	0,0169	0,0178	0,0188
C08	1,27	1,27	1,87	2,68
C09	0,0109	0,0140	0,0277	0,123
C10	0,0436	0,0493	0,0571	0,0630
C11	0,0127	0,0155	0,0310	0,0000
C12	0,0601	0,0711	0,1038	0,221
C13	0,0338	0,0277	0,0330	0,113
C14	0,0221	0,0288	0,0399	0,0493
C15	0,00746	0,00873	0,03064	0,0244
C16	0,0217	0,0684	0,0382	0,113

Tabelle 132. Vergleichsparameter Messungen in Urin Studie C: Messung mit Deglucuronidierung

	Referenz				Test			
	Cl _{ren} DEX [mL/h]	Cl _{ren} DOR [mL/h]	Ae _{kum} t _{last} DEX [nmol]	Ae _{kum} t _{last} DOR [nmol]	Cl _{ren} DEX [mL/h]	Cl _{ren} DOR [mL/h]	Ae _{kum} t _{last} DEX [nmol]	Ae _{kum} t _{last} DOR [nmol]
C01	7321	117327	32,5	11048	7105	172386	31,5	11048

	Referenz				Test			
	Cl _{ren} DEX [mL/h]	Cl _{ren} DOR [mL/h]	Ae _{kum} t _{last} DEX [nmol]	Ae _{kum} t _{last} DOR [nmol]	Cl _{ren} DEX [mL/h]	Cl _{ren} DOR [mL/h]	Ae _{kum} t _{last} DEX [nmol]	Ae _{kum} t _{last} DOR [nmol]
C02	5498	200476	32,6	8952	7823	129713	46,4	8952
C03	21926	47777	68,0	9082	13824	93989	42,9	9082
C04	25136	247289	37,6	11766	30719	155838	45,9	11766
C05	1612	16802	812	4013	8460	35245	4264	4013
C06	31433	136551	37,2	13778	63362	149443	75,1	13778
C07	15726	135925	92,0	10122	13006	83583	76,1	10122
C08	3851	60271	2565	2212	2455	25843	1635	2212
C09	4948	156910	35,3	9738	7218	148069	51,4	9738
C10	2793	113401	136	15242	4268	127938	208	15242
C11	5604	58475	38,9	4778	9328	48043	64,7	4778
C12	2528	73601	61,8	3252	6093	75153	149	3252
C13	4158	257750	24,0	8477	9236	178799	53,4	8477
C14	3297	153390	95,0	10273	3288	129912	94,7	10273
C15	332	30749	13,4	10824	2102	82328	85,0	10824
C16	3902	94478	100	3637	2294	45158	59,1	3637

Tabelle 133. Ausgeschiedene Mengen in Urin DEX [nmol] Studie C: Messung mit Deglucuronidierung

Proband	Referenz		Test	
	0-6 h	0-12 h	0-6 h	0-12 h
C01	23,7	32,5	18,0	31,5
C02	26,9	32,6	37,0	46,4
C03	56,4	68,0	34,4	42,9
C04	28,7	37,6	40,5	45,9
C05	BQL	812	1968	4264
C06	32,1	37,2	68,6	75,1
C07	88,6	92,0	59,8	76,1
C08	616	2565	757	1635
C09	30,0	35,3	22,2	51,4
C10	88,8	136	187	208
C11	28,4	38,9	50,4	64,7
C12	40,4	61,8	121	149
C13	24,0	24,0	39,6	53,4
C14	70,9	95,0	76,4	94,7
C15	8,77	13,4	56,9	85,0
C16	22,4	100	33,6	59,1

n.a.: nicht auswertbar; BQL: unterhalb des Quantifizierungslimits

Tabelle 134. Ausgeschiedene Mengen in Urin DOR [nmol] Studie C: Messung ohne Deglucuronidierung

Proband	Referenz		Test	
	0-6 h	0-12 h	0-6 h	0-12 h
C01	5467	6117	10262	11048
C02	9633	10442	8088	8952
C03	2560	3335	8204	9082
C04	8329	10107	10877	11766
C05	31,2	1592	1788	4013
C06	6831	7699	12872	13778
C07	10884	11724	9064	10122

C08	2888	4207	1477	2212
C09	8634	8948	9088	9738
C10	11640	13088	14632	15242
C11	3366	4614	3655	4778
C12	1991	2593	2837	3252
C13	7289	12423	8062	8477
C14	9151	10142	8723	10273
C15	2511	4378	8435	10824
C16	4212	6100	3069	3637

Tabelle 135. Molares Urin-MV DEX/DOR Studie C: Messung mit Deglucuronidierung

Proband	Referenz		Test	
	0-6 h	0-12 h	0-6 h	0-12 h
C01	0,00433	0,00531	0,00176	0,00286
C02	0,00279	0,00312	0,00458	0,00518
C03	0,0220	0,0204	0,00419	0,00472
C04	0,00345	0,00372	0,00372	0,00390
C05	-	0,510	1,10	1,06
C06	0,00470	0,00484	0,00533	0,00545
C07	0,00814	0,00785	0,00659	0,00752
C08	0,213	0,610	0,513	0,739
C09	0,00347	0,00394	0,00244	0,00528
C10	0,00763	0,0104	0,0128	0,0137
C11	0,00844	0,00843	0,0138	0,0135
C12	0,0203	0,0239	0,0428	0,0458
C13	0,00330	0,00193	0,00491	0,00630
C14	0,00775	0,00936	0,00876	0,00922
C15	0,00349	0,00306	0,00675	0,00786
C16	0,00532	0,0165	0,0110	0,0162

12.5 Ergebnisse Studie D

Tabelle 136. Vergleichsparameter Studie D

Proband	Referenz				Test			
	AUC _{all} DEX [nmol/mL*h]	AUC _{all} DEX/AUC _{all} DOR	CI _{pred} DEX [L/h]	CI _{met} [mL/h]	AUC _{all} DEX [nmol/mL*h]	AUC _{all} DEX/AUC _{all} DOR	CI _{pred} DEX [L/h]	CI _{met} [mL/h]
D01	0,0126	0,153	3978	224280	0,0213	0,183	6166	145164
D02	0,124	0,885	587	53431	0,153	0,663	626	78841
D03	0,00239	0,0446	-	1024301	0,00184	0,0264	30286	1003625
D04	0,0721	0,813	1107	67644	0,1247	1,156	560	26248
D05	0,0488	0,699	1675	60782	0,0420	0,549	2090	60214
D06	0,0310	0,502	2657	151667	0,0513	0,571	1563	88588
D07	0,0128	0,383	3812	277391	0,0246	0,476	7157	121576
D08	0,207	3,00	356	16409	0,113	1,30	747	41275
D09	0,00506	0,226	24725	340161	0,00507	0,217	17051	276981
D10	0,0238	0,186	2983	217495	0,0299	0,198	3641	151363
D11	0,0569	0,788	1524	84814	0,0535	0,518	1206	79179
D12	0,0181	0,462	2637	265569	0,0333	0,358	5340	225663

Tabelle 137. Plasmakonzentrationen DEX [nmol/mL] Studie D Referenzperiode: Messung ohne Deglucuronidierung

Proband	1h20	2 h	3h15	4h15	6 h	10 h	12 h
D01	0,00114	0,00097	0,00267	0,00203	0,00111	0,00080	0,000820
D02	0,00586	0,00548	0,0202	0,0171	0,0105	0,00539	0,00462
D03	0,00038	0,00049	0,00031	BQL	BQL	BQL	BQL
D04	0,00779	0,00754	0,00706	0,00554	0,00306	0,00372	0,00245
D05	0,00899	0,00623	0,00492	0,00372	0,00192	0,00192	0,00130
D06	0,00285	0,00321	0,00416	0,00279	0,00148	0,00101	0,000882
D07	0,00296	0,00206	0,00258	0,00208	0,00101	0,00101	0,00063
D08	0,0132	0,0153	0,0190	0,0186	0,0114	0,0104	0,00807
D09	0,00077	0,00057	0,00043	0,00031	BQL	BQL	BQL
D10	0,00212	0,00213	0,00440	0,00270	0,00125	0,00094	0,000731
D11	0,00227	0,00291	0,00852	0,00532	0,00269	0,00205	0,00196
D12	0,00318	0,00276	0,00404	0,00282	0,00178	0,00110	0,00105

n.a.: nicht auswertbar; BQL: unterhalb des Quantifizierungslimits

Tabelle 138. Plasmakonzentrationen DEX [nmol/mL] Studie D Testperiode: Messung ohne Deglucuronidierung

Proband	1h20	2 h	3h15	4h15	6 h	10 h	12 h
D01	0,000688	0,000961	0,00133	0,00117	0,000582	0,000518	0,000579
D02	0,00733	0,01427	0,0138	0,0114	0,00593	0,00456	0,00574
D03	0,000301	0,00037	0,00028	BQL	BQL	BQL	BQL
D04	0,000372	0,00439	0,0175	0,01125	0,00750	0,00600	0,00517
D05	0,00564	0,00440	0,00546	0,00331	0,00178	0,00125	0,00124
D06	0,00202	0,00201	0,00853	0,00553	0,00226	0,00175	0,00152
D07	0,000864	0,00134	0,00146	0,00132	0,00071	0,00041	0,00038
D08	0,0157	0,0102	0,0113	0,00949	0,00544	0,00370	0,00334
D09	0,000847	0,000834	0,00044	0,00042	BQL	BQL	BQL
D10	0,00189	0,00189	0,00301	0,00203	0,00094	0,00083	0,000671
D11	0,00127	0,00291	0,00811	0,00582	0,00300	0,00257	0,00214
D12	0,000619	0,000622	0,00282	0,00172	0,00104	0,00069	0,00046

n.a.: nicht auswertbar; BQL: unterhalb des Quantifizierungslimits

Tabelle 139. Plasmakonzentrationen DOR [nmol/mL] Studie D Referenzperiode: Messung ohne Deglucuronidierung

Proband	1h20	2 h	3h15	4h15	6 h	10 h	12 h
D01	0,0212	0,0161	0,0198	0,0128	0,00588	0,00366	0,00297
D02	0,0318	n.a.	0,0444	0,0286	0,01419	0,00703	0,00507
D03	0,0163	n.a.	0,0055	0,00360	0,00143	0,00076	0,00067
D04	0,0184	0,0165	0,0124	0,00856	0,00396	0,00393	0,00235
D05	0,0241	0,0129	0,00798	0,00595	0,00236	0,00236	0,00115
D06	0,0170	0,0112	0,00937	0,00592	0,00267	0,00159	0,00106
D07	0,0150	0,0106	0,00784	0,00482	0,00159	0,00140	0,000792
D08	0,0145	0,0112	0,00920	0,00688	0,00335	0,00259	0,00153
D09	0,00539	0,0036	0,00245	0,00180	0,000709	0,000611	0,00000
D10	0,0293	0,0243	0,0266	0,0154	0,00544	0,00375	0,00206
D11	0,0168	0,0189	0,0206	0,0130	0,00431	0,00278	0,00170
D12	0,0139	0,0184	0,0147	0,00850	0,00451	0,00238	0,00242

n.a.: nicht auswertbar; BQL: unterhalb des Quantifizierungslimits

Tabelle 140. Plasmakonzentrationen DOR [nmol/mL] Studie D Testperiode: Messung ohne Deglucuronidierung

Proband	1h20	2 h	3h15	4h15	6 h	10 h	12 h
D01	0,0176	0,0186	0,0110	0,0072	0,00360	0,00232	0,00234
D02	0,0300	0,0291	0,0188	0,0143	0,00645	0,00384	0,00546
D03	0,0170	0,0134	0,00719	0,00548	0,00159	0,00505	0,00073
D04	0,000661	0,0150	0,0218	0,0146	0,00707	0,00462	0,00344
D05	0,0213	0,0133	0,0118	0,00676	0,00338	0,00170	0,00117
D06	0,0155	0,00843	0,0193	0,0105	0,00365	0,00233	0,00170
D07	0,00721	0,00637	0,00510	0,00375	0,00137	0,00085	0,00055
D08	0,0242	0,0178	0,0114	0,00861	0,00332	0,00192	0,00143
D09	0,00536	0,00448	0,00221	0,00189	0,00075	0,00000	0,00043
D10	0,0299	0,0243	0,0160	0,0116	0,00513	0,00299	0,00227
D11	0,00758	0,0106	0,0146	0,00904	0,00366	0,00234	0,00146
D12	0,00572	0,00469	0,00732	0,00432	0,00217	0,00119	0,00159

Tabelle 141. Molares Plasma-MV DEX/DOR Studie D Referenzperiode: Messung ohne Deglucuronidierung

Proband	1h20	2 h	3h15	4h15	6 h	10 h	12 h
D01	0,0541	0,0603	0,135	0,159	0,190	0,219	0,276
D02	0,184	-	0,455	0,598	0,740	0,767	0,912
D03	0,0231	-	0,0555	-	-	-	-
D04	0,423	0,458	0,569	0,648	0,7725	0,946	1,04
D05	0,373	0,484	0,617	0,625	0,816	0,816	1,13
D06	0,167	0,287	0,444	0,470	0,554	0,634	0,831
D07	0,197	0,194	0,328	0,431	0,636	0,722	0,801
D08	0,913	1,37	2,06	2,70	3,40	4,01	5,27
D09	0,143	0,161	0,173	0,170	-	-	-
D10	0,0723	0,0878	0,165	0,176	0,231	0,252	0,355
D11	0,135	0,154	0,414	0,410	0,625	0,737	1,154
D12	0,228	0,150	0,275	0,332	0,395	0,464	0,435

Tabelle 142. Molares Plasma-MV DEX/DOR Studie D Testperiode: Messung ohne Deglucuronidierung

Proband	1h20	2 h	3h15	4h15	6 h	10 h	12 h
D01	0,039	0,0519	0,121	0,162	0,161	0,227	0,248
D02	0,244	0,490	0,735	0,800	0,920	1,19	1,05
D03	0,0175	0,0278	0,0392	-	-	-	-
D04	0,560	0,293	0,804	0,772	1,06	1,30	1,51
D05	0,264	0,331	0,463	0,490	0,526	0,733	1,06
D06	0,130	0,239	0,442	0,529	0,619	0,754	0,895
D07	0,119	0,210	0,287	0,353	0,518	0,478	0,689
D08	0,650	0,575	0,991	1,10	1,64	1,93	2,34
D09	0,159	0,186	0,201	0,225	-	-	-
D10	0,0630	0,0777	0,189	0,175	0,183	0,279	0,297
D11	0,168	0,275	0,557	0,644	0,8181	1,10	1,47
D12	0,109	0,132	0,389	0,399	0,481	0,579	0,288

Tabelle 143. Plasmakonzentrationen DEX [nmol/mL] Studie D: Messung mit Deglucuronidierung

Proband	Referenz		Test	
	3h15	4h15	3h15	4h15
D01	0,00174	0,00135	0,00328	0,00298
D02	0,00919	0,00591	0,0140	kein Plasma
D03	0,000436	0,000434	0,000453	0,000355

D04	0,00943	0,00777	0,0205	0,0177
D05	0,00579	0,00545	0,00563	0,00494
D06	0,00496	kein Plasma	0,0106	0,00833
D07	0,00228	0,00198	0,00349	0,00293
D08	0,0262	0,0271	0,0145	0,0183
D09	0,00059	0,000710	0,000790	0,000632
D10	0,00389	0,00287	0,00650	0,00391
D11	0,0116	0,00850	0,0119	0,00759
D12	0,00424	0,00247	0,00627	0,00341

Tabelle 144. Plasmakonzentrationen DOR [nmol/mL] Studie D: Messung mit Deglucuronidierung

Proband	Referenz		Test	
	3h15	4h15	3h15	4h15
D01	2,78	2,21	2,94	3,07
D02	1,59	1,28	1,83	kein Plasma
D03	2,35	1,75	2,24	1,99
D04	2,00	1,75	1,81	2,19
D05	1,72	1,54	2,51	2,13
D06	2,27	kein Plasma	3,04	n.a.
D07	2,82	2,41	2,23	2,04
D08	1,45	1,31	1,74	2,08
D09	1,34	1,64	1,76	1,30
D10	2,55	2,48	3,18	2,88
D11	2,39	2,05	2,38	1,95
D12	2,91	1,91	2,84	1,86

n.a.: nicht auswertbar; BQL: unterhalb des Quantifizierungslimits

Tabelle 145. Molares Plasma-MV DEX/DOR Studie D: Messung mit Deglucuronidierung

Proband	Referenz		Test	
	3h15	4h15	3h15	4h15
D01	0,000620	0,00061	0,00112	0,00097
D02	0,00577	0,00462	0,00762	-
D03	0,000190	0,000249	0,000201	0,000180
D04	0,00472	0,00444	0,0113	0,00809
D05	0,00337	0,00353	0,00225	0,00232
D06	0,00219	-	0,00349	-
D07	0,00081	0,00082	0,00157	0,00143
D08	0,0181	0,0206	0,00832	0,00882
D09	0,000440	0,000428	0,000446	0,000483
D10	0,00153	0,00116	0,00204	0,00136
D11	0,00488	0,00414	0,00498	0,00389
D12	0,00146	0,00130	0,00221	0,00183

Tabelle 146. Vergleichsparameter Konzentrationsbestimmungen in Urin Studie D: Messung ohne Deglucuronidierung

Proband	Referenz				Test			
	Cl _{ren} DEX [mL/h]	Cl _{ren} DOR [mL/h]	Ae _{kum} t _{last} DEX [nmol]	Ae _{kum} t _{last} DOR [nmol]	Cl _{ren} DEX [mL/h]	Cl _{ren} DOR [mL/h]	Ae _{kum} t _{last} DEX [nmol]	Ae _{kum} t _{last} DOR [nmol]
D01	632	9251	7,97	764	2309	19255	49,2	2249
D02	321	2412	39,9	339	1794	5040	274	1159
D03	5636	20563	13,4	1101	13836	25000	25,5	1747
D04	364	4198	26,2	372	1320	5559	165	599
D05	1687	9393	82,4	656	2065	4916	86,7	376

D06	1108	5186	34,4	320	6176	17609	317	1582
D07	2364	9930	30,2	331	5789	23968	142,4	1238
D08	2534	10201	524	702	11857	22957	1340	1996
D09	4473	18129	22,6	406	7053	12858	35,8	301
D10	747	6749	17,8	863	2150	13485	64,3	2032
D11	1911	16383	109	1183	3330	14077	178	1453
D12	2479	11284	44,8	441	21125	43203	704	4021

Tabelle 147. Ausgeschiedene Mengen in Urin DEX [nmol] Studie D: Messung ohne Deglucuronidierung

Proband	Referenz					Test				
	0-2 h	0-4 h	0-6 h	0-8 h	0-12 h	0-2 h	0-4 h	0-6 h	0-8 h	0-12 h
D01	2,69	5,63	6,66	7,51	7,97	8,55	29,2	38,2	45,4	49,2
D02	1,87	17,5	25,8	31,2	39,9	3,50	152	188	218	274
D03	4,19	12,3	13,4	13,4	13,4	4,29	13,3	20,4	22,6	25,5
D04	1,74	7,30	12,4	23,6	26,2	0,310	111	129	159	165
D05	27,7	45,1	57,7	67,3	82,4	1,85	34,6	34,6	61,4	86,7
D06	3,30	22,9	27,1	29,3	34,4	0,190	240	291	295	317
D07	3,48	18,7	25,2	27,9	30,2	24,4	91,4	110	136	142
D08	128	289	318	467	524	185	625	882	1201	1340
D09	7,87	19,1	21,3	22,6	22,6	8,78	19,4	27,6	35,1	35,8
D10	1,52	12,2	14,4	15,3	17,8	0,0806	30,2	47,5	57,0	64,3
D11	3,48	54,1	67,6	99,2	108,7	kein Urin	128	158	164	178
D12	2,62	25,6	31,8	35,7	44,8	100	488	524	565	704

Tabelle 148. Ausgeschiedene Mengen in Urin DOR [nmol] Studie D: Messung ohne Deglucuronidierung

Proband	Referenz					Test				
	0-2 h	0-4 h	0-6 h	0-8 h	0-12 h	0-2 h	0-4 h	0-6 h	0-8 h	0-12 h
D01	433	563	639	693	764	702	1270	1745	2055	2249
D02	83,8	202	248	290	339	121	618	794	974	1159
D03	434	965	1051	1051	1101	563	1264	1538	1638	1747
D04	83,7	156	244	332	372	12,4	413	486	565	599
D05	317	468	586	624	656	119	244	244	312	376
D06	92,9	210	248	286	320	0,740	876	1301	1397	1582
D07	94,6	256	284	310	331	383	842	1063	1209	1238
D08	267	403	444	644	702	571	1157	1489	1834	1996
D09	135	297	338	359	406	86,4	167	233	296	301
D10	214	481	613	745	863	0,769	597	1458	1854	2032
D11	38,7	232	302	1123	1183	kein Urin	1101	1292	1366	1453
D12	58,2	297	359	400	441	977	2926	3081	3283	4021

Tabelle 149. Molares Urin-MV DEX/DOR Studie D: Messung ohne Deglucuronidierung

Proband	Referenz					Test				
	0-2 h	0-4 h	0-6 h	0-8 h	0-12 h	0-2 h	0-4 h	0-6 h	0-8 h	0-12 h
D01	0,00621	0,0100	0,0104	0,0108	0,0104	0,0122	0,0230	0,0219	0,0221	0,0219
D02	0,0223	0,0866	0,104	0,108	0,118	0,0289	0,245	0,237	0,224	0,236
D03	0,00965	0,0128	0,0128	0,0128	0,0122	0,00761	0,0105	0,0133	0,0138	0,0146
D04	0,0208	0,0468	0,0509	0,0712	0,0704	0,0249	0,269	0,266	0,281	0,275
D05	0,0874	0,0962	0,0985	0,108	0,126	0,0156	0,142	0,142	0,197	0,231
D06	0,0355	0,109	0,109	0,102	0,107	0,257	0,274	0,223	0,211	0,200
D07	0,0368	0,0733	0,0888	0,0901	0,0912	0,0636	0,108	0,104	0,113	0,115
D08	0,477	0,716	0,716	0,726	0,746	0,324	0,540	0,593	0,655	0,672

D09	0,0581	0,0642	0,0628	0,0630	0,0557	0,102	0,117	0,118	0,118	0,119
D10	0,00708	0,0254	0,0236	0,0205	0,0206	0,105	0,0507	0,0326	0,0308	0,0316
D11	0,0899	0,233	0,224	0,0883	0,0919	-	0,116	0,122	0,120	0,123
D12	0,0451	0,0862	0,0887	0,0893	0,102	0,103	0,167	0,170	0,172	0,175

Tabelle 150. Vergleichsparameter Messungen in Urin Studie D: Messung mit Deglucuronidierung

	Referenz					Test				
	Cl _{ren} DEX [mL/h]	Cl _{ren} DOR [mL/h]	Ae _{kum} t _{last} DEX [nmol]	Ae _{kum} t _{last} DOR [nmol]	MV DEX/DOR 0-24h	Cl _{ren} DEX [mL/h]	Cl _{ren} DOR [mL/h]	Ae _{kum} t _{last} DEX [nmol]	Ae _{kum} t _{last} DOR [nmol]	MV DEX/DOR 0-24h
D01	2976	34246	37,5	2827	2858	26502	60,9	3095	2976	34246
D02	834	47282	104	6643	3345	52292	510	12030	834	47282
D03	13895	45645	33,2	2444	30074	26459	55,4	1849	13895	45645
D04	619	54984	44,6	4878	1895	30352	236	3273	619	54984
D05	3417	42499	167	2968	4939	33055	207	2527	3417	42499
D06	3251	76212	101	4705	7893	50561	405	4543	3251	76212
D07	4663	106300	59,5	3542	9674	57923	238	2991	4663	106300
D08	7086	49300	1465	3393	14600	53669	1650	4666	7086	49300
D09	8185	76830	41,4	1722	12404	59983	62,9	1405	8185	76830
D10	1317	40476	31,3	5177	3340	30020	100	4524	1317	40476
D11	5185	66825	295	4824	6570	41052	352	4238	5185	66825
D12	7386	122814	133	4796	28581	80811	953	7521	7386	122814

Tabelle 151. Ausgeschiedene Mengen in Urin DEX [nmol] Studie D: Messung mit Deglucuronidierung

Proband	Referenz					Test				
	0-2 h	0-4 h	0-6 h	0-8 h	0-12 h	0-2 h	0-4 h	0-6 h	0-8 h	0-12 h
D01	14,8	27,8	32,3	35,5	37,5	10,9	34,5	45,9	54,1	60,9
D02	9,27	49,3	70,1	83,8	104	11,7	290	366	411	510
D03	13,3	24,8	28,0	30,3	33,2	19,1	36,6	46,5	51,3	55,4
D04	6,74	22,9	29,0	41,2	44,6	0,205	150	179	228	236,3
D05	36,6	58,6	73,8	103	167	13,0	61,8	104	159	207
D06	16,1	72,6	82,7	86,4	101	91,2	305	375	382	405
D07	11,5	36,4	47,6	51,8	59,5	52,7	149	193	226	238
D08	303	1028	1154	1321	1465	177	564	1002	1250	1650
D09	13,6	32,2	36,2	39,3	41,4	19,1	33,6	52,1	61,7	62,9
D10	8,23	19,9	25,0	26,7	31,3	3,78	41,5	69,5	87,5	99,8
D11	10,2	204	251	269	295	kein Urin	255	305	317	352
D12	6,60	76,0	91,6	105	133	155	627	732	788	953

Tabelle 152. Ausgeschiedene Mengen in Urin DOR [nmol] Studie D: Messung mit Deglucuronidierung

Proband	Referenz					Test				
	0-2 h	0-4 h	0-6 h	0-8 h	0-12 h	0-2 h	0-4 h	0-6 h	0-8 h	0-12 h
D01	676	1131	1842	2292	2827	386	764	1539	2089	3095
D02	703	2927	4720	5694	6643	2065	7689	8821	9517	12030
D03	592	1210	1657	1871	2444	271	615	1023	1286	1849
D04	333	2209	3187	3516	4878	930	2226	2661	2982	3273
D05	1086	1682	2276	2595	2968	551	978	1516	1754	2527
D06	795	1701	3358	3939	4705	549	1492	2812	3226	4543

D07	395	817	2325	2809	3542	367	883	2262	2722	2991
D08	522	1286	2175	2613	3393	424	1128	2476	2818	4666
D09	567	955	1382	1536	1722	379	718	1088	1336	1405
D10	929	1836	3712	4366	5177	292	643	2657	3273	4524
D11	390	2144	3396	4136	4824	kein Urin	2060	2877	3415	4238
D12	421	2006	3306	3800	4796	1088	2819	3754	4411	7521

Tabelle 153. Molares Urin-MV DEX/DOR Studie D: Messung mit Deglucuronidierung

Proband	Referenz					Test				
	0-2 h	0-4 h	0-6 h	0-8 h	0-12 h	0-2 h	0-4 h	0-6 h	0-8 h	0-12 h
D01	0,0219	0,0246	0,0175	0,0155	0,0133	0,0282	0,0452	0,0298	0,0259	0,0197
D02	0,0132	0,0168	0,0148	0,0147	0,0156	0,00568	0,0377	0,0415	0,0432	0,0424
D03	0,0224	0,0205	0,0169	0,0162	0,0136	0,0705	0,0596	0,0455	0,0399	0,0300
D04	0,0203	0,0103	0,00910	0,0117	0,00915	0,00022	0,0675	0,0671	0,0763	0,0722
D05	0,0337	0,0348	0,0324	0,0398	0,0562	0,0236	0,0632	0,0685	0,0907	0,0820
D06	0,0203	0,0427	0,0246	0,0219	0,0214	0,166	0,204	0,134	0,119	0,0891
D07	0,0291	0,0445	0,0205	0,0184	0,0168	0,144	0,168	0,0853	0,0829	0,0796
D08	0,580	0,800	0,530	0,506	0,432	0,418	0,500	0,405	0,443	0,354
D09	0,0240	0,0337	0,0262	0,0256	0,0241	0,0506	0,0468	0,0479	0,0462	0,0448
D10	0,00886	0,0109	0,00672	0,00610	0,00605	0,0130	0,0646	0,0262	0,0267	0,0221
D11	0,0262	0,0950	0,0740	0,0649	0,0611	-	0,124	0,106	0,0929	0,0830
D12	0,0157	0,0379	0,0277	0,0276	0,0278	0,142	0,222	0,195	0,179	0,127

12.6 Ergebnisse Studie E

Tabelle 154. Vergleichsparameter Studie E

Proband	Referenz			Test		
	AUC _{all} DEX [nmol/mL*h]	AUC _{all} DEX/AUC _{all} DOR	Cl _{pred} DEX [L/h]	AUC _{all} DEX [nmol/mL*h]	AUC _{all} DEX/AUC _{all} DOR	Cl _{pred} DEX [L/h]
E01	0,0688	0,838	1167	0,0866	2,41	693
E02	0,0538	0,535	1726	0,0671	1,13	785
E03	0,0277	0,308	2816	0,0523	1,56	1560
E04	0,0128	0,194	6963	0,0534	0,557	1604
E05	0,119	2,38	768	0,0515	1,40	907
E06	0,0831	0,647	965	0,0670	0,588	1393
E07	0,0243	0,195	3270	0,0502	1,06	1115
E08	0,105	1,18	815	0,101	2,99	1152
E09	0,0200	0,197	5305	0,0175	0,507	2377
E10	0,399	4,16	156	0,473	11,5	78,1
E11	0,0391	0,442	1197	0,0843	2,90	1020
E12	0,0336	0,750	2294	0,0740	2,44	1178
E13	0,0337	0,377	1117	0,0945	2,42	776
E14	0,0452	0,939	1414	0,0546	1,20	849
E15	0,0790	0,804	1129	0,0408	2,04	2068
E16	0,0489	0,641	1832	0,0374	1,96	2038
E17	0,646	9,60	71,4	0,639	16,0	55,5
E18	0,0454	0,639	1171	0,0567	2,41	1530
E20	0,0555	0,216	1148	0,0314	0,588	1962
E21	0,966	70,3	37,2	0,692	53,6	24,0

E22	0,518	193	60,8	0,415	148	73,9
E23	0,0135	0,159	5111	0,0154	0,408	5230
E24	0,0529	0,586	1632	0,0589	1,71	945
E25	0,0095	0,098	9395	0,0107	0,533	9042
E26	0,0517	0,871	1484	0,0561	1,82	1363
E27	0,00720	0,147	9341	0,0120	0,449	6627
E28	0,0292	0,483	1361	0,0445	1,33	1102
E30	0,0489	0,632	1254	0,177	4,06	238

Tabelle 155. Plasmakonzentrationen DEX [nmol/mL] Studie E Referenzperiode: Messung ohne Deglucuronidierung

Proband	1h20	2 h	3h15	4h15	6 h	10 h	12 h
E01	0,00423	0,00609	0,00676	0,00674	0,00321	0,00276	0,00267
E02	0,00223	0,00535	0,00562	0,00540	0,00289	0,00240	0,00120
E03	0,00290	0,00296	0,00598	n.a.	0,00148	0,00098	0,00091
E04	0,00141	0,00137	0,00122	0,00102	0,000490	0,000413	0,000321
E05	0,00540	0,0141	0,0148	0,0110	0,00518	0,00362	0,00413
E06	0,0104	0,00934	0,00677	0,00624	0,00396	0,00358	0,00261
E07	0,00126	0,00320	0,00272	0,00203	0,00117	0,00082	0,00106
E08	0,00703	0,0109	0,0120	0,00937	0,00483	0,00437	0,00363
E09	0,00033	0,000860	0,00284	0,00188	0,00100	0,00071	0,000440
E10	0,0113	0,0261	0,0343	0,0359	0,02306	0,02165	0,0179
E11	0,00033	0,00106	0,00385	0,00433	0,00234	0,00214	0,00193
E12	0,00223	0,00202	0,00307	0,00290	0,00200	0,00174	0,00107
E13	0,00133	0,00212	0,00311	0,00265	0,00167	0,00161	0,00148
E14	0,00152	0,00288	0,00438	0,00440	0,00358	0,00297	0,00222
E15	0,0116	0,0146	0,00837	0,00680	0,00288	0,00215	0,00241
E16	0,00545	0,00491	0,00533	0,00448	0,00205	0,00185	0,00138
E17	0,0144	0,0286	0,0510	0,0537	0,0449	0,0402	0,0361
E18	kein Plasma	0,00783	0,0501	0,00351	0,00172	0,00126	0,000791
E20	kein Plasma	kein Plasma	0,00477	0,00421	0,00321	0,00316	0,00231
E21	0,0298	0,0870	0,0757	kein Plasma	0,06732	0,05556	0,0601
E22	0,0240	0,0346	0,0373	0,0393	0,03273	0,03257	0,0307
E23	0,00128	0,00125	0,00130	kein Plasma	0,00066	0,00056	0,000460
E24	0,00278	0,00536	0,00727	0,00465	0,00297	0,00202	0,00160
E25	0,000568	0,000852	kein Plasma	0,000749	0,000510	0,00036	0,000310
E26	0,00252	0,00452	0,00588	0,00503	0,00262	0,00207	0,00165
E27	0,000691	0,000509	0,000740	0,00068	0,00042	0,00037	0,00000
E28	0,000538	0,00145	0,00251	0,00256	0,00176	0,00162	0,00144
E30	0,00431	0,00478	0,00544	0,00416	0,00211	0,00137	0,00199

n.a.: nicht auswertbar; BQL: unterhalb des Quantifizierungslimits

Tabelle 156. Plasmakonzentrationen DEX [nmol/mL] Studie E Testperiode: Messung ohne Deglucuronidierung

Proband	1h20	2 h	3h15	4h15	6 h	10 h	12 h
E01	0,00168	0,00526	0,00710	0,00522	0,00613	0,00454	0,00463
E02	kein Plasma	0,00187	0,00198	0,00611	0,00534	0,00515	0,00386
E03	0,00130	0,00225	0,00453	0,00563	0,00329	0,00201	0,00235
E04	0,00261	0,00375	0,00602	0,00534	0,00304	0,00236	0,00162
E05	0,000503	0,00272	0,00643	0,00574	0,00301	0,00276	0,00248

E06	0,00828	0,00654	0,00732	0,00545	0,00331	0,00197	0,00162
E07						kein	kein
E08	BQL	0,00029	0,00470	0,0110	0,00560	Plasma	Plasma
E09						0,00563	0,00057
E10	0,00033	0,00050	0,00152	0,00213	0,00153	0,00131	Plasma
E11	0,0113	0,00118	0,0219	0,0485	0,0378	0,0323	0,0347
E12	0,00033	0,00079	0,00635	0,0114	0,00675	0,00352	0,00325
E13			kein				
E14	0,00738	0,00501	Plasma	0,00617	0,00415	0,00312	0,00252
E15	0,00135	0,00445	0,01007	0,00881	0,00576	0,00526	0,00366
E16	0,00122	0,00319	0,00414	0,00674	0,00480	0,00378	0,00355
E17	0,00627	0,00431	0,00426	0,00322	0,00185	0,00144	0,00109
E18	0,00126	0,00310	0,00280	0,00307	0,00246	0,00209	0,00154
E19	0,00362	0,00733	0,06815	kein Plasma	0,0418	0,0487	0,0417
E20	0,00165	0,00440	0,00549	0,00678	0,00404	0,00212	0,00197
E21	0,00106	0,00233	0,00284	0,00288	0,00191	0,00173	0,00142
E22						kein	
E23	0,0379	0,0343	0,0610	0,0591	0,05215	Plasma	0,05235
E24	0,00773	0,0220	0,0329	0,0324	0,0296	0,0256	0,0267
E25						kein	
E26	0,00142	0,00140	0,00179	kein Plasma	0,00080	0,00074	Plasma
E27	0,00211	0,00200	0,00898	0,00704	0,00272	0,00244	0,00223
E28	0,000950	0,00067	0,00083	0,00096	0,000670	0,00052	0,000310
E29	0,00130	0,00538	0,00434	0,00534	0,00342	0,00261	0,00239
E30	0,000453	0,00054	0,00134	0,00108	0,00068	0,00059	0,000390
E31	0,00184	0,00187	0,00310	0,00397	0,00291	0,00232	0,00197
E32	0,00076	0,00300	0,01356	0,00416	0,0106	0,0110	0,00925

n.a.: nicht auswertbar; BQL: unterhalb des Quantifizierungslimits

Tabelle 157. Plasmakonzentrationen DOR [nmol/mL] Studie E Referenzperiode: Messung ohne Deglucuronidierung

Proband	1h20	2 h	3h15	4h15	6 h	10 h	12 h
E01	0,0152	0,0138	0,0130	0,0106	0,00367	0,00304	0,00222
E02	0,0138	0,0195	0,0154	0,0104	0,00561	0,00474	0,00218
E03	BQL	BQL	0,0143	0,00896	0,00332	0,00169	0,00132
E04	0,0144	0,0120	0,00867	0,00588	0,00230	0,00216	0,00155
E05	0,00685	0,01291	0,00855	0,00544	0,00186	0,00101	0,00135
E06	0,0303	0,0216	0,0150	0,0113	0,00615	0,00502	0,00319
E07	0,0186	0,0278	0,0209	0,0139	0,00619	0,00344	0,00391
E08	0,0190	0,0199	0,0136	0,00981	0,00374	0,00266	0,00225
E09	0,00401	0,0135	0,0276	0,01700	0,00529	0,00310	0,00198
E10	0,00705	0,0132	0,0132	0,01274	0,00663	0,00539	0,00471
E11	0,00302	0,00644	0,0162	0,01351	0,00599	0,00413	0,00340
E12	0,00839	0,00667	0,00645	0,00385	0,00220	0,00225	0,00089
E13	0,0115	0,0124	0,0136	0,00944	0,00440	0,00409	0,00260
E14	0,00849	0,00879	0,0126	0,00555	0,00353	0,00263	0,00182
E15	0,0256	0,0229	0,0158	0,01016	0,00302	0,00154	0,00371
E16	0,0166	0,0139	0,0113	0,00841	0,00318	0,00227	0,00150
E17	0,00549	0,00809	0,00987	0,00847	0,00503	0,00347	0,00233
E18	kein Plasma	0,01817	n.a.	0,00660	0,00242	0,00141	0,00077
E20	kein Plasma	kein Plasma	0,03530	0,02827	0,01675	0,01433	0,01052
E21				kein Plasma	0,00103	0,00076	0,00079
E22	0,00122	0,00238	0,00176	0,00059	BQL	BQL	BQL
E23	0,00074	0,00066	0,00049	kein Plasma	0,00489	0,00284	0,00196

E24	0,0144	0,0223	0,0156	0,00960	0,00489	0,00265	0,00157
E25	0,0149	n.a.	0,0136	0,0106	0,00466	0,00358	0,00235
E26	0,00956	0,0107	0,0104	0,00751	0,00285	0,00174	0,00094
E27	0,01037	0,00736	0,00747	0,00514	0,00205	0,00153	0,00087
E28	0,00497	0,00887	0,0100	0,00759	0,00361	0,00266	0,00201
E30	0,0182	0,0144	0,0125	0,00887	0,00342	0,00161	0,00256

n.a.: nicht auswertbar; BQL: unterhalb des Quantifizierungslimits

Tabelle 158. Plasmakonzentrationen DOR [nmol/mL] Studie E Testperiode: Messung ohne Deglucuronidierung

Proband	1h20	2 h	3h15	4h15	6 h	10 h	12 h
E01	0,00395	0,00585	0,00517	0,00354	0,00227	0,00125	0,00109
E02	kein Plasma	n.a.	0,00418	0,01079	0,00582	0,00488	0,00332
E03	0,00450	0,00482	0,00575	0,00406	0,00149	0,000930	0,000781
E04	0,0169	0,0177	0,01748	0,01307	0,00434	0,00287	0,00181
E05	0,00191	0,00608	0,00695	0,00441	0,00200	0,00169	0,00127
E06	0,02844	0,01678	0,01675	0,01084	0,00492	0,00250	0,00188
E07	BQL	0,00069	0,01133	0,01230	0,00446	kein Plasma	kein Plasma
E08	BQL	0,00242	0,00415	0,00486	0,00327	0,00151	0,00082
E09	0,00051	0,00288	0,00561	0,00497	0,00317	0,00216	kein Plasma
E10	BQL	0,000570	0,00639	0,00669	0,00379	0,00270	0,00286
E11	0,00054	0,00125	0,00456	0,00495	0,00283	0,00123	0,00101
E12	0,00714	0,00491	kein Plasma	0,00321	0,00140	0,000891	0,000611
E13	0,00254	0,00562	0,00627	0,00517	0,00252	0,00178	0,00098
E14	0,00373	0,00580	0,00789	0,00650	0,00459	0,00265	0,00231
E15	0,00765	0,00404	0,00238	0,00153	0,000742	BQL	BQL
E16	0,00256	0,00311	0,00247	0,00261	0,00111	0,000962	0,000402
E17	0,00100	0,00162	0,00738	kein Plasma	0,00288	0,00262	0,00195
E18	0,00225	0,00404	0,00391	0,00304	0,00174	0,000923	0,00045
E20	0,00452	0,00877	0,00972	0,00726	0,00334	0,00228	0,00149
E21	0,00149	0,00150	0,00174	0,00164	0,00115	kein Plasma	0,00074
E22	BQL	0,00043	0,00046	BQL	BQL	BQL	BQL
E23	0,00681	0,00635	0,00510	kein Plasma	0,00173	0,00114	kein Plasma
E24	0,00359	0,00363	0,00722	0,00490	0,00126	0,000880	0,000540
E25	0,00350	0,00204	0,00304	0,00303	0,00129	0,000770	0,000557
E26	0,00270	0,00481	0,00482	0,00443	0,00194	0,00140	0,000862
E27	0,00358	0,00378	0,00451	0,00319	0,00157	0,000989	0,000609
E28	0,00423	0,00386	0,00499	0,00409	0,00214	0,00136	0,00115
E30	0,00071	0,00240	0,00840	0,00887	0,00252	0,00214	0,00161

n.a.: nicht auswertbar; BQL: unterhalb des Quantifizierungslimits

Tabelle 159. Molares Plasma-MV DEX/DOR Studie E Referenzperiode: Messung ohne Deglucuronidierung

Proband	1h20	2 h	3h15	4h15	6 h	10 h	12 h
E01	0,279	0,442	0,522	0,635	0,875	0,908	1,21
E02	0,161	0,274	0,365	0,519	0,516	0,506	0,552
E03	-	-	0,417	-	0,445	0,580	0,692

Proband	1h20	2 h	3h15	4h15	6 h	10 h	12 h
E04	0,0990	0,114	0,141	0,173	0,213	0,191	0,204
E05	0,789	1,09	1,73	2,02	2,78	3,58	3,05
E06	0,343	0,433	0,450	0,550	0,644	0,712	0,818
E07	0,068	0,115	0,130	0,146	0,189	0,240	0,270
E08	0,369	0,548	0,884	0,955	1,29	1,64	1,61
E09	0,083	0,0633	0,103	0,111	0,190	0,230	0,220
E10	1,60	1,97	2,60	2,82	3,48	4,02	3,81
E11	0,110	0,165	0,238	0,321	0,391	0,518	0,566
E12	0,266	0,302	0,475	0,753	0,908	0,773	1,204
E13	0,115	0,171	0,229	0,280	0,381	0,395	0,571
E14	0,179	0,328	0,348	0,792	1,01	1,13	1,22
E15	0,453	0,639	0,531	0,669	0,953	1,40	0,648
E16	0,328	0,352	0,470	0,533	0,645	0,817	0,921
E17	2,62	3,54	5,16	6,34	8,93	11,58	15,47
E18	-	0,431	-	0,533	0,709	0,892	1,025
E20	-	-	0,135	0,149	0,192	0,221	0,220
E21	24,4	36,5	42,9	-	65,1	73,2	76,2
E22	32,6	52,6	76,2	66,8	-	-	-
E23	0,065	0,078	0,105	-	0,135	0,196	0,234
E24	0,193	0,240	0,466	0,485	0,608	0,762	1,015
E25	0,038	-	-	0,071	0,109	0,100	0,133
E26	0,264	0,424	0,566	0,669	0,918	1,19	1,76
E27	0,067	0,070	0,098	0,133	0,205	0,239	-
E28	0,108	0,164	0,251	0,337	0,489	0,608	0,715
E30	0,237	0,331	0,435	0,469	0,617	0,852	0,775

Tabelle 160. Molares Plasma-MV DEX/DOR Studie E Testperiode: Messung ohne Deglucuronidierung

Proband	1h20	2 h	3h15	4h15	6 h	10 h	12 h
E01	0,426	0,899	1,37	1,48	2,70	3,62	4,25
E02	-	-	0,474	0,566	0,918	1,05	1,16
E03	0,288	0,467	0,788	1,38	2,21	2,16	3,01
E04	0,154	0,212	0,344	0,408	0,701	0,823	0,893
E05	0,263	0,447	0,926	1,30	1,51	1,63	1,95
E06	0,291	0,390	0,437	0,503	0,673	0,790	0,865
E07	-	0,416	0,415	0,895	1,26	-	-
E08	-	0,640	1,17	1,99	2,57	3,72	0,69
E09	0,655	0,175	0,272	0,430	0,483	0,605	-
E10	-	2,06	3,43	7,26	9,98	12,0	12,1
E11	0,619	0,633	1,39	2,31	2,38	2,87	3,21
E12	1,03	1,02	-	1,92	2,97	3,51	4,15
E13	0,533	0,791	1,61	1,70	2,28	2,96	3,75
E14	0,326	0,550	0,525	1,04	1,05	1,43	1,54
E15	0,819	1,06	1,79	2,11	2,49	-	-
E16	0,494	0,999	1,13	1,18	2,21	2,17	3,84
E17	3,613	4,528	9,232	-	14,5	18,6	21,4
E18	0,731	1,09	1,41	2,23	2,32	2,31	4,40
E20	0,235	0,265	0,292	0,396	0,574	0,757	0,953
E21	25,4	22,9	35,0	36,1	45,4	-	70,6
E22	-	50,9	71,8	-	-	-	-
E23	0,209	0,220	0,352	-	0,464	0,644	-
E24	0,587	0,551	1,24	1,44	2,17	2,77	4,16
E25	0,270	0,330	0,273	0,315	0,522	0,676	0,547
E26	0,480	1,12	0,900	1,21	1,77	1,87	2,77
E27	0,126	0,143	0,297	0,337	0,433	0,599	0,642
E28	0,434	0,486	0,622	0,971	1,36	1,70	1,72

E30	1,07	1,25	1,614	0,469	4,22	5,13	5,74
------------	------	------	-------	-------	------	------	------

Tabelle 161. Plasmakonzentrationen DEX [nmol/mL] Studie E: Messung mit Deglucuronidierung

Proband	Referenz		Test	
	3h15	4h15	3h15	4h15
E01	0,0102	0,0101	0,0117	0,00894
E02	0,00873	0,00770	0,00646	0,0108
E03	0,00295	0,00314	0,00903	0,0123
E04	0,00242	0,00224	0,00911	0,00714
E05	0,0255	0,0221	0,0106	0,00893
E06	0,0107	0,0112	0,0130	0,00958
E07	0,00438	0,00294	0,00801	0,0139
E08	0,0208	0,0171	0,00757	0,0189
E09	0,00299	0,00438	0,00254	0,00264
E10	0,0493	0,0487	0,0249	0,0706
E11	0,00646	0,00652	0,01629	0,00814
E12	0,00446	0,00323	0,01283	0,00764
E13	0,00594	0,00466	0,01457	0,0153
E14	0,00872	0,00667	0,01364	0,0113
E15	0,0140	0,0109	0,00784	0,00532
E16	0,00871	0,00576	0,00405	0,00255
E17	0,0873	0,0885	0,110	0,0499
E18	0,0792	0,00524	0,00832	0,00804
E20	0,00682	0,0959	0,03593	0,0127
E21	0,00825	0,00582	0,00435	0,00468
E22	0,118	0,00778	0,139	0,106
E23	0,0618	0,0665	0,0622	0,0531
E24	0,00297	0,0510	0,00473	0,174
E25	0,00939	0,00531	0,0112	0,00736
E26	0,00172	0,00084	0,00234	0,00178
E27	0,00740	0,00555	0,00571	0,00611
E28	0,00104	0,00103	0,00213	0,00182
E30	0,00385	0,00290	0,00380	0,00453

Tabelle 162. Plasmakonzentrationen DOR [nmol/mL] Studie E: Messung mit Deglucuronidierung

Proband	Referenz		Test	
	3h15	4h15	3h15	4h15
E01	0,713	0,704	0,906	0,633
E02	0,938	0,656	0,707	0,732
E03	0,449	1,13	1,59	1,42
E04	1,80	1,48	1,82	1,40
E05	1,60	1,33	2,07	1,40
E06	1,56	1,54	1,76	1,38
E07	2,24	1,73	2,49	1,88
E08	1,61	1,72	1,66	1,82
E09	2,23	2,33	2,32	2,00
E10	1,90	1,91	1,46	1,71
E11	2,90	2,19	2,85	1,99
E12	1,45	1,01	4,31	1,10
E13	2,58	1,67	1,77	1,57
E14	2,12	1,38	2,48	1,93
E15	2,04	2,57	1,46	1,02
E16	2,45	1,85	2,23	1,32
E17	1,19	1,02	1,25	0,397

E18	0,04	1,76	2,24	1,70
E20	4,24	3,00	3,37	2,68
E21	0,0710	0,648	0,212	0,143
E22	0,109	0,083	0,486	0,511
E23	2,76	0,704	3,04	0,937
E24	2,62	1,84	2,54	2,25
E25	2,40	4,91	2,51	2,20
E26	2,59	1,95	1,93	1,94
E27	2,58	2,04	2,42	1,74
E28	2,10	1,44	2,15	2,04
E30	2,21	1,93	1,54	1,55

Tabelle 163. Molares Plasma-MV DEX/DOR Studie E: Messung mit Deglucuronidierung

Proband	Referenz		Test	
	3h15	4h15	3h15	4h15
E01	0,0143	0,0144	0,0129	0,0141
E02	0,00931	0,0117	0,00914	0,0148
E03	0,00657	0,00278	0,00569	0,00866
E04	0,00134	0,00151	0,00501	0,00511
E05	0,0160	0,0166	0,00510	0,00640
E06	0,00685	0,00725	0,00738	0,00696
E07	0,00195	0,00171	0,00321	0,00737
E08	0,0129	0,00992	0,00455	0,0104
E09	0,00134	0,00188	0,00110	0,00132
E10	0,0260	0,0255	0,0171	0,0413
E11	0,00223	0,00297	0,00571	0,00410
E12	0,00308	0,00321	0,00298	0,00697
E13	0,00231	0,00278	0,00824	0,00975
E14	0,00412	0,00482	0,00550	0,00586
E15	0,00687	0,00425	0,00537	0,00523
E16	0,00356	0,00311	0,00181	0,00193
E17	0,0734	0,0866	0,0877	0,126
E18	2,03	0,00298	0,00300	0,00474
E20	0,00195	0,00194	0,00129	0,00175
E21	1,66	0,0120	0,654	0,740
E22	0,566	0,806	0,128	0,104
E23	0,00108	0,0724	0,00156	0,186
E24	0,00359	0,00288	0,00441	0,00328
E25	0,000719	0,000173	0,000930	0,00081
E26	0,00285	0,00284	0,00296	0,00315
E27	0,000401	0,000504	0,000880	0,00105
E28	0,00183	0,00201	0,00177	0,00222
E30	0,00416	0,00383	0,00908	0,0130

12.7 Auswertung des graphischen Zusammenhangs Genotyp-AS/Phänotyp

12.7.1 Kenndaten der Boxplots und Ergebnisse der Varianzanalyse

Tabelle 164. Zusammenhang zwischen AS und c DEX in Plasma ohne Deglucuronidierung: 1h20 (links) und 2 h (rechts)

AS	Plasma 1h20 c DEX[$\mu\text{mol/mL}$] ohne Deglucuronidierung						Plasma 2 h c DEX [$\mu\text{mol/mL}$] ohne Degluc.					
	0	0,5	1	1,5	2	3	0	0,5	1	1,5	2	3
Median	4,31	5,54	2,98	2,43	0,872	0,391	20,8	11,8	2,91	2,37	0,990	0,371
OQ	9,34	11,1	3,40	5,92	2,25	0,391	24,7	25,7	3,21	5,75	2,06	0,510
Max	14,4	16,2	13,2	16,7	7,79	0,391	28,6	38,3	15,3	14,4	13,1	0,654
Min	2,87	0,804	0,644	0,51	0,283	0,391	19,6	1,34	0,733	0,770	0,352	0,173
UQ	3,59	1,49	2,2	0,748	0,75	0,391	20,2	1,99	2,71	1,18	0,55	0,270
MW	7,18	7,01	3,48	4,44	1,77	0,391	23	15,8	3,94	4,28	3,25	0,40
Stabw	6,27	7,21	3,08	5,42	2	-	4,93	17,6	3,61	4,61	4,64	0,241
N	3	4	14	8	15	1	3	4	13	8	13	3

AS: activity score; OQ: oberes Quartil; Max: Maximum; Min: Minimum; UQ: unteres Quartil; MW: Mittelwert; Stabw: Standardabweichung; N: Anzahl

Tabelle 165. Varianzanalyse für den Zusammenhang zwischen AS und c DEX in Plasma ohne Deglucuronidierung: 1h20

AS	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert		Quadratsumme			Signifikanz	r^2
		Untere Grenze	Obere Grenze	Zwischen den Gruppen	Innerhalb der Gruppen	Gesamt		
0	0,00362	-	0,0227	0,000151	0,000616	0,000767	0,115	0,197
0,5	0,00361	-	0,0185					
1	0,000820	0,00170	0,00530					
1,5	0,00192	-	0,00900					
2	0,000500	0,0007	0,00280					
3	-	-	-					
Gesamt	0,000620	0,00230	0,00480					

Tabelle 166. Varianzanalyse für den Zusammenhang zwischen AS und c DEX in Plasma ohne Deglucuronidierung: 2 h

AS	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert		Quadratsumme			Signifikanz	r ²
		Untere Grenze	Obere Grenze	Zwischen den Gruppen	Innerhalb der Gruppen	Gesamt		
0	0,00285	0,0111	0,0356	0,00154	0,00154	0,00308	0,000	0,499
0,5	0,00880	-0,0125	0,0435					
1	0,00100	0,00180	0,00610					
1,5	0,00163	0,00040	0,00810					
2	0,00128	0,00040	0,00600					
3	0,00033	-0,0011	0,00180					
Gesamt	0,00127	0,00340	0,00850					

Tabelle 167. Zusammenhang zwischen AS und c DEX in Plasma ohne (links) und mit (rechts) Deglucuronidierung: 3h15

AS	c DEX Plasma 3h15 [µmol/mL] ohne Degluc.						c DEX Plasma 3h15 [µmol/mL] mit Degluc.					
	0	0,5	1	1,5	2	3	0	0,5	1	1,5	2	3
Median	51,0	20,2	3,60	2,21	0,730	0,610	57,9	20,5	3,36	2,13	1,55	1,59
OQ	55,6	39,2	4,29	3,97	2,37	0,620	72,6	36,1	6,87	3,64	3,45	1,67
Max	60,3	42,5	19	20,2	31,7	0,620	87,3	38,1	26,2	9,19	45	1,74
Min	44,4	1,03	0,63	0,698	0,29	0,592	57,2	4,32	1,12	0,712	0,292	1,45
UQ	47,7	1,97	2,73	1,95	0,45	0,631	57,6	5,32	1,95	1,96	0,571	1,52
MW	51,9	21,0	4,63	4,99	4,27	0,610	67,5	20,9	6,31	3,18	5,78	1,59
Stabw	7,98	22,4	4,33	6,81	8,54	0,0203	17,2	18,4	7,05	2,63	12,6	0,210
N	3	4	15	7	14	2	3	4	14	8	12	2

AS: activity score; OQ: oberes Quartil; Max: Maximum; Min: Minimum; UQ: unteres Quartil; MW: Mittelwert; Stabw: Standardabweichung; N: Anzahl

Tabelle 168. Varianzanalyse für den Zusammenhang zwischen AS und c DEX in Plasma ohne Deglucuronidierung: 3h15

AS	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall I für den Mittelwert		Quadratsumme			Signifikanz	r ²
		Untere Grenze	Obere Grenze	Zwischen den Gruppen	Innerhalb der Gruppen	Gesamt		
0	0,00463	0,0317	0,0716					
0,5	0,01131	-0,0150	0,0570					
1	0,00112	0,00220	0,00701					
1,5	0,00258	-	0,01134	0,00688	0,00316	0,0100	0,000	0,686
2	0,00229	0,00130	0,00922					
3	0,00000	0,00070	0,00101					
Ges.	0,00225	0,00102	0,0135					

Tabelle 169. Varianzanalyse für den Zusammenhang zwischen AS und c DEX in Plasma mit Deglucuronidierung: 3h15

AS	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall I für den Mittelwert		Quadratsumme			Signifikanz	r ²
		Untere Grenze	Obere Grenze	Zwischen den Gruppen	Innerhalb der Gruppen	Gesamt		
0	0,00990	0,0249	0,110					
0,5	0,00919	-0,0084	0,0501					
1	0,00188	0,00220	0,0104					
1,5	0,00093	0,00102	0,00543	0,0113	0,00405	0,0153	0,000	0,736
2	0,00364	-	0,0138					
3	0,00015	0,00220	0,00342					
Ges.	0,00291	-0,0002	0,0169					

Tabelle 170. Zusammenhang zwischen AS und c DEX in Plasma ohne (links) und mit (rechts) Deglucuronidierung: 4h15

	c DEX Plasma 4h15 [µmol/mL] ohne Degluc.						c DEX Plasma 4h15 [µmol/mL] mit Degluc.					
	0	0,5	1	1,5	2	3	0	0,5	1	1,5	2	3
AS												
Median	33,5	12,6	2,23	2,71	0,8	1,32	59,2	14,4	2,4	2,75	1,35	0,37
OQ	48,1	30,1	4,07	9,95	3,63	1,76	73,8	30,1	5,22	4,39	5,34	0,482
Max	62,8	52,8	18,6	52,8	46,6	2,21	88,5	52,8	27,1	7,24	42,8	0,581
Min	4,13	0,9	0,37	0,4	0,130	0,444	57,7	5,34	1,52	0,402	0,132	0,140
UQ	18,8	2,18	1,45	1,23	0,271	0,88	58,4	5,98	2,15	1,21	0,271	0,252

	c DEX Plasma 4h15 [µmol/mL] ohne Degluc.						c DEX Plasma 4h15 [µmol/mL] mit Degluc.					
MW	33,5	19,7	4,07	11,2	6,32	1,32	68,5	21,7	6,69	3,08	5,71	0,363
Stabw	41,5	24,1	5,21	19,3	13,5	1,24	17,4	22,2	8,62	2,57	12,2	0,220
N	2	4	11	7	12	2	3	4	12	7	12	3

AS: activity score; OQ: oberes Quartil; Max: Maximum; Min: Minimum; UQ: unteres Quartil; MW: Mittelwert; Stabw: Standardabweichung; N: Anzahl

Tabelle 171. Varianzanalyse für den Zusammenhang zwischen AS und c DEX in Plasma ohne Deglucuronidierung: 4h15

AS	Standard- fehler	95%- Konfidenzintervall I für den Mittelwert		Quadratsumme			Signifikanz	r ²
		Untere Grenze	Obere Grenze	Zwischen den Gruppen	Innerhalb der Gruppen	Gesamt		
0	0,0293	-0,339	0,406	0,00198	0,00795	0,00993	0,204	0,200
0,5	0,0170	-0,0545	0,0920					
1	0,00157	0,00060	0,00764					
1,5	0,00728	-	0,0290					
2	0,00388	-	0,0149					
3	0,000880	-	0,0125					
Ges.	0,00273	0,0032	0,0143					

Tabelle 172. Varianzanalyse für den Zusammenhang zwischen AS und c DEX in Plasma mit Deglucuronidierung: 4h15

AS	Standard- fehler	95%- Konfidenzintervall I für den Mittelwert		Quadratsumme			Signifikanz	r ²
		Untere Grenze	Obere Grenze	Zwischen den Gruppen	Innerhalb der Gruppen	Gesamt		
0	-	-	-	0,00697	0,0178	0,0247	0,0570	0,282
0,5	0,01557	-0,1774	0,218					
1	0,00900	-	0,0358					
1,5	0,00105	0,00031	0,00540					
2	0,00704	-	0,0246					
3	0,000270	-	0,00192					
Ges.	0,00431	0,00341	0,0209					

Tabelle 173. Zusammenhang zwischen AS und c DEX in Plasma ohne (links) und mit (rechts) Deglucuronidierung: 6h

Param.	c DEX Plasma 6 h [µmol/mL] ohne Deglucuronidierung						c DEX Plasma 6 h [µmol/mL] mit Deglucuronidierung					
	0	0,5	1	1,5	2	3	0	0,5	1	1,5	2	3
AS	48	5,49	1,62	1,17	0,768	0,260	57,1	8,22	1,68	1,17	1,57	0,241
Me-dian	48	5,49	1,62	1,17	0,768	0,260	57,1	8,22	1,68	1,17	1,57	0,241
OQ	49,2	18,0	2,55	2,17	3,95	0,260	60,4	18,2	2,55	2,29	4,52	0,233
Max	50,5	45,4	6,89	5,26	37,8	0,260	63,7	45,4	18,3	5,26	38,8	0,262
Min	45,5	0,65	0,71	0,34	0,08	0,260	50,5	5,41	1,15	0,340	0,082	0,134
UQ	46,7	1,81	1,53	0,730	0,220	0,260	53,8	7,07	1,61	0,732	0,224	0,161
MW	48	14,3	2,32	1,84	6,64	0,260	57,1	16,8	3,82	1,86	6,48	0,223
Stabw	3,56	21,1	1,86	1,83	13,2	-	9,36	19,1	5,48	1,84	13,2	0,091
N	2	4	9	6	8	1	2	4	9	6	8	2

AS: activity score; OQ: oberes Quartil; Max: Maximum; Min: Minimum; UQ: unteres Quartil; MW: Mittelwert; Stabw: Standardabweichung; N: Anzahl

Tabelle 174. Varianzanalyse für den Zusammenhang zwischen AS und c DEX in Plasma ohne Deglucuronidierung: 6 h

AS	Standard- fehler	95%- Konfidenzintervall für den Mittelwert		Quadratsumme			Signifikanz	r ²
		Untere Grenze	Obere Grenze	Zwischen den Gruppen	Innerhalb der Gruppen	Gesamt		
0	0,00252	0,0160	0,0799	0,00395	0,00261	0,00656	0,000	0,602
0,5	0,0105	0,0193	0,0478					
1	0,000620	0,00091	0,00380					
1,5	0,000750	0,00010	0,00380					
2	0,00467	0,00441	0,0176					
3	-	-	-					
Ges.	0,00275	0,0023	0,0136					

Tabelle 175. Varianzanalyse für den Zusammenhang zwischen AS und c DEX in Plasma mit Deglucuronidierung: 6 h

AS	Standardfehler	95%- Konfidenzintervall für den Mittelwert		Quadratsumme			Signifikanz	r ²
		Untere Grenze	Obere Grenze	Zwischen den Gruppen	Innerhalb der Gruppen	Gesamt		
0	1,31	-15,0	18,2	4,68	3,44	8,12	0,000	0,576
0,5	0,0165	-0,0236	0,0812					
1	0,00323	0,0000	0,0149					
1,5	0,00123	0,0001	0,00640					
2	0,0242	-0,0187	0,0957					
3	0,000402	-0,00430	0,00570					
Ges.	0,0934	-0,0713	0,310					

Tabelle 176. Zusammenhang zwischen AS und c DEX in Plasma ohne Deglucuronidierung: 8 h (links) und 10 h (rechts)

AS	Plasma 8 h c DEX [µmol/mL] ohne Degluc.						Plasma 10 h c DEX [µmol/mL] ohne Deglucuronidierung					
	0	0,5	1	1,5	2	3	0	0,5	1	1,5	2	3
Median	48,9	49,6	1,53	3,32	2,04	-	40,2	12,92	1,22	1,07	2,45	1,33
OQ	50,8	49,6	1,76	6,92	3,06	-	40,8	28,7	2,46	1,86	4,03	1,33
Max	52,8	49,6	11,4	10,5	3,06	-	41,5	42,6	10,4	5,39	28,9	1,33
Min	44,9	49,6	0,910	1,25	1,01	-	1,53	0,48	0,77	0,311	0,910	1,33
UQ	46,9	49,6	1,35	2,27	1,01	-	20,9	1,40	0,990	0,812	1,06	1,33
MW	48,9	49,6	2,53	5,02	2,04	-	27,7	17,2	2,55	1,66	6,64	1,33
Stabw	5,6	-	3,14	4,86	1,18	-	22,7	20,1	2,97	1,61	11	-
N	2	1	10	3	4	0	3	4	10	8	6	1

AS: activity score; OQ: oberes Quartil; Max: Maximum; Min: Minimum; UQ: unteres Quartil; MW: Mittelwert; Stabw: Standardabweichung; N: Anzahl

Tabelle 177. Varianzanalyse für den Zusammenhang zwischen AS und c DEX in Plasma ohne Deglucuronidierung: 8 h

AS	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert		Quadratsumme			Signifikanz	r ²
		Untere Grenze	Obere Grenze	Zwischen den Gruppen	Innerhalb der Gruppen	Gesamt		
0	0,00396	-0,00141	0,0991	0,00548	0,00017	0,00565	0,000	0,970
0,5	-	-	-					
1	0,00099	0,000300	0,00480					
1,5	0,00280	-0,00710	0,0171					
2	0,000601	0,000100	0,00390					
3	-	-	-					
Ges.	0,00386	0,00170	0,0179					

Tabelle 178. Varianzanalyse für den Zusammenhang zwischen AS und c DEX in Plasma ohne Deglucuronidierung: 10 h

AS	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert		Quadratsumme			Signifikanz	r ²
		Untere Grenze	Obere Grenze	Zwischen den Gruppen	Innerhalb der Gruppen	Gesamt		
0	0,0131	-0,0287	0,0841	0,00217	0,00294	0,00511	0,010	0,424
0,5	0,0102	-0,0147	0,0492					
1	0,000940	0,00043	0,00470					
1,5	0,00057	0,00030	0,00302					
2	0,00449	-0,00494	0,0182					
3	-	-	-					
Ges.	0,00227	0,00261	0,0119					

Tabelle 179. Zusammenhang zwischen AS und c DEX in Plasma ohne Deglucuronidierung: 12 h (links) und 14 h (rechts)

AS	Plasma 12h c DEX[μmol/mL] ohne Degluc.						Plasma 14h c DEX [μmol/mL] ohne Degluc.					
	0	0,5	1	1,5	2	3	0	0,5	1	1,5	2	3
Median	36,1	10,6	0,88	0,95	1,64	1,02	-	35,0	0,559	1,02	-	0,541
OQ	38,5	26,4	1,96	1,39	2,57	1,02	-	35,0	0,598	1,02	-	0,541
Max	41,2	45,7	8,07	4,62	19,7	1,02	-	35,0	0,637	1,02	-	0,541
Min	0,90	0,470	0,621	0,634	0,611	1,02	-	35,0	0,529	1,02	-	0,541
UQ	18,5	1,03	0,770	0,712	0,63	1,02	-	35,0	0,544	1,02	-	0,541
MW	26	16,8	2,01	1,48	3,78	1,02	-	35,0	0,575	1,02	-	0,541
Stabw	21,9	21,2	2,42	1,42	6,51	-	-	-	0,056	-	-	-
N	3	4	9	7	8	1	0	1	3	1	0	1

AS: activity score; OQ: oberes Quartil; Max: Maximum; Min: Minimum; UQ: unteres Quartil; MW: Mittelwert; Stabw: Standardabweichung; N: Anzahl

Tabelle 180. Varianzanalyse für den Zusammenhang zwischen AS und c DEX in Plasma ohne Deglucuronidierung: 12h

AS	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert		Quadratsumme			Signifikanz	r ²
		Untere Grenze	Obere Grenze	Zwischen den Gruppen	Innerhalb der Gruppen	Gesamt		
0	0,0131	-0,0287	0,0841	0,00173	0,00433	0,00605	0,129	0,285
0,5	0,0102	-0,0147	0,0492					
1	0,000940	0,000424	0,00473					
1,5	0,000572	0,000330	0,00301					
2	0,00449	-0,00492	0,0182					
3	-	-	-					
Ges.	0,00227	0,00260	0,0119					

Die Varianzanalyse für den Parameter DEX 14 h entfällt aufgrund einer zu niedrigen Anzahl einfließender Daten

Tabelle 181. Zusammenhang zwischen AS und MV DEX/DOR in Plasma ohne Deglucuronidierung: 1h20 (links) und 2 h (rechts)

AS	Plasma 1h20 MV DEX/DOR ohne Deglucuronidierung						Plasma 2 h MV DEX/DOR ohne Deglucuronidierung					
	0	0,5	1	1,5	2	3	0	0,5	1	1,5	2	3
Median	5,77	1,54	0,139	0,171	0,055	0,0218	11,1	5,25	0,191	0,177	0,0909	0,0305
OQ	7,35	5,05	0,184	0,190	0,156	0,0218	14,9	13,3	0,269	0,261	0,194	0,0393
Max	8,92	11,3	0,913	0,693	0,491	0,0218	18,7	21,3	1,37	0,693	1,19	0,0482
Min	2,62	0,0882	0,0323	0,0450	0,0193	0,0218	3,54	0,116	0,121	0,0489	0,0290	0,0160
UQ	4,20	0,0945	0,114	0,0860	0,0324	0,0218	7,33	2,68	0,148	0,131	0,0505	0,0232
MW	5,77	3,61	0,194	0,205	0,120	0,0218	11,1	8,87	0,298	0,243	0,250	0,0315
Stabw	4,46	5,28	0,215	0,206	0,144	-	10,7	11,0	0,345	0,214	0,349	0,0161
N	2	4	14	8	16	1	2	3	12	7	13	3

AS: activity score; OQ: oberes Quartil; Max: Maximum; Min: Minimum; UQ: unteres Quartil; MW: Mittelwert; Stabw: Standardabweichung; N: Anzahl

Tabelle 182. Varianzanalyse für den Zusammenhang zwischen AS und MV DEX/DOR in Plasma ohne Deglucuronidierung: 1h20

AS	Standard- fehler	95%- Konfidenzintervall für den Mittelwert		Quadratsumme			Signifikanz	r ²
		Untere Grenze	Obere Grenze	Zwischen den Gruppen	Innerhalb der Gruppen	Gesamt		
0	3,15	-34,28	45,8	97	105	201	0,000	0,480
0,5	2,64	-4,79	12,0					
1	0,0576	0,0695	0,3184					
1,5	0,0729	0,0322	0,377					
2	0,0359	0,0438	0,197					
3	-	-	-					
Ges.	0,319	0,0744	1,36					

Tabelle 183. Varianzanalyse für den Zusammenhang zwischen AS und MV DEX/DOR in Plasma ohne Deglucuronidierung: 2 h

AS	Standard- fehler	95%- Konfidenzintervall für den Mittelwert		Quadratsumme			Signifikanz	r ²
		Untere Grenze	Obere Grenze	Zwischen den Gruppen	Innerhalb der Gruppen	Gesamt		
0	7,57	-85,1	107	403	361	764	0,000	0,528
0,5	6,37	-18,5	36,3					
1	0,0997	0,0788	0,518					
1,5	0,0808	0,0457	0,441					
2	0,0968	0,0386	0,461					
3	0,00934	-0,00850	0,0716					
Ges.	0,700	0,0214	2,85					

Tabelle 184. Zusammenhang zwischen AS und MV DEX/DOR in Plasma ohne (links) und mit (rechts) Deglucuronidierung: 3h15

AS	Plasma 3h15 MV DEX/DOR ohne Deglucuronidierung						Plasma 3h15 MV DEX/DOR mit Deglucuronidierung					
	0	0,5	1	1,5	2	3	0	0,5	1	1,5	2	3
Median	34,4	1,41	0,275	0,245	0,0980	0,0565	0,0579	0,0205	0,00336	0,00213	0,00155	0,00159
OQ	66,7	9,005	0,429	0,356	0,251	0,0667	0,0726	0,0361	0,00687	0,00364	0,00345	0,00167
Max	99,0	28,9	2,06	0,455	2,3284	0,0768	0,0873	0,0381	0,0262	0,00919	0,0450	0,00174
Min	5,16	0,152	0,0551	0,0711	0,0355	0,0362	0,0572	0,00432	0,00112	0,00070	0,00029	0,00145
UQ	19,8	0,383	0,233	0,186	0,0628	0,0463	0,0576	0,00532	0,00195	0,00196	0,00057	0,00152
MW	46,2	7,98	0,408	0,265	0,359	0,0565	0,0675	0,0209	0,00631	0,00318	0,00578	0,00159
Stabw	48,0	14,0	0,472	0,137	0,627	0,0288	0,0172	0,0184	0,00705	0,00263	0,0126	0,00021
N	3	4	15	7	15	2	3	4	14	8	12	2

AS: activity score; OQ: oberes Quartil; Max: Maximum; Min: Minimum; UQ: unteres Quartil; MW: Mittelwert; Stabw: Standardabweichung; N: Anzahl

Tabelle 185. Varianzanalyse für den Zusammenhang zwischen AS und MV DEX/DOR in Plasma ohne Deglucuronidierung: 3h15

AS	Standard- fehler	95%- Konfidenzintervall für den Mittelwert		Quadratsumme			Signifikanz	r ²
		Untere Grenze	Obere Grenze	Zwischen den Gruppen	Innerhalb der Gruppen	Gesamt		
0	27,7	-73,1	165,5	5922	5209	11131	0,000	0,532
0,5	7,00	-14,3	30,3					
1	0,122	0,147	0,670					
1,5	0,0520	0,138	0,392					
2	0,162	0,012	0,706					
3	0,0203	-0,201	0,314					
Ges.	2,32	-0,672	8,67					

Tabelle 186. Varianzanalyse für den Zusammenhang zwischen AS und MV DEX/DOR in Plasma mit Deglucuronidierung: 3h15

AS	Standard- fehler	95%- Konfidenzintervall für den Mittelwert		Quadratsumme			Signifikanz	r ²
		Untere Grenze	Obere Grenze	Zwischen den Gruppen	Innerhalb der Gruppen	Gesamt		
0	0,776	-1,87	4,82	5,99	3,83	9,81	0,000	0,610
0,5	0,101	-0,143	0,418					
1	0,00248	0,00110	0,0117					
1,5	0,000582	0,0012	0,00401					
2	0,00692	-0,00562	0,0248					
3	0,000583	-0,00562	0,00911					
Gesamt	0,0704	-0,0231	0,261					

Tabelle 187. Zusammenhang zwischen AS und MV DEX/DOR in Plasma ohne (links) und mit (rechts) Deglucuronidierung: 4h15

AS	Plasma 4h15 MV DEX/DOR ohne Deglucuronidierung						Plasma 4h15 MV DEX/DOR mit Deglucuronidierung					
	0	0,5	1	1,5	2	3	0	0,5	1	1,5	2	3
Median	35,9	2,67	0,332	0,326	0,158	0,0625	0,0557	0,749	0,738	1,06	0,643	0,537
OQ	64,3	13,8	0,451	0,472	0,49	0,0717	0,539	0,930	1,33	1,31	1,35	0,613
Max	92,7	40,8	2,70	0,693	3,63	0,0809	1,02	1,10	2,05	2,48	2,41	0,689
Min	6,34	0,140	0,0760	0,0469	0,0278	0,0441	0,0204	0,0604	0,0374	0,666	0,316	0,400
UQ	21,1	0,474	0,252	0,148	0,0497	0,0533	0,0380	0,484	0,538	0,763	0,502	0,468

	Plasma 4h15 MV DEX/DOR ohne Deglucuronidierung						Plasma 4h15 MV DEX/DOR mit Deglucuronidierung					
MW	45,0	11,6	0,507	0,329	0,6007	0,0625	0,366	0,665	0,952	1,18	0,942	0,542
Stabw	43,9	19,6	0,674	0,242	1,07	0,0261	0,568	0,448	0,619	0,598	0,639	0,145
N	3	4	13	7	12	2	3	4	12	8	15	3

AS: activity score; OQ: oberes Quartil; Max: Maximum; Min: Minimum; UQ: unteres Quartil; MW: Mittelwert; Stabw: Standardabweichung; N: Anzahl

Tabelle 188. Varianzanalyse für den Zusammenhang zwischen AS und MV DEX/DOR in Plasma ohne Deglucuronidierung: 4h15

AS	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall I für den Mittelwert		Quadratsumme			Signifikanz	r ²
		Untere Grenze	Obere Grenze	Zwischen den Gruppen	Innerhalb der Gruppen	Gesamt		
0	25,3	-64,0	154	5660	5020	10680	0,000	0,530
0,5	9,8	-19,6	42,8					
1	0,187	0,100	0,915					
1,5	0,0923	0,105	0,553					
2	0,309	-0,0801	1,28					
3	0,0183	-0,171	0,296					
Gesamt	2,55	-0,34	9,97					

Tabelle 189. Varianzanalyse für den Zusammenhang zwischen AS und MV DEX/DOR in Plasma mit Deglucuronidierung: 4h15

AS	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall I für den Mittelwert		Quadratsumme			Signifikanz	r ²
		Untere Grenze	Obere Grenze	Zwischen den Gruppen	Innerhalb der Gruppen	Gesamt		
0	0,802	-2,12	4,78	4,80	4,46	9,26	0,000	0,518
0,5	0,172	-0,288	0,665					
1	0,00900	-0,0038	0,0358					
1,5	0,00105	0,00030	0,00541					
2	0,00704	-0,0064	0,0246					
3	0,000271	-0,00040	0,00190					
Gesamt	0,07333	-0,0233	0,273					

Tabelle 190. Zusammenhang zwischen AS und MV DEX/DOR in Plasma ohne (links) und mit (rechts) Deglucuronidierung: 6 h

AS	Plasma 6 h MV DEX/DOR ohne Deglucuronidierung						Plasma 6 h MV DEX/DOR mit Deglucuronidierung					
	0	0,5	1	1,5	2	3	0	0,5	1	1,5	2	3
Median	65,3	2,65	0,292	0,288	0,126	0,0640	1,60	0,0145	0,00382	0,00233	0,00481	0,00071
OQ	80,1	13,7	0,338	0,379	0,618	0,0640	2,25	0,0342	0,00656	0,00329	0,0317	0,00090
Max	95,0	40,8	0,753	0,693	3,51	0,0640	2,90	0,0776	0,0329	0,00913	0,186	0,00110
Min	35,5	0,153	0,0876	0,0655	0,0395	0,0640	0,292	0,00863	0,00241	0,000780	0,000460	0,00031
UQ	50,4	0,571	0,194	0,174	0,0766	0,0640	0,945	0,00913	0,00327	0,00168	0,00208	0,000511
MW	65,3	11,6	0,319	0,313	0,760	0,0640	1,60	0,0288	0,00746	0,00327	0,0385	0,000712
Stabw	42,1	19,6	0,196	0,221	1,29	-	1,85	0,0329	0,00968	0,00301	0,0684	0,000561
N	2	4	9	6	8	1	2	4	9	6	8	2

AS: activity score; OQ: oberes Quartil; Max: Maximum; Min: Minimum; UQ: unteres Quartil; MW: Mittelwert; Stabw: Standardabweichung; N: Anzahl

Tabelle 191. Varianzanalyse für den Zusammenhang zwischen AS und MV DEX/DOR in Plasma ohne Deglucuronidierung: 6 h

AS	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert		Quadratsumme			Signifikanz	r ²
		Untere Grenze	Obere Grenze	Zwischen den Gruppen	Innerhalb der Gruppen	Gesamt		
0	29,8	-313	443	8149	2588	10737	0,000	0,759
0,5	20,1	-234	276					
1	0,071	0,170	0,506					
1,5	0,090	0,081	0,545					
2	0,457	-0,320	1,841					
3	-	-	-					
Ge-samt	3,91	-1,27	14,8					

Tabelle 192. Varianzanalyse für den Zusammenhang zwischen AS und MV DEX/DOR in Plasma mit Deglucuronidierung: 6 h

AS	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert		Quadratsumme			Signifikanz	r ²
		Untere Grenze	Obere Grenze	Zwischen den Gruppen	Innerhalb der Gruppen	Gesamt		
0	1,31	-14,99	18,2					
0,5	0,01647	-0,0236	0,0812					
1	0,00323	0,0000	0,0149					
1,5	0,00123	0,0001	0,00641	4,68	3,44	8,12	0,000	0,576
2	0,0242	-0,0187	0,0957					
3	0,000402	-0,00431	0,00572					
Gesamt	0,09344	-0,0713	0,310					

Tabelle 193. Zusammenhang zwischen AS und MV DEX/DOR in Plasma ohne Deglucuronidierung: 8 h (links) und 10 h (rechts)

AS	Plasma 8 h MV DEX/DOR ohne Deglucuronidierung						Plasma 10 h MV DEX/DOR ohne Deglucuronidierung					
	0	0,5	1	1,5	2	3	0	0,5	1	1,5	2	3
Median	27,8	46,9	0,377	0,693	0,704	-	33,8	5,18	0,506	0,540	0,834	-
OQ	37,2	46,9	0,514	0,716	0,738	-	44,9	20,0	0,707	0,711	1,52	-
Max	46,7	46,9	3,40	0,740	0,772	-	56,1	52,8	4,01	1,15	5,04	-
Min	8,93	46,9	0,201	0,230	0,636	-	11,6	0,277	0,262	0,161	0,265	-
UQ	18,4	46,9	0,310	0,462	0,670	-	22,7	1,02	0,386	0,387	0,618	-
MW	27,8	46,9	0,678	0,554	0,704	-	33,8	15,9	0,827	0,566	1,54	-
Stabw	26,7	-	0,964	0,282	0,0963	-	31,5	25,0	0,941	0,313	1,78	-
N	2	1	10	3	2	0	2	4	15	8	6	0

AS: activity score; OQ: oberes Quartil; Max: Maximum; Min: Minimum; UQ: unteres Quartil; MW: Mittelwert; Stabw: Standardabweichung; N: Anzahl

Tabelle 194. Varianzanalyse für den Zusammenhang zwischen AS und MV DEX/DOR in Plasma ohne Deglucuronidierung: 8 h

AS	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert		Quadratsumme			Signifikanz	r ²
		Untere Grenze	Obere Grenze	Zwischen den Gruppen	Innerhalb der Gruppen	Gesamt		
0	18,9	-212	268	3051	721	3772	0,000	0,809
0,5	-	-	-					
1	0,305	-0,011	1,37					
1,5	0,163	-0,145	1,25					
2	0,0682	-0,161	1,57					
3	-	-	-					
Gesamt	3,51	-1,17	13,7					

Tabelle 195. Varianzanalyse für den Zusammenhang zwischen AS und MV DEX/DOR in Plasma ohne Deglucuronidierung: 10 h

AS	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert		Quadratsumme			Signifikanz	r ²
		Untere Grenze	Obere Grenze	Zwischen den Gruppen	Innerhalb der Gruppen	Gesamt		
0	22,2	-249	316	2615	2886	5501	0,001	0,475
0,5	12,5	-23,8	55,6					
1	0,243	0,306	1,35					
1,5	0,111	0,305	0,830					
2	0,727	-0,324	3,41					
3	-	-	-					
Gesamt	2,15	0,125	8,86					

Tabelle 196. Zusammenhang zwischen AS und MV DEX/DOR in Plasma ohne Deglucuronidierung: 12 h (links) und 14 h (rechts)

AS	Plasma 12 h MV DEX/DOR ohne Deglucuronidierung						Plasma 14 h MV DEX/DOR ohne Deglucuronidierung					
	0	0,5	1	1,5	2	3	0	0,5	1	1,5	2	3
Median	39,0	5,94	0,538	0,693	0,921	-	42,5	55,8	0,427	0,693	-	-
OQ	50,8	24,6	0,831	0,782	1,57	-	42,5	55,8	0,475	0,693	-	-
Max	62,6	67,9	5,27	0,912	4,90	-	42,5	55,8	0,552	0,693	-	-
Min	15,5	0,402	0,350	0,355	0,260	-	42,5	55,8	0,397	0,693	-	-
UQ	27,2	1,34	0,435	0,616	0,635	-	42,5	55,8	0,400	0,693	-	-
MW	39,0	20,0	1,06	0,6791	1,56	-	42,5	55,8	0,450	0,693	-	-

Plasma 12 h MV DEX/DOR ohne Deglucuronidierung							Plasma 14 h MV DEX/DOR ohne Deglucuronidierung					
Stabw	33,3	32,2	1,37	0,1828	1,72	-	-	-	0,0650	-	-	-
N	2	4	13	7	6	0	1	1	5	1	0	0

AS: activity score; OQ: oberes Quartil; Max: Maximum; Min: Minimum; UQ: unteres Quartil; MW: Mittelwert; Stabw: Standardabweichung; N: Anzahl

Tabelle 197. Varianzanalyse für den Zusammenhang zwischen AS und MV DEX/DOR in Plasma ohne Deglucuronidierung: 12 h

AS	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert		Quadratsumme			Signifikanz	r ²
		Untere Grenze	Obere Grenze	Zwischen den Gruppen	Innerhalb der Gruppen	Gesamt		
0	23,6	-260	338	3710	4126	7836	0,002	0,473
0,5	22,3	-72,6	119					
1	0,381	0,230	1,89					
1,5	0,0692	0,510	0,848					
2	0,700	-0,244	3,36					
3	-	-	-					
Gesamt	2,90	-0,260	11,6					

Die Varianzanalyse für den Parameter MV DEX/DOR 14h entfällt aufgrund einer zu niedrigen Anzahl einfließender Daten

Tabelle 198. Zusammenhang zwischen AS und Ae DEX im 0-2 h Sammelintervall mit und ohne Deglucuronidierung: Kenngrößen

AS	Ae DEX [nmol] in Urin 0-2 h ohne Degluc.						Ae DEX [nmol] in Urin 0-2 h mit Degluc.					
	0	0,5	1	1,5	2	3	0	0,5	1	1,5	2	3
Median	75,1	3,48	7,00	6,43	3,10	75,4	6,45	0,00267	0,0343	0,0204	0,0209	0,0386
OQ	101	5,68	15,9	8,33	3,83	75,4	9,36	3,35	0,0858	0,0248	0,0320	0,0559
Max	128	7,87	51,2	10,2	54,1	75,4	12,3	6,70	0,212	0,0293	0,238	0,073
Min	22,6	0,0133	1,87	2,62	1,52	75,4	0,623	0,00265	0,00370	0,0114	0,00095	0,00397
UQ	48,9	1,75	3,23	4,53	2,29	75,4	3,53	0,00266	0,00743	0,0159	0,0105	0,0213
MW	75,1	3,788	14,1	6,43	9,24	75,4	6,45	2,24	0,0588	0,0204	0,0465	0,0386
Stabw	74,2	3,937	17,2	5,38	18,1	-	8,23	3,87	0,0677	0,0126	0,0787	0,0490
N	2	3	8	2	8	1	1	2	12	7	11	3

AS: activity score; OQ: oberes Quartil; Max: Maximum; Min: Minimum; UQ: unteres Quartil; MW: Mittelwert; Stabw: Standardabweichung; N: Anzahl

Tabelle 199. Varianzanalyse für den Zusammenhang zwischen AS und Ae DEX im 0-2 h
Sammelintervall ohne Deglucuronidierung

AS	Standard- fehler	95%- Konfidenzintervall für den Mittelwert		Quadratsumme			Signifikanz	r ²
		Untere Grenze	Obere Grenze	Zwischen den Gruppen	Innerhalb der Gruppen	Gesamt		
0	-	-	-					
0,5	-	-	-					
1	31,1	99,5	243					
1,5	40,4	-39,6	308	62689	239704	302394	0,611	0,207
2	104	-124	540					
3	122	-1371	1733					
Ge- samt	28,2	98,1	216					

Tabelle 200. Varianzanalyse für den Zusammenhang zwischen AS und Ae DEX im 0-2 h
Sammelintervall mit Deglucuronidierung

AS	Standard- fehler	95%- Konfidenzintervall für den Mittelwert		Quadratsumme			Signifikanz	r ²
		Untere Grenze	Obere Grenze	Zwischen den Gruppen	Innerhalb der Gruppen	Gesamt		
0	52,5	-592	742					
0,5	2,27	-5,99	13,6					
1	6,08	-0,282	28,5					
1,5	3,81	-42,0	54,8	11433	9947	21380	0,0110	0,535
2	6,41	-5,93	24,4					
3	-	-	-					
Ge- samt	6,22	5,32	31,1					

Tabelle 201. Zusammenhang zwischen AS und Ae DEX im 0-4 h Sammelintervall mit und ohne
Deglucuronidierung: Kenngrößen

AS	Ae DEX [nmol] in Urin 0-4 h ohne Degluc.						Ae DEX [nmol] in Urin 0-4 h mit Degluc.					
	0	0,5	1	1,5	2	3	0	0,5	1	1,5	2	3
Median	191	4,03	22,9	12,8	18,7	72,8	318	6,36	51,85	19,92	32,2	42,0
OQ	229	4,13	54,1	14,4	30,3	80,1	318	50,7	75,18	27,28	39,0	54,9
Max	267	4,23	289	17,5	239	87,4	318	95,0	1028	49,3	242	67,9
Min	116	0,01	2,36	4,41	4,07	58,1	318	3,02	5,67	13,38	8,26	16,1
UQ	153	2,02	7,88	10,3	7,64	65,5	318	4,69	12,78	18,26	19,91	29,0
MW	191	2,76	52,6	11,9	40,5	72,8	318	34,8	137	25,6	46,6	42,0

	Ae DEX [nmol] in Urin 0-4 h ohne Degluc.						Ae DEX [nmol] in Urin 0-4 h mit Degluc.					
Stabw	107	2,38	79,5	5,46	69,0	20,7	-	52,1	269	16,1	65,6	36,6
N	2	3	13	4	11	2	1	3	14	4	11	2

AS: activity score; OQ: oberes Quartil; Max: Maximum; Min: Minimum; UQ: unteres Quartil; MW: Mittelwert; Stabw: Standardabweichung; N: Anzahl

Tabelle 202. Varianzanalyse für den Zusammenhang zwischen AS und Ae DEX im 0-4 h Sammelintervall ohne Deglucuronidierung

AS	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert		Quadratsumme			Signifikanz	r ²
		Untere Grenze	Obere Grenze	Zwischen den Gruppen	Innerhalb der Gruppen	Gesamt		
0	4,13	-36,39	68,51					
0,5	331,2	-985,9	1864,2					
1	50,8	269,8	493,2					
1,5	66,0	79,6	499,4	915041	2558806	3473847	0,152	0,263
2	164,1	279,8	1055,6					
3	22,9	53,7	636,8					
Gesamt	61,1	298,3	548,0					

Tabelle 203. Varianzanalyse für den Zusammenhang zwischen AS und Ae DEX im 0-4 h Sammelintervall mit Deglucuronidierung

AS	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert		Quadratsumme			Signifikanz	r ²
		Untere Grenze	Obere Grenze	Zwischen den Gruppen	Innerhalb der Gruppen	Gesamt		
0	75,6	-769,2	1.151,6					
0,5	1,38	-3,16	8,67					
1	22,0	4,54	100,6					
1,5	2,73	3,18	20,5	54441	135346	189787	0,0670	0,287
2	20,8	-5,79	86,9					
3	14,6	-113,2	258,7					
Gesamt	12,63	23,28	74,61					

Tabelle 204. Zusammenhang zwischen AS und Ae DEX im 0-6 h Sammelintervall mit und ohne Deglucuronidierung: Kenngrößen

	Ae DEX [nmol] in Urin 0-6 h ohne Degluc.						Ae DEX [nmol] Urin 0-6 h mit Degluc.					
AS	0	0,5	1	1,5	2	3	0	0,5	1	1,5	2	3
Median	1811	350	38,2	22,5	13,4	63,9	1004	398	74,6	40,4	28,7	32,1

	Ae DEX [nmol] in Urin 0-6 h ohne Degluc.						Ae DEX [nmol] Urin 0-6 h mit Degluc.					
OQ	1811	405	85,0	24,3	22,2	83,3	1004	507	132	70,5	40,6	54,1
Max	1811	459	318	55,4	83,3	103	1004	616	1154	88,8	56,4	76,2
Min	1811	240	4,80	12,0	7,01	9,36	1004	181	8,77	25,0	17,0	18,1
UQ	1811	295	26,6	14,9	8,29	36,6	1004	290	40,0	29,2	25,3	25,1
MW	1811	350	80,9	24,1	22,5	58,7	1004	398	187	50,5	32,8	42,1
Stabw	-	155	97,6	14,7	25,4	46,9	-	308	321	25,6	12,0	30,3
N	1	2	10	7	8	3	1	2	12	7	11	3

AS: activity score; OQ: oberes Quartil; Max: Maximum; Min: Minimum; UQ: unteres Quartil; MW: Mittelwert; Stabw: Standardabweichung; N: Anzahl

Tabelle 205. Varianzanalyse für den Zusammenhang zwischen AS und Ae DEX im 0-6 h Sammelintervall ohne Deglucuronidierung

AS	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert		Quadratsumme			Signifikanz	r ²
		Untere Grenze	Obere Grenze	Zwischen den Gruppen	Innerhalb der Gruppen	Gesamt		
0	52,5	-592	742	11433	9947	21380	0,0110	0,535
0,5	2,27	-5,99	13,6					
1	6,08	-0,282	28,5					
1,5	3,81	-42,0	54,8					
2	6,41	-5,93	24,4					
3	-	-	-					
Gesamt	6,22	5,32	31,1					

Tabelle 206. Varianzanalyse für den Zusammenhang zwischen AS und Ae DEX im 0-6 h Sammelintervall mit Deglucuronidierung

AS	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert		Quadratsumme			Signifikanz	r ²
		Untere Grenze	Obere Grenze	Zwischen den Gruppen	Innerhalb der Gruppen	Gesamt		
0	-	-	-	3130762	120015	3250777	0,000	0,963
0,5	110	-1043	1743					
1	30,9	11,1	151					
1,5	5,62	10,5	37,7					
2	9,02	1,20	43,7					
3	27,1	-57,9	175					
Gesamt	59,1	3,2	245					

Tabelle 207. Zusammenhang zwischen AS und Ae DEX im 0-8 h Sammelintervall mit und ohne Deglucuronidierung: Kenngrößen

	Ae DEX [nmol] in Urin 0-8 h ohne Degluc.						Ae DEX [nmol] Urin 0-8 h mit Degluc.					
	0	0,5	1	1,5	2	3	0	0,5	1	1,5	2	3
AS												
Median	3361	7,25	57,3	28,5	35,0	90,9	1646	13,0	78,2	54,0	41,2	56,7
OQ	4065	241	96,3	29,9	95,1	98,4	1914	172	104	75,5	63,7	75,5
Max	4769	475	467	31,2	987	106	2182	331	1321	83,8	923	94,3
Min	1954	7,02	2,36	15,3	4,07	76,0	1110	4,9	18,5	26,7	12,1	19,1
UQ	2658	7,14	27,0	24,4	23,4	83,5	1378	8,9	52,0	33,1	26,3	37,9
MW	3361	163	96,6	25,9	164	90,9	1646	116	193	54,6	126	56,7
Stabw	1990	270	129	7,2291	335	21,1	758	186	340	27,9	266	53,2
N	2	3	12	4	8	2	2	3	14	4	11	2

AS: activity score; OQ: oberes Quartil; Max: Maximum; Min: Minimum; UQ: unteres Quartil; MW: Mittelwert; Stabw: Standardabweichung; N: Anzahl

Tabelle 208. Varianzanalyse für den Zusammenhang zwischen AS und Ae DEX im 0-8 h Sammelintervall ohne Deglucuronidierung

AS	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert		Quadratsumme			Signifikanz	r ²
		Untere Grenze	Obere Grenze	Zwischen den Gruppen	Innerhalb der Gruppen	Gesamt		
0	75,6	-769	1152	54441	135346	189787	0,0670	0,287
0,5	1,38	-3,16	8,67					
1	22,1	4,54	101					
1,5	2,73	3,18	20,5					
2	20,8	-5,79	86,9					
3	14,6	-114	259					
Gesamt	12,6	23,3	74,6					

Tabelle 209. Varianzanalyse für den Zusammenhang zwischen AS und Ae DEX im 0-8 h Sammelintervall mit Deglucuronidierung

AS	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert		Quadratsumme			Signifikanz	r ²
		Untere Grenze	Obere Grenze	Zwischen den Gruppen	Innerhalb der Gruppen	Gesamt		
0	1407	-14523	21245	19816913	5074972	24891884	0,000	0,796
0,5	156	-508	835					
1	37,2	14,7	179					
1,5	3,6	14,3	37,4					
2	118	-115	444					
3	15,0	-99,0	281					
Gesamt	164	-12,4	656					

Tabelle 210. Zusammenhang zwischen AS und Ae DEX im 0-12 h Sammelintervall mit und ohne Deglucuronidierung: Kenngrößen

AS	Ae DEX [nmol] in Urin 0-12 h ohne Degluc.						Ae DEX [nmol] Urin 0-12 h mit Degluc.					
	0	0,5	1	1,5	2	3	0	0,5	1	1,5	2	3
Median	3691	239	83,9	37,5	25,2	76,3	6450	2,67	34,3	20,4	20,9	38,6
OQ	4525	639	95,6	39,9	55,6	96,6	9360	3350	85,8	24,8	32,1	55,9
Max	5360	1175	524	82,8	1852	117	12300	6700	212	29,3	238	73
Min	2023	8,65	2,36	17,8	5,39	9,36	623	2,65	3,7	11,4	0,95	3,97
UQ	2857	15,2	34,4	24,9	12,7	42,8	3530	2,66	7,43	15,9	10,5	21,3
MW	3691	415	104	37,7	190	67,5	6450	2240	58,8	20,4	46,5	38,6
Stabw	2359	549	137	20,3	525	54,3	8230	3870	67,7	12,6	78,7	49
N	2	4	13	8	12	3	1	2	12	7	11	3

AS: activity score; OQ: oberes Quartil; Max: Maximum; Min: Minimum; UQ: unteres Quartil; MW: Mittelwert; Stabw: Standardabweichung; N: Anzahl

Tabelle 211. Varianzanalyse für den Zusammenhang zwischen AS und Ae DEX im 0-12 h
Sammelintervall ohne Deglucuronidierung

AS	Standard- fehler	95%- Konfidenzintervall I für den Mittelwert		Quadratsumme			Signifikanz	r ²
		Untere Grenze	Obere Grenze	Zwischen den Gruppen	Innerhalb der Gruppen	Gesamt		
0	-	-	-					
0,5	110	-1043	1743					
1	30,9	11,1	151					
1,5	5,56	10,5	37,7	3130762	120015	3250777	0,000	0,963
2	8,99	1,22	43,7					
3	27,1	-57,9	175					
Ge- samt	59,1	3,25	245					

Tabelle 212. Varianzanalyse für den Zusammenhang zwischen AS und Ae DEX im 0-12 h
Sammelintervall mit Deglucuronidierung

AS	Standard- fehler	95%- Konfidenzintervall I für den Mittelwert		Quadratsumme			Signifikanz	r ²
		Untere Grenze	Obere Grenze	Zwischen den Gruppen	Innerhalb der Gruppen	Gesamt		
0	1668	-17505	24888					
0,5	274	-458	1289					
1	38,1	20,9	187					
1,5	7,18	20,8	54,7	24404357	9736330	34140687	0,000	0,715
2	152	-143	524					
3	31,3	-67,3	202					
Ge- samt	141	30	598					

Tabelle 213. Zusammenhang zwischen AS und Ae DEX im 0-24 h Sammelintervall mit und ohne
Deglucuronidierung: Kenngrößen

	Ae DEX [nmol] in Urin 0-24 h ohne Degluc.						Ae DEX [nmol] Urin 0-24 h mit Degluc.					
	0	0,5	1	1,5	2	3	0	0,5	1	1,5	2	3
AS												
Median	5788	25,8	105	52,6	113	108	3203	35,2	97,7	84,5	56,4	74,7
OQ	6861	1034	133	53,1	298	119	3718	654	174	103	165	101
Max	7935	2042	214	53,6	3685	130	4234	1273	446	122	2596	128
Min	3641	18,2	2,36	51,5	8,10	86,7	2172	27,7	25,5	47,2	16,4	21,4
UQ	4714	22,0	42,7	52,0	43,9	97,4	2687	31,5	63,8	65,9	29,4	48,0
MW	5788	695	96,3	52,6	830	108	3203	445	140	84,5	407	74,7

Stabw	3036	1167	67,9	1,5	1600	30,3	1458	717	128	52,8	893	75,3
N	2	3	8	2	5	2	2	3	10	2	8	2

AS: activity score; OQ: oberes Quartil; Max: Maximum; Min: Minimum; UQ: unteres Quartil; MW: Mittelwert; Stabw: Standardabweichung; N: Anzahl

Tabelle 214. Varianzanalyse für den Zusammenhang zwischen AS und Ae DEX im 0-24 h Sammelintervall ohne Deglucuronidierung

AS	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert		Quadratsumme			Signifikanz	r ²
		Untere Grenze	Obere Grenze	Zwischen den Gruppen	Innerhalb der Gruppen	Gesamt		
0	1407	-14523	21245	19816913	5074972	24891884	0,000	0,796
0,5	156	-508	835					
1	37,2	14,7	178					
1,5	3,61	14,3	37,4					
2	118	-115	444					
3	15,0	-99,0	281					
Gesamt	164	-12	656					

Tabelle 215. Varianzanalyse für den Zusammenhang zwischen AS und Ae DEX im 0-24 h Sammelintervall mit Deglucuronidierung

AS	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert		Quadratsumme			Signifikanz	r ²
		Untere Grenze	Obere Grenze	Zwischen den Gruppen	Innerhalb der Gruppen	Gesamt		
0	2147	-21493	33068	55749028	22214575	77963603	0,001	0,715
0,5	673	-2202	3593					
1	24,0	39,5	153					
1,5	1,1	38,8	66,3					
2	716	-1157	2816					
3	21,4	-164	380					
Gesamt	411	4,88	1713					

Tabelle 216. Zusammenhang zwischen AS und MV DEX/DOR im 0-2 h Sammelintervall mit und ohne Deglucuronidierung: Kenngrößen

AS	MV DEX/DOR Urin 0-2h ohne Deglucuronidierung						MV DEX/DOR in Urin 0-2h mit Deglucuronidierung					
	0	0,5	1	1,5	2	3	0	0,5	1	1,5	2	3
Median	-	4,35	0,0675	0,0223	0,0249	0,249	-	4,35	0,0262	0,0132	0,0240	0,101

MV DEX/DOR Urin 0-2h ohne Deglucuronidierung							MV DEX/DOR in Urin 0-2h mit Deglucuronidierung					
OQ	-	4,35	0,169	0,0600	0,0475	0,249	-	4,35	0,0437	0,0164	0,0296	0,148
Max	-	4,35	0,477	0,0976	0,104	0,249	-	4,35	0,580	0,0196	0,0339	0,196
Min	-	4,35	0,0127	0,0071	0,0179	0,249	-	4,35	0,00329	0,00886	0,00607	0,00531
UQ	-	4,35	0,0374	0,0147	0,0203	0,249	-	4,35	0,0188	0,0110	0,0195	0,0529
MW	-	4,35	0,123	0,0423	0,0404	0,249	-	4,35	0,0906	0,0139	0,0231	0,101
Stabw	-	-	0,142	0,0485	0,0315	-	-	-	0,171	0,00542	0,00930	0,135
N	0	1	10	3	7	1	0	1	11	3	7	2

AS: activity score; OQ: oberes Quartil; Max: Maximum; Min: Minimum; UQ: unteres Quartil; MW: Mittelwert; Stabw: Standardabweichung; N: Anzahl

Tabelle 217. Varianzanalyse für den Zusammenhang zwischen AS und MV DEX/DOR im 0-2 h Sammelintervall ohne Deglucuronidierung

AS	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert		Quadratsumme			Signifikanz	r ²
		Untere Grenze	Obere Grenze	Zwischen den Gruppen	Innerhalb der Gruppen	Gesamt		
0	-	-	-					
0,5	-	-	-					
1	0,0449	0,0213	0,225					
1,5	0,0280	-0,0781	0,163	17	0	18	0,000	0,989
2	0,0119	0,0112	0,0695					
3	-	-	-					
Gesamt	0,195	-0,122	0,690					

Tabelle 218. Varianzanalyse für den Zusammenhang zwischen AS und MV DEX/DOR im 0-2 h Sammelintervall mit Deglucuronidierung

AS	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert		Quadratsumme			Signifikanz	r ²
		Untere Grenze	Obere Grenze	Zwischen den Gruppen	Innerhalb der Gruppen	Gesamt		
0	-	-	-					
0,5	-	-	-					
1	26,5	-14,9	103					
1,5	0,886	4,10	11,7	6901	77321	84222	0,789	0,0821
2	2,08	7,18	17,3					
3	2,34	-16,4	43,1					
Gesamt	12,4	0,340	51,4					

Tabelle 219. Zusammenhang zwischen AS und MV DEX/DOR im 0-4 h Sammelintervall mit und ohne Deglucuronidierung: Kenngrößen

AS	MV DEX/DOR Urin 0-4 h ohne Degluc.						MV DEX/DOR Urin 0-4 h mit Deglucuronidierung					
	0	0,5	1	1,5	2	3	0	0,5	1	1,5	2	3
Median	6,49	0,0331	0,0782	0,0373	0,0288	0,215	0,186	0,00320	0,0362	0,0139	0,0220	0,0470
OQ	6,49	4,30	0,209	0,0586	0,0687	0,243	0,186	2,06	0,0570	0,0187	0,0308	0,0684
Max	6,49	8,57	0,716	0,0866	0,441	0,271	0,186	4,12	0,800	0,0243	0,0852	0,0898
Min	6,49	0,0130	0,00153	0,0216	0,00535	0,158	0,186	0,00278	0,00297	0,00704	0,00216	0,00409
UQ	6,49	0,0231	0,0315	0,0244	0,0177	0,186	0,186	0,00299	0,00847	0,00991	0,00981	0,0255
MW	6,49	2,87	0,145	0,0457	0,0745	0,215	0,186	1,37	0,102	0,0148	0,0256	0,0470
Stabw	-	4,94	0,194	0,030	0,125	0,0801	-	2,37	0,210	0,00753	0,0236	0,0606
N	1	3	13	4	11	2	1	3	14	4	11	2

AS: activity score; OQ: oberes Quartil; Max: Maximum; Min: Minimum; UQ: unteres Quartil; MW: Mittelwert; Stabw: Standardabweichung; N: Anzahl

Tabelle 220. Varianzanalyse für den Zusammenhang zwischen AS und MV DEX/DOR im 0-4 h Sammelintervall ohne Deglucuronidierung

AS	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert		Quadratsumme			Signifikanz	r ²
		Untere Grenze	Obere Grenze	Zwischen den Gruppen	Innerhalb der Gruppen	Gesamt		
0	-	-	-	57	49	107	0,000	0,537
0,5	2,85	-9,39	15,1					
1	0,0539	0,0276	0,263					
1,5	0,0149	-0,00182	0,0933					
2	0,0377	-0,00950	0,159					
3	0,0565	-0,503	0,932					
Gesamt	0,308	-0,0854	1,17					

Tabelle 221. Varianzanalyse für den Zusammenhang zwischen AS und MV DEX/DOR im 0-4 h Sammelintervall mit Deglucuronidierung

AS	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall I für den Mittelwert		Quadratsumme			Signifikanz	r ²
		Untere Grenze	Obere Grenze	Zwischen den Gruppen	Innerhalb der Gruppen	Gesamt		
0	-	-	-					
0,5	21,3	-32,9	103					
1	77,2	-23,5	313					
1,5	8,04	0,0481	51,2	144394	980401	1124795	0,523	0,182
2	19,8	2,56	90,7					
3	25,9	-287	371					
Gesamt	30,7	24,3	149					

Tabelle 222. Zusammenhang zwischen AS und MV DEX/DOR im 0-6 h Sammelintervall mit und ohne Deglucuronidierung: Kenngrößen

AS	MV DEX/DOR Urin 0-6 h ohne Degluc.						MV DEX/DOR Urin 0-6 h mit Deglucuronidierung					
	0	0,5	1	1,5	2	3	0	0,5	1	1,5	2	3
Median	19,4	4,97	0,0831	0,0436	0,0245	0,122	13,2	2,18	0,0344	0,00844	0,0166	0,00470
OQ	19,4	6,83	0,215	0,0616	0,0569	0,171	13,2	3,16	0,0662	0,0176	0,0233	0,0427
Max	19,4	8,68	0,716	0,104	0,0924	0,220	13,2	4,14	0,530	0,0267	0,0262	0,0806
Min	19,4	1,27	0,00746	0,0127	0,0121	0,0198	13,2	0,213	0,00284	0,00672	0,00279	0,00381
UQ	19,4	3,12	0,0484	0,0228	0,0200	0,071	13,2	1,20	0,0269	0,00769	0,00446	0,00425
MW	19,4	4,97	0,155	0,0470	0,0403	0,121	13,2	2,18	0,0911	0,0132	0,0146	0,0297
Stabw	-	5,24	0,196	0,0317	0,0292	0,100	-	2,78	0,150	0,00776	0,0098	0,0441
N	1	2	12	7	11	3	1	2	12	7	11	3

AS: activity score; OQ: oberes Quartil; Max: Maximum; Min: Minimum; UQ: unteres Quartil; MW: Mittelwert; Stabw: Standardabweichung; N: Anzahl

Tabelle 223. Varianzanalyse für den Zusammenhang zwischen AS und MV DEX/DOR im 0-6 h Sammelintervall ohne Deglucuronidierung

AS	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall I für den Mittelwert		Quadratsumme			Signifikanz	r ²
		Untere Grenze	Obere Grenze	Zwischen den Gruppen	Innerhalb der Gruppen	Gesamt		
0	-	-	-					
0,5	3,70	-42,1	52,0					
1	0,0566	0,0303	0,279					
1,5	0,0120	0,0177	0,0763	399	28	427	0,000	0,935
2	0,00880	0,0208	0,0599					
3	0,0577	-0,128	0,369					
Ge-samt	0,582	-0,282	2,08					

Tabelle 224. Varianzanalyse für den Zusammenhang zwischen AS und MV DEX/DOR im 0-6 h Sammelintervall ohne Deglucuronidierung

AS	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall I für den Mittelwert		Quadratsumme			Signifikanz	r ²
		Untere Grenze	Obere Grenze	Zwischen den Gruppen	Innerhalb der Gruppen	Gesamt		
0	-	-	-					
0,5	172	-462	172					
1	100	-24,1	100					
1,5	9,67	26,8	9,67	1054663	1295527	2350190	0,002	0,449
2	3,63	24,7	3,63					
3	17,5	-33,1	17,5					
Ge-samt	43,2	47,9	43,2					

Tabelle 225. Zusammenhang zwischen AS und MV DEX/DOR im 0-8 h Sammelintervall mit und ohne Deglucuronidierung: Kenngrößen

AS	MV DEX/DOR Urin 0-8 h ohne Degluc.						MV DEX/DOR Urin 0-8 h mit Deglucuronidierung					
	0	0,5	1	1,5	2	3	0	0,5	1	1,5	2	3
Median	22,7	0,043	0,096	0,0577	0,0301	0,160	5,73	0,00366	0,0314	0,0131	0,0184	0,0389
OQ	25,3	3,79	0,116	0,0799	0,0785	0,182	8,42	2,24	0,0680	0,0178	0,0239	0,0564
Max	27,9	7,530	0,726	0,108	0,586	0,204	11,1	4,48	0,506	0,0270	0,0899	0,0740
Min	17,5	0,0107	0,0011	0,0205	0,00353	0,116	0,342	0,00179	0,00324	0,00612	0,00154	0,00384
UQ	20,1	0,0267	0,0423	0,0386	0,0206	0,138	3,04	0,00272	0,0118	0,0102	0,0099	0,0214

MW	22,7	2,53	0,137	0,0609	0,0927	0,160	5,73	1,49	0,0804	0,0148	0,0224	0,0389
Stabw	7,31	4,33	0,183	0,0373	0,166	0,0624	7,62	2,58	0,135	0,00883	0,0241	0,050
N	2	3	14	4	11	2	2	3	14	4	11	2

AS: activity score; OQ: oberes Quartil; Max: Maximum; Min: Minimum; UQ: unteres Quartil; MW: Mittelwert; Stabw: Standardabweichung; N: Anzahl

Tabelle 226. Varianzanalyse für den Zusammenhang zwischen AS und MV DEX/DOR im 0-8 h Sammelintervall ohne Deglucuronidierung

AS	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall I für den Mittelwert		Quadratsumme			Signifikanz	r ²
		Untere Grenze	Obere Grenze	Zwischen den Gruppen	Innerhalb der Gruppen	Gesamt		
0	5,17	-43,0	88,4	959	92	1051	0,000	0,913
0,5	2,50	-8,23	13,3					
1	0,0488	0,0318	0,243					
1,5	0,0186	0,00151	0,120					
2	0,0502	-0,0191	0,204					
3	-	-	-					
Gesamt	0,940	-0,306	3,51					

Tabelle 227. Varianzanalyse für den Zusammenhang zwischen AS und MV DEX/DOR im 0-8 h Sammelintervall mit Deglucuronidierung

AS	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall I für den Mittelwert		Quadratsumme			Signifikanz	r ²
		Untere Grenze	Obere Grenze	Zwischen den Gruppen	Innerhalb der Gruppen	Gesamt		
0	536	-5167	536	4388559	2844605	7233164	0,000	0,607
0,5	77,8	-149	77,8					
1	97,5	-8,20	97,5					
1,5	13,9	10,3	13,9					
2	80,3	-52,7	80,3					
3	37,6	-421	37,6					
Gesamt	75,8	70,2	75,8					

Tabelle 228. Zusammenhang zwischen AS und MV DEX/DOR im 0-12 h Sammelintervall mit und ohne Deglucuronidierung: Kenngrößen

AS	MV DEX/DOR Urin 0-12 h ohne Degluc.						MV DEX/DOR Urin 0-12 h mit Deglucuronidierung					
	0	0,5	1	1,5	2	3	0	0,5	1	1,5	2	3

	MV DEX/DOR Urin 0-12 h ohne Degluc.						MV DEX/DOR Urin 0-12 h mit Deglucuronidierung					
Median	23,6	0,660	0,102	0,0511	0,0355	0,100	4,76	0,307	0,0303	0,0118	0,0153	0,00484
OQ	27,5	3,790	0,148	0,0720	0,0631	0,153	6,97	2,06	0,0697	0,0177	0,0226	0,0351
Max	31,5	11,346	0,746	0,118	0,860	0,205	9,19	6,42	0,432	0,0277	0,140	0,0653
Min	15,8	0,0181	0,00095	0,0155	0,00577	0,0146	0,321	0,00215	0,00192	0,00605	0,00218	0,00385
UQ	19,7	0,0401	0,0456	0,0268	0,0182	0,0573	2,54	0,00396	0,0150	0,00913	0,00461	0,00435
MW	23,6	3,171	0,140	0,0537	0,0945	0,107	4,76	1,76	0,0729	0,0143	0,0216	0,0247
Stabw	11,1	5,481	0,180	0,0339	0,213	0,0956	6,27	3,12	0,113	0,008	0,0337	0,0352
N	2	4	15	8	15	3	2	4	15	8	15	3

AS: activity score; OQ: oberes Quartil; Max: Maximum; Min: Minimum; UQ: unteres Quartil; MW: Mittelwert; Stabw: Standardabweichung; N: Anzahl

Tabelle 229. Varianzanalyse für den Zusammenhang zwischen AS und MV DEX/DOR im 0-12 h Sammelintervall ohne Deglucuronidierung

AS	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert		Quadratsumme			Signifikanz	r ²
		Untere Grenze	Obere Grenze	Zwischen den Gruppen	Innerhalb der Gruppen	Gesamt		
0	7,8	-75,7	123	1070	213	1284	0,000	0,834
0,5	2,71	-5,58	11,9					
1	0,0465	0,0402	0,240					
1,5	0,0120	0,0253	0,0820					
2	0,0551	-0,0237	0,213					
3	0,0549	-0,130	0,343					
Gesamt	0,771	-0,185	2,90					

Tabelle 230. Varianzanalyse für den Zusammenhang zwischen AS und MV DEX/DOR im 0-12 h Sammelintervall mit Deglucuronidierung

AS	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert		Quadratsumme			Signifikanz	r ²
		Untere Grenze	Obere Grenze	Zwischen den Gruppen	Innerhalb der Gruppen	Gesamt		
0	694	-6966	10665					
0,5	492	-677	2053					
1	100	6,79	440					
1,5	13,2	43,7	106	6552330	9705861	16258191	0,001	0,403
2	99,3	-63,7	362					
3	25,0	-54,3	160					
Gesamt	86,7	108	457					

Tabelle 231. Zusammenhang zwischen AS und MV DEX/DOR im 0-24 h Sammelintervall mit und ohne Deglucuronidierung: Kenngrößen

AS	MV DEX/DOR Urin 0-24 h ohne Degluc.						MV DEX/DOR Urin 0-24 h mit Deglucuronidierung					
	0	0,5	1	1,5	2	3	0	0,5	1	1,5	2	3
Median	28,3	0,0349	0,0946	0,0759	0,0606	0,156	6,45	0,00267	0,0343	0,0204	0,0209	0,0386
OQ	32,8	5,86	0,172	0,0836	0,0802	0,180	9,36	3,35	0,0858	0,0248	0,0320	0,0559
Max	37,3	11,7	0,218	0,0913	1,96	0,204	12,3	6,70	0,212	0,0293	0,238	0,073
Min	19,3	0,010	0,002	0,0605	0,004	0,108	0,623	0,00265	0,00370	0,0114	0,00095	0,00397
UQ	23,8	0,0224	0,0584	0,0682	0,0284	0,132	3,53	0,00266	0,00743	0,0159	0,0105	0,0213
MW	28,3	3,91	0,115	0,0759	0,287	0,156	6,45	2,24	0,0588	0,0204	0,0465	0,0386
Stabw	12,7	6,73	0,0729	0,0218	0,675	0,0682	8,23	3,87	0,0677	0,0126	0,0787	0,0490
N	1	2	12	7	11	3	1	2	12	7	11	3

AS: activity score; OQ: oberes Quartil; Max: Maximum; Min: Minimum; UQ: unteres Quartil; MW: Mittelwert; Stabw: Standardabweichung; N: Anzahl

Tabelle 232. Varianzanalyse für den Zusammenhang zwischen AS und MV DEX/DOR im 0-24 h Sammelintervall ohne Deglucuronidierung

AS	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert		Quadratsumme			Signifikanz	r ²
		Untere Grenze	Obere Grenze	Zwischen den Gruppen	Innerhalb der Gruppen	Gesamt		
0	8,98	-85,8	142	1454	255	1710	0,000	0,851
0,5	3,89	-12,8	20,6					
1	0,0231	0,0629	0,167					
1,5	0,0154	-0,120	0,272					
2	0,239	-0,278	0,852					
3	0,0480	-0,454	0,766					
Gesamt	1,56	-0,533	5,88					

Tabelle 233. Varianzanalyse für den Zusammenhang zwischen AS und MV DEX/DOR im 0-24 h Sammelintervall mit Deglucuronidierung

AS	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert		Quadratsumme			Signifikanz	r ²
		Untere Grenze	Obere Grenze	Zwischen den Gruppen	Innerhalb der Gruppen	Gesamt		
0	1031	-9898	16304	16561551	8992720	25554272	0,000	0,648
0,5	308	-632	1330					
1	44,0	47,8	251					
1,5	37,3	-390	559					
2	316	-339	1153					
3	53,3	-602	751					
Gesamt	191	78,9	863					

12.7.2 Graphische Zusammenhänge Genotyp-AS/Phänotyp für im Ergebnisteil nicht angeführte Parameter

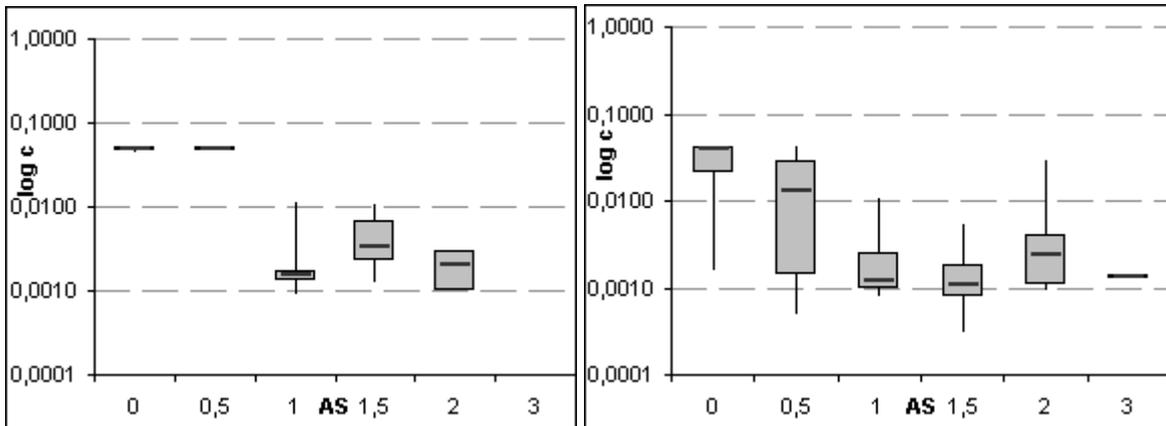


Abbildung 28. Zusammenhang zwischen AS und c DEX in Plasma ohne Deglucuronidierung: links 8h ($p = 0,000$; $r^2 = 0,970$) und rechts 10 h ($p = 0,010$; $r^2 = 0,424$)

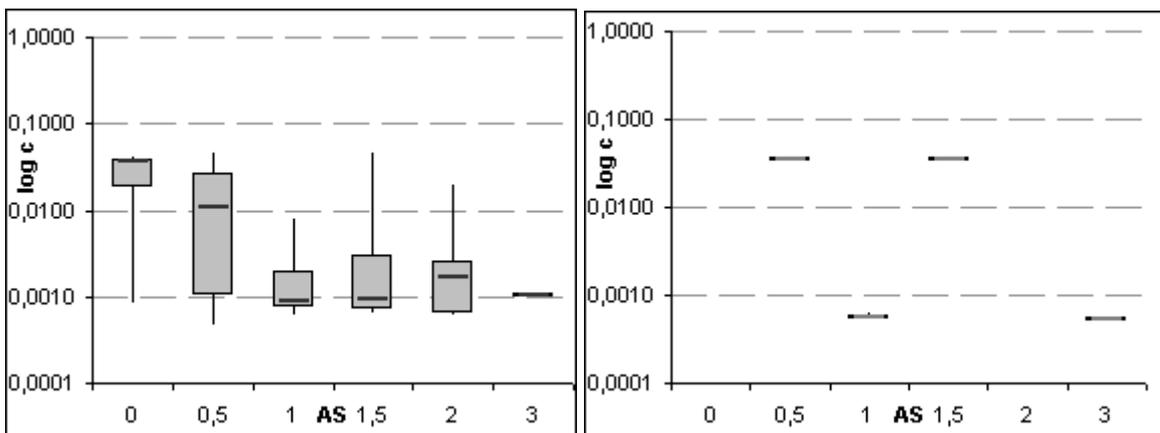


Abbildung 29. Zusammenhang zwischen AS und c DEX in Plasma ohne Deglucuronidierung: links 12h ($p = 0,129$; $r^2 = 0,285$) und rechts 14 h (Varianzanalyse entfiel aufgrund zu weniger Daten)

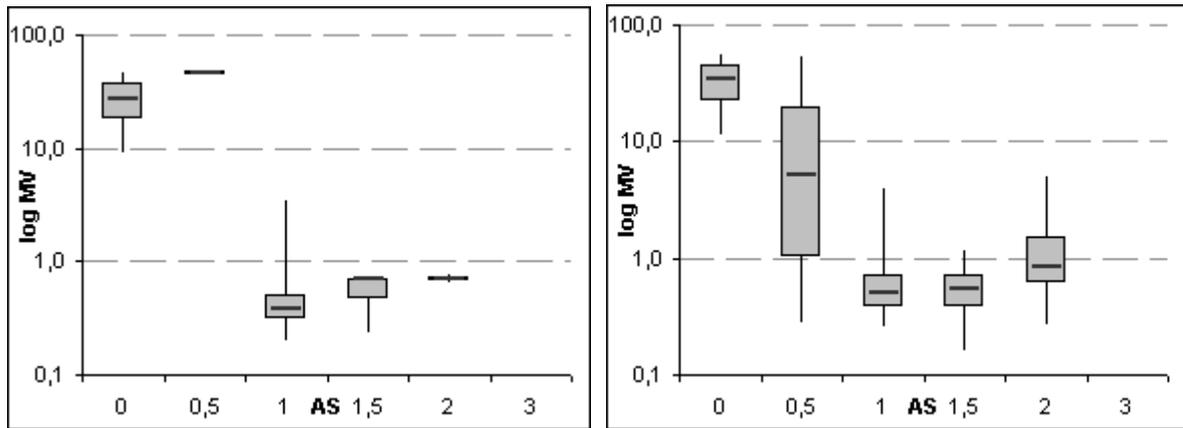


Abbildung 30. Zusammenhang zwischen AS und MV DEX/DOR in Plasma ohne Deglucuronidierung: links 8h ($p = 0,000$; $r^2 = 0,809$) und rechts 10 h ($p = 0,010$; $r^2 = 0,405$)

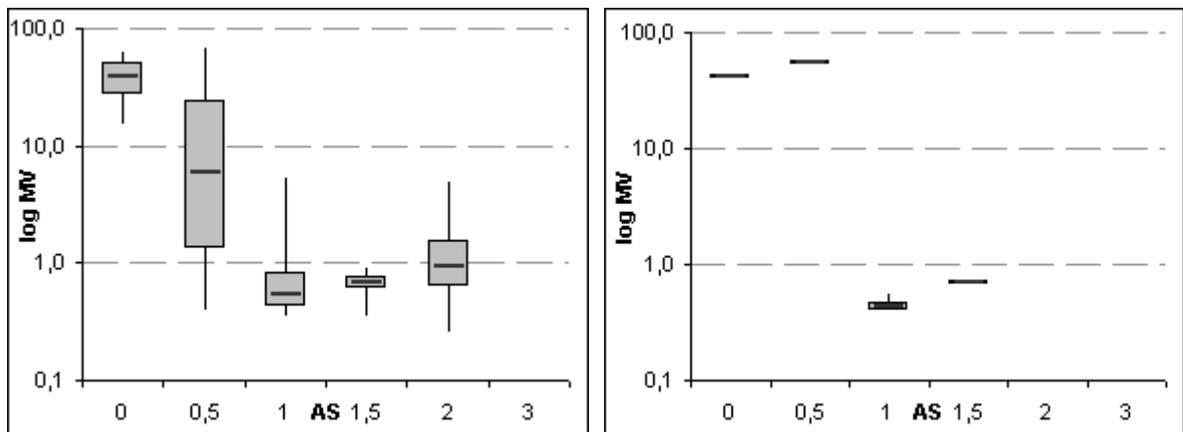


Abbildung 31. Zusammenhang zwischen AS und MV DEX/DOR in Plasma ohne Deglucuronidierung: links 12 h ($p = 0,000$; $r^2 = 0,473$) und rechts 14 h (Varianzanalyse entfiel aufgrund zu weniger Daten)

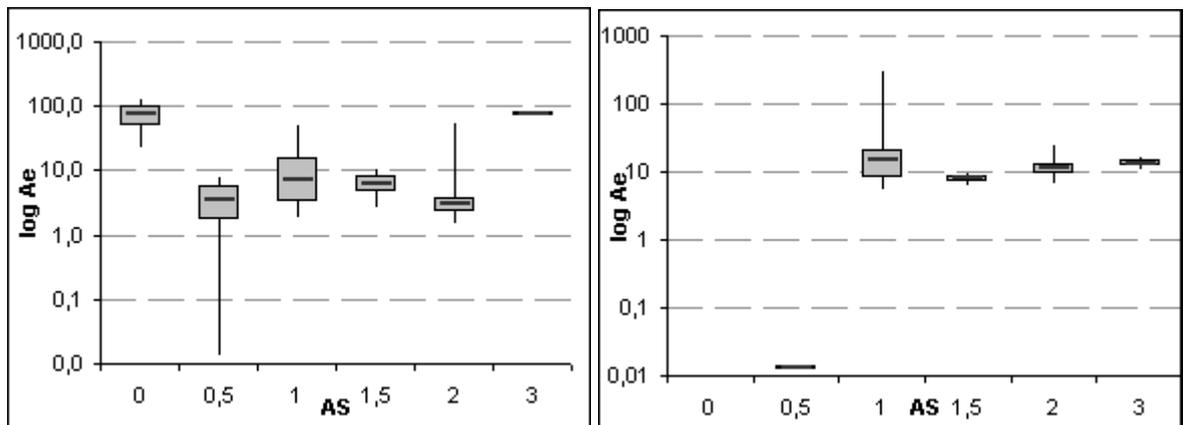


Abbildung 32. Zusammenhang zwischen AS und Ae DEX im 0-2 h Sammelintervall: links ohne Deglucuronidierung ($p = 0,611$; $r^2 = 0,207$) und rechts mit Deglucuronidierung ($p = 0,011$; $r^2 = 0,535$)

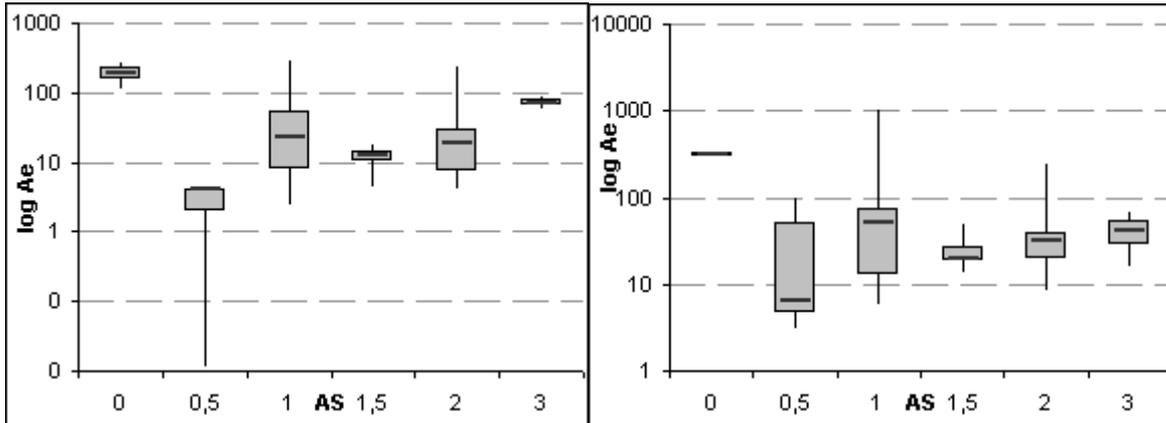


Abbildung 33. Zusammenhang zwischen AS und Ae DEX im 0-4 h Sammelintervall: links ohne Deglucuronidierung ($p = 0,152$; $r^2 = 0,263$) und rechts mit Deglucuronidierung ($p = 0,067$; $r^2 = 0,287$)

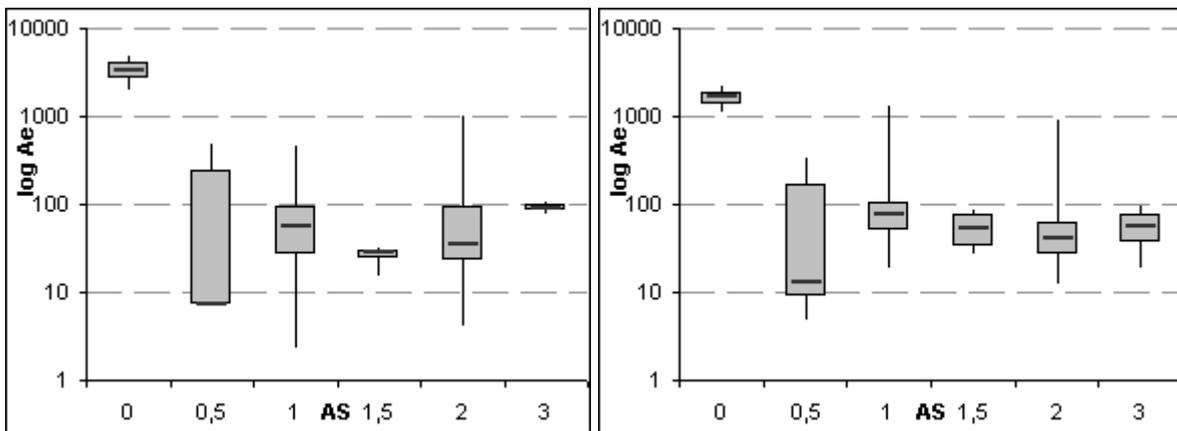


Abbildung 34. Zusammenhang zwischen AS und Ae DEX im 0-8 h Sammelintervall: links ohne Deglucuronidierung ($p = 0,067$; $r^2 = 0,287$) und rechts mit Deglucuronidierung ($p = 0,000$; $r^2 = 0,796$)

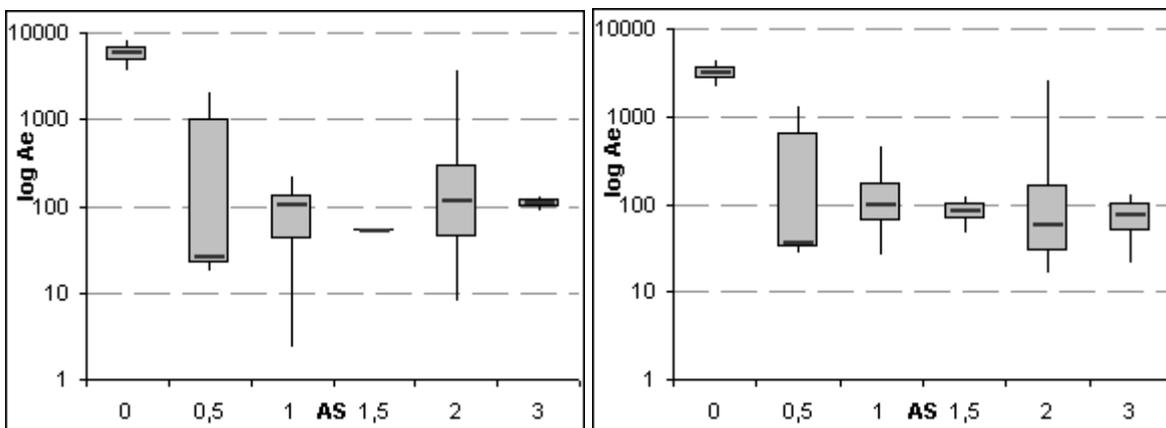


Abbildung 35. Zusammenhang zwischen AS und Ae DEX im 0-24 h Sammelintervall: links ohne Deglucuronidierung ($p = 0,000$; $r^2 = 0,796$) und rechts mit Deglucuronidierung ($p = 0,000$; $r^2 = 0,715$)

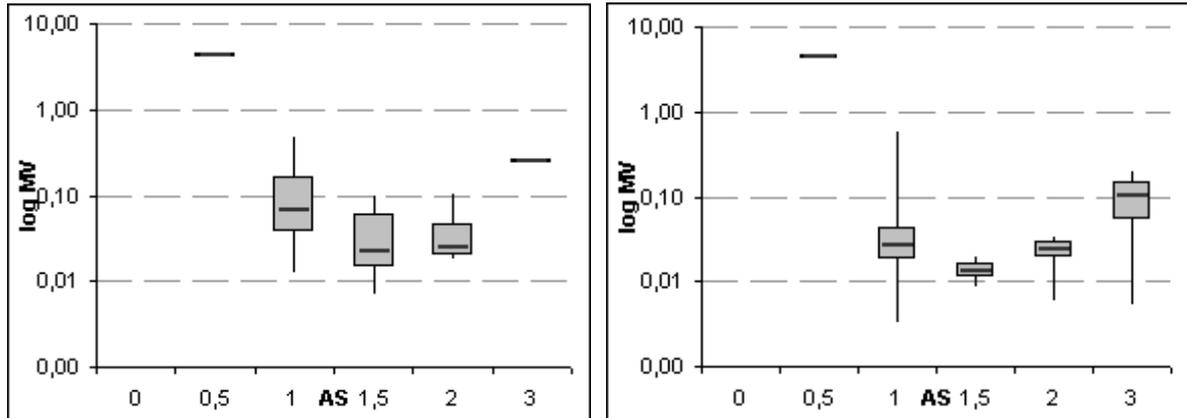


Abbildung 36. Zusammenhang zwischen AS und MV DEX/DOR im 0-2 h Sammelintervall: links ohne Deglucuronidierung ($p = 0,000$; $r^2 = 0,989$) und rechts mit Deglucuronidierung ($p = 0,789$; $r^2 = 0,082$)

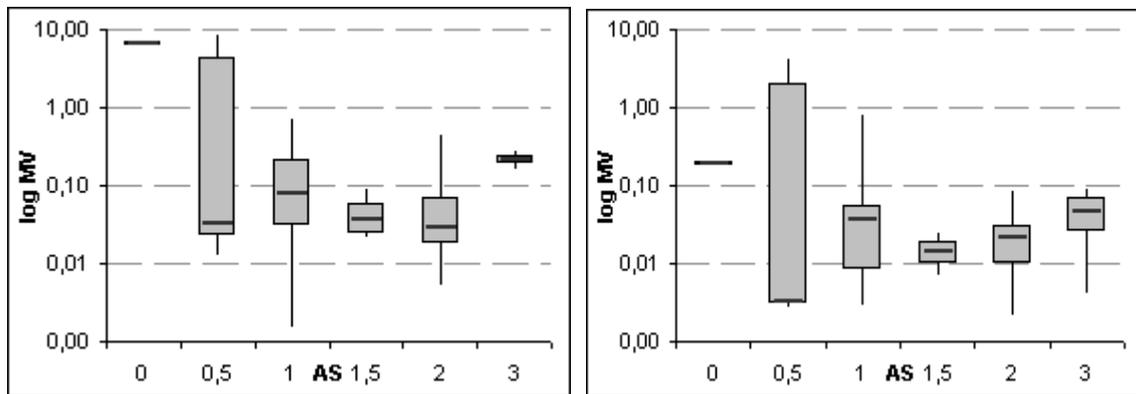


Abbildung 37. Zusammenhang zwischen AS und MV DEX/DOR im 0-4 h Sammelintervall: links ohne Deglucuronidierung ($p = 0,000$; $r^2 = 0,537$) und rechts mit Deglucuronidierung ($p = 0,523$; $r^2 = 0,182$)

12.8 Clearance und pH-Wert aller Urinsammelintervalle: Studie A-D

Tabelle 234. Studie A: Clearance DEX und DOR und pH-Wert aller Sammelintervalle

oband	Sammelperiode 0-2 h: Referenz				Sammelperiode 0-4 h: Referenz			
	DEX		Urin-pH	DOR		Urin-pH		
$AUC_{t_{first}-t_{last}}$ [nmol/mL*h]	$Aet_{first-t_{last}}$ [nmol]	Clearance [mL/h]		$AUC_{t_{first}-t_{last}}$ [nmol/mL*h]	$Aet_{first-t_{last}}$ [nmol]		Clearance [mL/h]	
A01	5,20	13,3	2,56	0,227	3,06	13,5	7,09	
A02	1,05	10,2	9,75	6,03	105	17,4	6,85	
A03	0,135	2,47	18,3	3,94	99,2	25,2	6,13	
A04	1,15	5,95	5,18	6,28	215	34,3	7,85	
A05	1,43	27,8	19,5	5,87	132	22,5	5,86	
A06	0,314	3,70	11,8	5,99	207	34,6	5,4	
A07	2,20	2,48	1,13	6,48	195	30,2	7,37	
A08	3,26	22,6	6,94	0,18	5,20	29,1	5,62	
A09	1,08	2,90	2,69	9,95	146	14,7	7,32	
A10	0,599	8,04	13,4	3,01	86,2	28,6	7,45	
A11	1,02	51,2	50,1	4,09	264	64,4	5,66	

Sammelperiode 0-2 h: Referenz								
A12	0,02	0,00	-	6,77	1,19	58,8	49,6	6,77
A13	1,04	0,00	-	7,56	6,16	139	22,5	7,56
A14	0,471	54,1	115	6,85	11,5	519	45,3	6,85
A15	1,92	75,4	39,3	6,94	12,7	303	23,8	6,94
A16	0,594	12,0	20,1	7,41	4,25	278	65,3	7,41

Sammelperiode 0-2 h: Test								
oband	DEX				DOR			
	AUC _{t_{first}-t_{last}} [nmol/mL*h]	Aet _{first} - t _{last} [nmol]	Clearance [mL/h]	Urin- pH	AUC _{t_{first}-t_{last}} [nmol/mL*h]	Aet _{first} - t _{last} [nmol]	Clearance [mL/h]	Urin-pH
A01	7,39	15,1	2,04	6,94	0,320	6,22	19,4	6,94
A02	0,700	1,18	1,68	6,30	3,93	161	41,0	6,3
A03	0,138	7,00	50,5	7,44	3,06	196	64,0	7,44
A04	1,29	14,5	11,3	7,33	4,41	294	66,8	7,33
A05	2,58	3,06	1,19	7,18	6,97	352	50,5	7,18
A06	0,503	2,04	4,05	7,60	6,47	60,7	9,37	7,6
A07	3,13	23,9	7,63	7,11	8,45	148	17,5	7,11
A08	9,49	0,00	kein Urin	kein Urin	0,257	0,00	kein Urin	kein Urin
A09	1,16	0,00	-	6,95	8,17	355	43,4	6,95
A10	0,589	0,00	-	7,20	1,52	138	90,8	7,2
A11	0,895	0,00	-	5,91	2,67	270	101,3	5,91
A12	0,415	0,00	-	6,05	11,1	224	20,2	6,05
A13	3,82	21,3	5,56	7,56	8,93	146	16,3	7,56
A14	1,75	0,00	0,00	7,49	18,7	459	24,6	7,49
A15	1,92	10,3	5,38	6,67	12,7	204	16,0	6,67
A16	3,47	0,00	0,00	7,35	6,93	338	48,7	7,35

Sammelperiode 2-4 h: Referenz								
oband	DEX				DOR			
	AUC _{t_{first}-t_{last}} [nmol/mL*h]	Aet _{first} - t _{last} [nmol]	Clearance [mL/h]	Urin- pH	AUC _{t_{first}-t_{last}} [nmol/mL*h]	Aet _{first} - t _{last} [nmol]	Clearance [mL/h]	Urin-pH
A01	33,1	103	3,11	7,22	0,758	10,5	13,8	7,22
A02	1,31	3,10	2,36	7,35	4,56	166	36,4	7,35
A03	0,00	5,51	kein Urin	kein Urin	4,96	178	35,9	6,36
A04	1,99	7,69	3,85	7,46	8,95	218	24,4	7,46
A05	1,66	52,1	31,3	5,86	6,12	142	23,2	5,86
A06	0,304	6,57	21,6	5,49	6,69	282	42,1	5,49
A07	4,21	0,00	kein Urin	kein Urin	7,11	0,00	kein Urin	kein Urin
A08	41,4	93,0	2,24	5,69	0,896	6,73	7,51	5,69
A09	0,666	1,72	2,59	7,40	6,74	94,1	14,0	7,40
A10	1,86	8,03	4,32	7,49	4,43	120	27,0	7,49
A11	2,24	75,4	33,6	5,59	6,62	342	51,7	5,59
A12	0,404	58,1	144	7,16	8,22	309	37,6	7,16
A13	1,72	5,16	2,99	7,47	6,96	178	25,5	7,47
A14	0,368	19,9	54,0	7,14	7,20	238	33,1	7,14
A15	1,38	12,0	8,69	7,12	7,66	19,2	2,51	7,12
A16	2,36	26,4	11,2	7,33	4,98	305	61,3	7,33

Fortsetzung Tabelle 234

Sammelperiode 2-4 h: Test								
Proband	DEX				DOR			
	AUC _{t_{first}-t_{last}} [nmol/mL*h]	Aet _{t_{first}-t_{last}} [nmol]	Clearance [mL/h]	Urin- pH	AUC _{t_{first}-t_{last}} [nmol/mL*h]	Aet _{t_{first}-t_{last}} [nmol]	Clearance [mL/h]	Urin-pH
A01	24,5	25,9	1,06	7,07	0,602	6,78	11,3	7,07
A02	3,55	27,03	7,62	7,11	8,62	484	56,2	7,11
A03	0,243	5,45	22,4	7,40	4,68	132	28,1	7,40
A04	2,02	17,3	8,58	7,35	7,17	419	58,5	7,35
A05	4,00	15,5	3,89	7,15	5,58	483	86,6	7,15
A06	1,41	2,79	1,97	7,97	9,28	118	12,7	7,97
A07	2,37	27,5	11,6	7,02	4,45	124	27,9	7,02
A08				kein				
	51,9	0,00	kein Urin	Urin	0,866	0,00	kein Urin	kein Urin
A09	1,36	12,7	9,35	6,99	7,20	417	57,9	6,99
A10	3,46	16,8	4,85	7,30	5,62	350	62,4	7,30
A11	2,72	38,8	14,3	6,58	5,68	196	34,6	6,58
A12				kein				
	0,446	0,00	kein Urin	Urin	9,80	0,00	kein Urin	kein Urin
A13	6,92	5,92	0,86	7,38	11,5	172	15,0	7,38
A14	1,51	3,06	2,03	7,77	13,1	374	28,7	7,77
A15	1,38	6,56	4,76	7,19	7,66	174	22,7	7,19
A16	5,73	16,1	1,06	7,07	7,69	407	53,0	7,31

Sammelperiode 4-6 h: Referenz								
Proband	DEX				DOR			
	AUC _{t_{first}-t_{last}} [nmol/mL*h]	Aet _{t_{first}-t_{last}} [nmol]	Clearance [mL/h]	Urin- pH	AUC _{t_{first}-t_{last}} [nmol/mL*h]	Aet _{t_{first}-t_{last}} [nmol]	Clearance [mL/h]	Urin-pH
A01	30,9	124	4,01	7,13	0,274	14,13	51,6	7,13
A02	1,06	9,20	8,70	6,98	3,81	86,48	22,7	6,98
A03	0,00	4,59	-	6,99	2,22	104	47,0	6,99
A04	1,24	4,05	3,27	7,20	3,58	116	32,5	7,20
A05	0,733	10,8	14,8	6,45	3,12	71,02	22,8	6,45
A06	0,0911	2,76	30,4	5,71	2,98	104	35,0	5,71
A07	2,18	24,0	11,0	6,79	3,20	296	92,6	6,79
A08	35,4	1811	51,1	6,05	0,724	93,14	129	6,05
A09	0,0890	3,65	41,0	7,23	3,26	97,86	30,0	7,23
A10	1,01	7,23	7,18	7,20	2,66	95,36	35,8	7,20
A11	1,35	53,5	39,6	5,62	3,07	244	79,5	5,62
A12	0,252	5,73	22,7	7,27	5,36	154	28,8	7,27
A13	0,682	0,354	0,52	7,29	2,15	97,50	45,3	7,29
A14	0,08	9,32	114	7,09	2,05	144	70,3	7,09
A15	0,548	15,3	28,0	7,09	3,06	144	47,1	7,09
A16	1,22	6,30	5,17	7,46	2,42	145	59,8	7,46

Fortsetzung Tabelle 234

Sammelperiode 4-6 h: Test								
Proband	DEX				DOR			
	AUC _{t_{first}-t_{last}} [nmol/mL*h]	Aet _{t_{first}-t_{last}} t _{last} [nmol]	Clearance [mL/h]	Urin- pH	AUC _{t_{first}-t_{last}} [nmol/mL*h]	Aet _{t_{first}-t_{last}} t _{last} 8[nmol]	Clearance [mL/h]	Urin-pH
A01	21,5	133	6,18	7,04	0,376	13,06	34,7	7,04
A02	1,48	26,2	17,7	7,15	2,88	527	183	7,15
A03	0,125	0,00	-	7,48	2,15	83,09	38,6	7,48
A04	2,54	7,75	3,06	7,23	3,76	353	93,9	7,23
A05	2,15	10,1	4,71	6,97	2,80	286	102	6,97
A06	0,783	3,27	4,18	7,54	4,50	69,82	15,5	7,54
A07	3,15	12,3	3,89	7,22	4,26	72,96	17,1	7,22
A08	41,4	156	3,76	5,97	0,608	5,82	9,57	5,97
A09	0,814	10,2	12,5	6,85	3,60	301	83,7	6,85
A10	2,65	15,3	5,79	7,11	3,52	179	51,0	7,11
A11	1,54	16,1	10,4	6,89	2,54	115	45,1	6,89
A12	0,177	0,00	-	7,02	3,72	389	105	7,02
A13	1,82	0,332	0,183	7,41	2,78	84,65	30,5	7,41
A14	0,736	0,00	-	7,43	5,97	212	35,4	7,43
A15	0,548	5,34	9,75	7,18	3,06	95,18	31,1	7,18
A16	2,89	6,62	2,29	7,12	3,23	235	72,9	7,12
Sammelperiode 6-8 h: Referenz								
Proband	DEX				DOR			
	AUC _{t_{first}-t_{last}} [nmol/mL*h]	Aet _{t_{first}-t_{last}} t _{last} [nmol]	Clearance [mL/h]	Urin- pH	AUC _{t_{first}-t_{last}} [nmol/mL*h]	Aet _{t_{first}-t_{last}} t _{last} 8[nmol]	Clearance [mL/h]	Urin-pH
A01	35,3	235	6,66	7,05	0,559	35,4	63,4	7,05
A02	0,496	6,87	13,9	7,11	3,18	58,9	18,5	7,11
A03	0,000	0,593	-	7,31	1,77	35,7	20,1	7,31
A04	1,05	2,41	2,30	7,11	3,26	54,7	16,8	7,11
A05	0,336	4,52	13,4	7,27	2,98	45,7	15,3	7,27
A06	0,000	1,97	-	6,38	2,63	146	55,5	6,38
A07	0,947	52,1	55,0	5,44	2,14	160	74,6	5,44
A08	38,4	143	3,73	7,40	0,657	18,4	28,0	7,40
A09	0,395	3,92	9,91	7,17	2,47	86,3	34,9	7,17
A10	1,13	10,38	9,19	5,88	3,07	29,1	9,46	5,88
A11	1,22	24,6	20,2	6,26	2,43	154	63,5	6,26
A12	0,000	12,1	-	6,47	4,73	135	28,5	6,47
A13	0,590	8,03	13,6	6,76	1,39	139	99,9	6,76
A14	0,000	2,97	-	6,52	3,68	104	28,2	6,52
A15	0,243	3,15	12,9	6,33	1,08	53,0	49,1	6,33
A16	1,01	19,1	18,9	6,96	2,07	192	92,6	6,96

Fortsetzung Tabelle 234

Sammelperiode 6-8 h: Test								
Proband	DEX				DOR			
	AUC _{t_{first}-t_{last}} [nmol/mL*h]	Aet _{t_{first}-t_{last}} [nmol]	Clearance [mL/h]	Urin- pH	AUC _{t_{first}-t_{last}} [nmol/mL*h]	Aet _{t_{first}-t_{last}} 8[nmol]	Clearance [mL/h]	Urin-pH
A01	35,6	109	3,06	6,94	0,506	8,20	16,2	6,94
A02	1,89	7,78	4,12	7,22	2,28	244	107	7,22
A03	0,000	0,000	-	7,43	1,92	51,5	26,9	7,43
A04	2,13	7,34	3,44	7,23	3,27	208	63,7	7,23
A05	1,94	3,69	1,90	6,62	4,40	114	25,8	6,62
A06	0,619	7,36	11,9	6,97	3,97	125	31,6	6,97
A07	2,92	16,6	5,68	6,94	3,70	67,4	18,2	6,94
A08	45,3	839	18,5	6,47	0,336	63,4	189	6,47
A09				kein				
	0,810	0,000	kein Urin	Urin	2,87	0,000	kein Urin	kein Urin
A10	2,35	29,1	12,4	6,39	1,92	213	111	6,39
A11	0,859	10,20	11,9	6,95	1,34	74,0	55,2	6,95
A12	0,282	0,000	0,00	-	0,174	0,000	kein Urin	kein Urin
A13	3,54	14,4	4,07	6,84	5,05	86,1	17,1	6,84
A14	0,562	0,000	0,00	7,29	5,66	114	20,2	7,29
A15	0,243	2,07	8,51	7,07	1,08	33,5	31,0	7,07
A16	2,65	14,9	5,62	6,79	2,71	154	56,9	6,79

Sammelperiode 8-12 h: Referenz								
Proband	DEX				DOR			
	AUC _{t_{first}-t_{last}} [nmol/mL*h]	Aet _{t_{first}-t_{last}} [nmol]	Clearance [mL/h]	Urin- pH	AUC _{t_{first}-t_{last}} [nmol/mL*h]	Aet _{t_{first}-t_{last}} 8[nmol]	Clearance [mL/h]	Urin-pH
A01	66,2	700	10,6	6,87	0,851	40,5	47,6	6,87
A02	1,55	8,56	5,52	6,94	3,04	92,5	30,5	6,94
A03	0,000	9,58	-	7,40	1,37	31,5	23,0	7,40
A04	1,42	15,5	10,9	6,84	3,48	74,4	21,4	6,84
A05	1,08	0,346	0,321	7,20	3,14	15,3	4,86	7,20
A06	0,000	0,000	-	6,42	3,18	128	40,3	6,42
A07	1,43	10,74	7,50	6,19	2,27	88,9	39,2	6,19
A08	72,1	69,3	0,961	7,93	0,919	16,4	17,8	7,93
A09	0,158	5,65	35,8	6,77	2,11	78,2	37,1	6,77
A10	1,61	34,33	21,3	6,40	2,47	96,6	39,1	6,40
A11	1,97	0,805	0,410	6,98	3,27	106	32,3	6,98
A12	0,000	0,290	-	7,32	4,90	106	21,6	7,32
A13	1,96	9,16	4,68	6,83	3,49	99,7	28,6	6,83
A14	0,000	9,87	-	7,22	5,47	130	23,9	7,22
A15	0,711	10,95	15,4	6,84	2,40	49,5	20,6	6,84
A16	1,17	20,10	17,1	7,09	2,10	143	68,2	7,09

Fortsetzung Tabelle 234

Sammelperiode 8-1 2h: Test								
Proband	DEX				DOR			
	AUC _{t_{first}-t_{last}} [nmol/mL*h]	Aet _{t_{first}-t_{last}} [nmol]	Clearance [mL/h]	Urin- pH	AUC _{t_{first}-t_{last}} [nmol/mL*h]	Aet _{t_{first}-t_{last}} 8[nmol]	Clearance [mL/h]	Urin-pH
A01	49,8	1098	22,0	6,99	0,552	51,5	93,3	6,99
A02	1,40	7,24	5,16	7,24	0,790	229	290	7,24
A03	0,000	0,000	-	7,58	1,05	43,4	41,4	7,58
A04	2,95	2,57	0,870	7,16	3,20	173	53,9	7,16
A05	2,29	0,42	0,184	6,92	3,82	181	47,4	6,92
A06	0,553	5,27	9,53	7,11	3,98	80,7	20,3	7,11
A07	3,84	12,6	3,29	6,77	3,92	56,3	14,4	6,77
A08	79,3	220	2,77	7,50	0,770	15,2	19,8	7,50
A09	1,11	14,7	13,2	6,09	2,71	274	101	6,09
A10	2,11	38,2	18,1	6,77	1,20	226	188	6,77
A11	2,91	12,4	4,27	7,26	3,61	109	30,1	7,26
A12	0,392	0,000	-	6,99	1,14	240	210	6,99
A13	4,82	93,0	19,3	6,41	5,46	102	18,7	6,41
A14	0,817	0,000	0,00	7,51	5,23	139	26,5	7,51
A15	0,711	4,88	6,86	7,22	2,40	60,1	25,0	7,22
A16	3,28	0,87	0,264	7,24	2,99	113	37,8	7,24

Tabelle 235. Studie B: Clearance DEX und DOR und pH-Wert aller Sammelintervalle

Sammelperiode 0-4 h: Referenz								
oband	DEX				DOR			
	AUC _{t_{first}-t_{last}} [nmol/mL*h]	Aet _{t_{first}-t_{last}} [nmol]	Clearance [mL/h]	Urin- pH	AUC _{t_{first}-t_{last}} [nmol/mL*h]	Aet _{t_{first}-t_{last}} 8[nmol]	Clearance [mL/h]	Urin-pH
B01	4,02	0,000	-	7,35	15,7	782	49,7	7,35
B02	21,8	134	6,18	6,45	8,08	305	37,8	6,45
B03	1,24	2,06	1,66	7,04	11,3	385	34,0	7,04
B04	1,90	15,05	7,94	6,34	14,8	937	63,3	6,34
B05	0,643	1,24	1,94	7,25	10,7	811	76,1	7,25
B06	31,3	106	3,38	6,93	0,120	12,8	107	6,93
B07	2,24	13,28	5,94	6,97	5,37	401	74,6	6,97
B08	17,9	24,7	1,38	7,00	10,9	1561	144	7,00
B09	1,29	6,32	4,92	7,1	10,1	1092	108	7,10
B10	2,48	39,3	15,8	6,49	5,97	1306	219	6,49
B11	3,15	4,41	1,40	7,48	10,9	204	18,7	7,48
B12	2,60	7,88	3,03	6,91	5,31	216	40,8	6,91

Fortsetzung Tabelle 235

Sammelperiode 0-4 h: Test								
oband	DEX				DOR			
	AUC _{t_{first}-t_{last}} [nmol/mL*h]	Aet _{t_{first}-t_{last}} t _{last} [nmol]	Clearance [mL/h]	Urin- pH	AUC _{t_{first}-t_{last}} [nmol/mL*h]	Aet _{t_{first}-t_{last}} t _{last} 8[nmol]	Clearance [mL/h]	Urin-pH
B01	3,73	33,4	8,97	7,09	17,5	742	42,4	7,09
B02	27,5	31,9	1,16	7,18	10,7	174	16,3	7,18
B03	1,15	0,000	-	7,24	12,6	438	34,9	7,24
B04	3,18	35,7	11,2	6,31	14,4	940	65,3	6,31
B05	0,825	1,35	1,64	7,35	22,1	406	18,3	7,35
B06	25,2	114	4,53	7,12	0,19	11,8	61,8	7,12
B07	3,26	27,8	8,51	6,99	6,42	1476	230	6,99
B08	16,4	9,87	0,602	7,38	9,83	355	36,1	7,38
B09	0,666	1,32	1,98	7,17	6,28	207	32,9	7,17
B10	2,18	21,0	9,59	6,82	4,92	296	60,2	6,82
B11	3,64	36,9	10,1	6,77	11,4	1504	131	6,77
B12	3,64	27,7	7,60	6,7	11,4	506	44,2	6,70

Sammelperiode 4-8 h: Referenz								
Proband	DEX				DOR			
	AUC _{t_{first}-t_{last}} [nmol/mL*h]	Aet _{t_{first}-t_{last}} t _{last} [nmol]	Clearance [mL/h]	Urin- pH	AUC _{t_{first}-t_{last}} [nmol/mL*h]	Aet _{t_{first}-t_{last}} t _{last} 8[nmol]	Clearance [mL/h]	Urin-pH
B01	-	8,87	-	6,61	-	123	-	6,61
B02	-	387	-	6,63	-	623	-	6,63
B03	-	0,000	-	6,97	-	175	-	6,97
B04	-	13,9	-	6,5	-	381	-	6,5
B05	-	0,000	-	7,12	-	609	-	7,12
B06	-	2398	-	5,95	-	51,3	-	5,95
B07	-	13,1	-	6,82	-	237	-	6,82
B08	-	73,0	-	6,43	-	1161	-	6,43
B09	-	7,19	-	6,45	-	671	-	6,45
B10	-	30,6	-	6,34	-	623	-	6,34
B11	-	23,1	-	6,62	-	411	-	6,62
B12	-	42,9	-	6,57	-	274	-	6,57

Sammelperiode 4-8 h: Test								
Proband	DEX				DOR			
	AUC _{t_{first}-t_{last}} [nmol/mL*h]	Aet _{t_{first}-t_{last}} t _{last} [nmol]	Clearance [mL/h]	Urin- pH	AUC _{t_{first}-t_{last}} [nmol/mL*h]	Aet _{t_{first}-t_{last}} t _{last} 8[nmol]	Clearance [mL/h]	Urin-pH
B01	-	12,5	-	6,49	-	130	-	6,49
B02	-	328	-	6,89	-	402	-	6,89
B03	-	0,000	-	6,91	-	389	-	6,91
B04	-	17,9	-	6,54	-	504	-	6,54
B05	-	0,000	-	6,7	-	377	-	6,7
B06	-	763	-	6,48	-	17,2	-	6,48
B07	-	13,3	-	6,79	-	561	-	6,79
B08	-	58,7	-	6,12	-	210	-	6,12
B09	-	0,700	-	6,83	-	143	-	6,83
B10	-	27,6	-	6,29	-	226	-	6,29
B11	-	32,6	-	5,88	-	690	-	5,88
B12	-	0,000	-	6,20	-	0,000	-	6,20

Fortsetzung Tabelle 235

Sammelperiode 8-12 h: Referenz								
Proband	DEX				DOR			
	AUC _{t_{first}-t_{last}} [nmol/mL*h]	Aet _{t_{first}-t_{last}} [nmol]	Clearance [mL/h]	Urin- pH	AUC _{t_{first}-t_{last}} [nmol/mL*h]	Aet _{t_{first}-t_{last}} 8[nmol]	Clearance [mL/h]	Urin-pH
B01	-	22,9	-	6,54	-	181	-	6,54
B02	-	754	-	5,67	-	620	-	5,67
B03	-	2,42	-	6,66	-	313	-	6,66
B04	-	0,000	-	6,03	-	601	-	6,03
B05	-	0,000	-	6,61	-	372	-	6,61
B06	-	824	-	6,24	-	33,7	-	6,24
B07	-	4,52	-	6,43	-	61,3	-	6,43
B08	-	40,5	-	5,84	-	670	-	5,84
B09	-	10,3	-	5,18	-	470	-	5,18
B10	-	6,85	-	6,42	-	251	-	6,42
B11	-	12,5	-	6,32	-	158	-	6,32
B12	-	39,3	-	5,5	-	171	-	5,5

Sammelperiode 8-1 2h: Test								
Proband	DEX				DOR			
	AUC _{t_{first}-t_{last}} [nmol/mL*h]	Aet _{t_{first}-t_{last}} [nmol]	Clearance [mL/h]	Urin- pH	AUC _{t_{first}-t_{last}} [nmol/mL*h]	Aet _{t_{first}-t_{last}} 8[nmol]	Clearance [mL/h]	Urin-pH
B01	-	33,6	-	6,42	-	275	-	6,42
B02	-	624	-	5,95	-	604	-	5,95
B03	-	1,59	-	6,2	-	600	-	6,2
B04	-	9,48	-	6,44	-	793	-	6,44
B05	-	0,000	-	6,53	-	439	-	6,53
B06	-	736	-	6,03	-	20,6	-	6,03
B07	-	9,32	-	6,7	-	267	-	6,7
B08	-	33,6	-	5,98	-	222	-	5,98
B09	-	2,66	-	5,93	-	105	-	5,93
B10	-	17,1	-	5,3	-	126	-	5,3
B11	-	12,8	-	5,86	-	485	-	5,86
B12	-	24,1	-	5,84	-	640	-	5,84

Sammelperiode 12-16 h: Referenz								
Proband	DEX				DOR			
	AUC _{t_{first}-t_{last}} [nmol/mL*h]	Aet _{t_{first}-t_{last}} [nmol]	Clearance [mL/h]	Urin- pH	AUC _{t_{first}-t_{last}} [nmol/mL*h]	Aet _{t_{first}-t_{last}} 8[nmol]	Clearance [mL/h]	Urin-pH
B01	1,03	7,17	6,99	6,70	1,48	89,7	60,5	6,70
B02	24,4	166	6,81	6,20	3,18	233	73,5	6,20
B03	0,000	0,938	-	6,36	1,09	118	108	6,36
B04	0,780	0,000	-	6,61	1,92	72,2	37,6	6,61
B05	0,000	0,000	-	5,99	1,05	65,5	62,1	5,99
B06	58,5	799	13,7	5,67	0,000	31,5	-	5,67
B07	0,811	4,22	5,21	6,44	0,381	71,6	188	6,44
B08	5,54	15,1	2,72	6,35	1,34	311	232	6,35
B09	0,000	4,91	-	5,32	0,871	215	247	5,32
B10	0,963	5,58	5,79	6,20	1,15	159	137	6,20
B11	0,347	5,57	16,1	5,78	1,36	62,1	45,6	5,78
B12	1,56	13,9	8,89	5,43	1,25	79,8	63,9	5,43

Fortsetzung Tabelle 235

Sammelperiode 12-16 h: Test								
Proband	DEX				DOR			
	AUC _{t_{first}-t_{last}} [nmol/mL*h]	Aet _{t_{first}-t_{last}} [nmol]	Clearance [mL/h]	Urin- pH	AUC _{t_{first}-t_{last}} [nmol/mL*h]	Aet _{t_{first}-t_{last}} 8[nmol]	Clearance [mL/h]	Urin-pH
B01	0,917	5,95	6,49	6,56	0,944	139	147	6,56
B02	24,7	152	6,15	5,83	3,56	261	73,3	5,83
B03	0,000	0,740	-	6,14	1,24	111	89,9	6,14
B04	0,993	2,09	2,10	6,30	1,17	170	145	6,30
B05	0,000	0,000	-	6,41	1,61	69,1	43,0	6,41
B06	57,0	322	5,65	5,82	0,000	13,1	-	5,82
B07	0,883	8,15	9,23	6,68	0,678	146	215	6,68
B08	6,30	27,5	4,37	5,75	2,45	146	59,8	5,75
B09	0,000	0,000	-	6,41	1,26	42,2	33,5	6,41
B10	1,37	8,86	6,45	5,96	1,16	63,0	54,4	5,96
B11	0,756	7,21	9,54	5,76	0,494	202	409	5,76
B12	0,756	6,89	9,11	6,29	0,494	267	540	6,29

Sammelperiode 16-24 h: Referenz								
Proband	DEX				DOR			
	AUC _{t_{first}-t_{last}} [nmol/mL*h]	Aet _{t_{first}-t_{last}} [nmol]	Clearance [mL/h]	Urin- pH	AUC _{t_{first}-t_{last}} [nmol/mL*h]	Aet _{t_{first}-t_{last}} 8[nmol]	Clearance [mL/h]	Urin-pH
B01	1,20	0,000	-	6,73	1,05	22,0	0,705	6,73
B02	32,1	500	3,05	5,29	3,43	261	1,59	5,29
B03	0,000	1,25	0,571	6,52	0,689	41,5	19,0	6,52
B04	1,20	1,89	0,269	6,10	2,15	72,1	10,3	6,10
B05	0,000	0,000	-	5,98	1,73	53,2	54,4	5,98
B06	102	2359	7,87	5,29	0,000	214	0,715	5,29
B07	1,14	9,98	1,27	6,73	0,000	22,6	2,88	6,73
B08	7,46	95,8	1,83	5,39	1,52	444	8,49	5,39
B09	0,000	9,06	3,75	5,89	0,532	164	67,8	5,89
B10	1,31	15,5	1,72	5,47	0,629	192	21,4	5,47
B11	1,30	8,08	0,927	5,82	1,02	52,0	5,97	5,82
B12	3,34	30,3	1,80	5,68	1,59	84,2	5,02	5,68

Sammelperiode 16-24 h: Test								
Proband	DEX				DOR			
	AUC _{t_{first}-t_{last}} [nmol/mL*h]	Aet _{t_{first}-t_{last}} [nmol]	Clearance [mL/h]	Urin- pH	AUC _{t_{first}-t_{last}} [nmol/mL*h]	Aet _{t_{first}-t_{last}} 8[nmol]	Clearance [mL/h]	Urin-pH
B01	0,751	0,000	-	7,02	0,000	30,2	-	7,02
B02	37,1	226	6,09	5,51	5,02	160	31,8	5,51
B03	0,000	0,727	-	5,59	0,769	115	149	5,59
B04	1,33	2,95	2,22	6,35	0,671	68,8	103	6,35
B05	0,000	0,000	-	6,22	1,75	35,3	20,1	6,22
B06	95,2	3051	32,0	5,25	0,000	46,2	-	5,25
B07	1,16	13,0	11,2	6,01	0,473	152	322	6,01
B08	9,39	88,0	9,37	5,71	2,17	154	70,8	5,71
B09	0,000	0,000	-	6,11	0,941	45,7	48,5	6,11
B10	1,93	16,2	8,41	5,46	1,34	61,3	45,8	5,46
B11	1,23	12,9	10,5	5,66	0,000	183	-	5,66
B12	1,23	28,8	23,4	4,93	0,000	362	-	4,93

Tabelle 236. Studie C: Clearance DEX und DOR und pH-Wert aller Sammelintervalle

Sammelperiode 0-6 h: Referenz								
Proband	DEX				DOR			
	AUC _{t_{first}-t_{last}} [nmol/mL*h]	Aet _{first} - t _{last} [nmol]	Clearance [mL/h]	Urin- pH	AUC _{t_{first}-t_{last}} [nmol/mL*h]	Aet _{first} - t _{last} 8[nmol]	Clearance [mL/h]	Urin-pH
C01	1,14	14,4	12,6	6,53	10,4	1186	114	6,53
C02	1,30	7,01	5,38	7,53	11,0	461	42,1	7,53
C03	0,766	7,88	10,3	7,02	12,0	439	36,5	7,02
C04	0,405	8,42	20,8	7,04	7,33	346	47,2	7,04
C05	53,3	1115	20,9	5,83	13,9	718	51,5	5,83
C06	0,32	9,36	29,1	6,87	12,3	473	38,6	6,87
C07	1,31	14,9	11,3	7,42	16,3	697	42,6	7,42
C08	58,8	459	7,81	7,07	9,00	361	40,1	7,07
C09	1,34	5,74	4,29	7,79	11,4	527	46,2	7,79
C10	7,71	55,4	7,18	7,19	22,6	1271	56,2	7,19
C11	1,23	12,0	9,77	6,22	14,4	947	65,7	6,22
C12	2,93	15,4	5,28	7,24	5,50	257	46,8	7,24
C13	1,26	10,1	8,00	7,40	9,65	300	31,0	7,40
C14	4,22	22,9	5,44	7,49	15,7	1037	66,0	7,49
C15	5,96	4,80	0,805	7,87	23,6	643	27,2	7,87
C16	4,26	8,91	2,09	7,32	11,7	410	35,1	7,32

Sammelperiode 0-6 h: Test								
Proband	DEX				DOR			
	AUC _{t_{first}-t_{last}} [nmol/mL*h]	Aet _{first} - t _{last} [nmol]	Clearance [mL/h]	Urin- pH	AUC _{t_{first}-t_{last}} [nmol/mL*h]	Aet _{first} - t _{last} 8[nmol]	Clearance [mL/h]	Urin-pH
C01	2,04	12,2	6,01	7,36	12,9	560	43,3	7,36
C02	1,78	3,63	2,04	7,51	14,3	328	22,9	7,51
C03	0,823	7,38	8,96	7,13	18,1	239	13,2	7,13
C04	0,910	5,95	6,54	7,35	16,0	693	43,4	7,35
C05	60,7	976	16,1	6,47	16,7	724	43,5	6,47
C06	0,665	31,4	47,3	6,03	19,6	1324	67,6	6,03
C07	2,25	11,7	5,19	7,55	20,7	657	31,8	7,55
C08	65,4	686	10,5	6,76	11,0	367	33,3	6,76
C09	2,78	17,1	6,14	7,67	13,7	616	45,1	7,67
C10	8,08	75,1	9,29	7,22	24,1	1314	54,4	7,22
C11	2,22	27,4	12,4	6,12	19,0	883	46,4	6,12
C12	4,19	41,6	9,93	6,86	7,24	401	55,4	6,86
C13	2,25	10,4	4,62	7,09	9,11	315	34,6	7,09
C14	4,17	39,6	9,50	7,40	13,2	993	75,0	7,40
C15	6,29	25,0	3,97	7,25	22,4	816	36,3	7,25
C16	1,56	22,0	14,1	6,88	10,0	575	57,5	6,88

Fortsetzung Tabelle 236

Sammelperiode 6-12 h: Referenz								
Proband	DEX				DOR			
	AUC _{t_{first}-t_{last}} [nmol/mL*h]	Aet _{t_{first}-t_{last}} t _{last} [nmol]	Clearance [mL/h]	Urin- pH	AUC _{t_{first}-t_{last}} [nmol/mL*h]	Aet _{t_{first}-t_{last}} t _{last} 8[nmol]	Clearance [mL/h]	Urin-pH
C01	0,175	9,84	56,4	5,88	3,86	206	53,4	5,88
C02	0,525	5,63	10,7	6,85	3,28	203	62,0	6,85
C03	0,211	4,85	23,0	6,41	5,92	205	34,7	6,41
C04	0,000	0,000		6,55	3,01	13,0	4,31	6,55
C05	53,6	579	10,8	6,90	9,59	445	46,4	6,90
C06	0,000	0,000		6,80	3,08	169	54,9	6,80
C07	0,499	0,000		7,10	5,76	183	31,8	7,10
C08	72,4	0,709	0,00979	6,43	6,39	0,66	0,103	6,43
C09	0,852	2,74	3,22	6,00	4,39	79,4	18,1	6,00
C10	4,35	27,4	6,30	6,81	8,01	407	50,8	6,81
C11	0,931	7,70	8,27	7,11	6,43	326	50,8	7,11
C12	2,69	11,2	4,15	6,66	3,49	117	33,5	6,66
C13	0,550	0,000		7,06	3,58	65,5	18,3	7,06
C14	3,16	14,1	4,47	6,86	6,65	248	37,3	6,86
C15	3,92	3,26	0,831	7,42	9,30	280	30,1	7,42
C16	2,35	56,8	24,2	6,01	4,51	552	122	6,01

Sammelperiode 6-12 h: Test								
Proband	DEX				DOR			
	AUC _{t_{first}-t_{last}} [nmol/mL*h]	Aet _{t_{first}-t_{last}} t _{last} [nmol]	Clearance [mL/h]	Urin- pH	AUC _{t_{first}-t_{last}} [nmol/mL*h]	Aet _{t_{first}-t_{last}} t _{last} 8[nmol]	Clearance [mL/h]	Urin-pH
C01	1,21	1,38	1,13	6,36	4,55	61,69	13,5	6,36
C02	1,04	2,95	2,83	6,62	4,56	161	35,2	6,62
C03	0,473	2,50	5,28	6,62	7,43	91,9	12,4	6,62
C04	0,155	3,27	21,1	7,06	4,64	214	46,1	7,06
C05	59,6	1207	20,2	6,75	10,6	549	51,6	6,75
C06	0,000	4,30	-	7,01	5,56	222	40,0	7,01
C07	1,63	5,13	3,14	7,07	9,25	272	29,4	7,07
C08	69,9	535	7,66	6,25	7,74	199	25,7	6,25
C09	1,46	14,2	9,72	6,12	4,12	115	28,0	6,12
C10	4,32	10,9	2,52	6,44	7,24	173	23,9	6,44
C11	1,18	0,000	-	6,85	6,47	70,3	10,9	6,85
C12	4,02	15,9	3,97	6,94	4,04	72,2	17,9	6,94
C13	1,13	7,57	6,70	6,72	3,96	66,9	16,9	6,72
C14	3,24	12,9	3,98	6,75	6,26	262	41,8	6,75
C15	4,27	16,3	3,82	7,25	7,18	670	93,2	7,25
C16	0,57	15,4	27,1	5,37	3,60	136	37,7	5,37

Tabelle 237. Studie D: Clearance DEX und DOR und pH-Wert aller Sammelintervalle

Sammelperiode 0-2 h: Referenz								
oband	DEX				DOR			
	AUC _{t_{first}-t_{last}} [nmol/mL*h]	Aet _{first} - t _{last} [nmol]	Clearance [mL/h]	Urin- pH	AUC _{t_{first}-t_{last}} [nmol/mL*h]	Aet _{first} - t _{last} 8[nmol]	Clearance [mL/h]	Urin-pH
D01	0,519	2,69	5,18	6,20	6,72	433	64,5	6,20
D02	2,09	1,87	0,896	7,08	6,86	83,8	12,2	7,08
D03	0,209	4,19	20,1	5,44	6,73	434	64,5	5,44
D04	3,12	1,74	0,558	7,90	5,71	83,7	14,7	7,90
D05	3,34	27,7	8,30	6,80	7,45	317	42,6	6,80
D06	1,22	3,30	2,72	7,24	4,96	92,9	18,7	7,24
D07	1,12	3,48	3,10	5,52	4,37	94,6	21,6	5,52
D08	5,85	128	21,8	5,33	4,55	267	58,8	5,33
D09	0,482	7,87	16,3	6,09	2,53	135	53,5	6,09
D10	0,908	1,52	1,67	6,18	9,10	214	23,5	6,18
D11	0,575	3,48	6,05	6,20	2,91	38,7	13,3	6,20
D12	1,00	2,62	2,64	5,75	4,56	58,2	12,8	5,75
Sammelperiode 0-2 h: Test								
oband	DEX				DOR			
	AUC _{t_{first}-t_{last}} [nmol/mL*h]	Aet _{first} - t _{last} [nmol]	Clearance [mL/h]	Urin- pH	AUC _{t_{first}-t_{last}} [nmol/mL*h]	Aet _{first} - t _{last} 8[nmol]	Clearance [mL/h]	Urin-pH
D01	0,350	8,55	24,4	5,54	5,45	702	129	5,54
D02	3,86	3,50	0,906	6,35	9,13	121	13,3	6,35
D03	0,171	4,29	25,0	5,36	7,84	563	71,8	5,36
D04	0,437	0,310	0,709	7,95	0,980	12,4	12,7	7,95
D05	2,28	1,85	0,813	7,87	7,00	119	17,0	7,87
D06	0,860	0,190	0,221	6,05	3,90	0,74	0,190	6,05
D07	0,446	24,4	54,6	5,93	2,69	383	142	5,93
D08	5,61	185	33,0	5,61	6,85	571	83,4	5,61
D09	0,396	8,78	22,2	4,94	2,62	86,4	33,0	4,94
D10	1,02	0,081	0,0792	6,80	11,3	0,77	0,0678	6,80
D11				kein				
	0,673	0,000	kein Urin	Urin	2,56	0,000	kein Urin	kein Urin
D12	0,231	100	434	5,39	1,49	977	kein Urin	kein Urin
Sammelperiode 2-4 h: Referenz								
Proband	DEX				DOR			
	AUC _{t_{first}-t_{last}} [nmol/mL*h]	Aet _{first} - t _{last} [nmol]	Clearance [mL/h]	Urin- pH	AUC _{t_{first}-t_{last}} [nmol/mL*h]	Aet _{first} - t _{last} 8[nmol]	Clearance [mL/h]	Urin-pH
D01	1,63	2,94	1,81	5,98	10,1	130	12,8	5,98
D02	11,4	15,6	1,36	7,17	17,7	118	6,68	7,17
D03	0,265	8,14	30,7	5,46	2,79	531	191	5,46
D04	5,18	5,56	1,07	7,51	6,80	72,3	10,6	7,51
D05	3,57	17,4	4,87	6,68	4,70	151	32,2	6,68
D06	2,74	19,6	7,15	6,27	5,13	117	22,9	6,27
D07	1,88	15,3	8,14	5,47	4,33	161	37,2	5,47
D08	13,5	161	11,9	5,48	5,30	136	25,6	5,48
D09	0,211	11,2	53,0	5,34	0,847	162	191	5,34
D10	2,91	10,7	3,67	5,96	15,3	267	17,5	5,96
D11	4,92	50,6	10,3	6,44	11,2	193	17,3	6,44
D12				kein				
	2,75	23,0	Kein Urin	Urin	8,63	239	kein Urin	kein Urin

Fortsetzung Tabelle 237

Sammelperiode 2-4 h: Test								
Proband	DEX				DOR			
	AUC _{t_{first}-t_{last}} [nmol/mL*h]	Aet _{t_{first}-t_{last}} [nmol]	Clearance [mL/h]	Urin- pH	AUC _{t_{first}-t_{last}} [nmol/mL*h]	Aet _{t_{first}-t_{last}} 8[nmol]	Clearance [mL/h]	Urin-pH
D01	0,945	20,7	21,9	5,80	5,95	567	95,4	5,80
D02	9,24	148	16,0	5,98	10,8	497	45,8	5,98
D03	0,226	8,99	39,9	5,42	4,33	701	162	5,42
D04	10,0	110	11,0	6,83	10,7	400	37,2	6,83
D05	3,48	32,7	9,41	5,92	5,87	125	21,3	5,92
D06	5,03	240	47,7	5,43	9,68	875	90,4	5,43
D07	1,01	67,0	66,4	5,36	2,65	459	173	5,36
D08	8,63	440	51,0	5,54	7,07	586	82,9	5,54
D09	0,412	10,6	25,8	5,07	1,53	80	52,4	5,07
D10	1,94	30,2	15,6	5,24	9,75	596	61,2	5,24
D11	4,17	128	30,7	5,83	6,89	1101	160	5,83
D12	1,57	388	247	5,31	3,89	1948	501	5,31
Sammelperiode 4-6 h: Referenz								
Proband	DEX				DOR			
	AUC _{t_{first}-t_{last}} [nmol/mL*h]	Aet _{t_{first}-t_{last}} [nmol]	Clearance [mL/h]	Urin- pH	AUC _{t_{first}-t_{last}} [nmol/mL*h]	Aet _{t_{first}-t_{last}} 8[nmol]	Clearance [mL/h]	Urin-pH
D01	4,53	1,03	0,228	6,90	18,9	76,7	4,06	6,90
D02	34,7	8,29	0,238	7,48	31,9	46,0	1,44	7,48
D03	0,000	1,11	5,74	5,74	4,79	85,1	17,8	5,74
D04	12,7	5,10	0,401	7,67	13,8	87,7	6,36	7,67
D05	7,99	12,6	1,58	6,83	8,98	117	13,1	6,83
D06	5,78	4,20	0,726	7,42	8,48	38,0	4,48	7,42
D07	3,92	6,46	1,65	7,23	4,85	28,2	5,81	7,23
D08	40,6	29,6	0,730	7,10	10,4	41,2	3,98	7,10
D09	0,728	2,21	3,03	6,31	2,80	41,4	14,8	6,31
D10	5,96	2,23	0,374	7,59	24,2	131	5,43	7,59
D11	10,8	13,5	1,25	7,52	17,8	70,5	3,96	7,52
D12	5,90	6,22	1,05	6,72	13,4	61,7	4,62	6,72
Sammelperiode 4-6 h: Test								
Proband	DEX				DOR			
	AUC _{t_{first}-t_{last}} [nmol/mL*h]	Aet _{t_{first}-t_{last}} [nmol]	Clearance [mL/h]	Urin- pH	AUC _{t_{first}-t_{last}} [nmol/mL*h]	Aet _{t_{first}-t_{last}} 8[nmol]	Clearance [mL/h]	Urin-pH
D01	2,49	8,93	3,59	7,06	12,4	476	38,5	7,06
D02	26,2	36,7	1,40	7,12	23,6	176	7,44	7,12
D03	0,000	7,13	-	5,26	7,44	275	36,9	5,26
D04	26,7	18,5	0,692	7,31	22,7	73,5	3,24	7,31
D05	7,11	0,000	-	5,93	10,1	0,0	-	5,93
D06	11,52	50,33	4,37	7,36	15,2	425	28,0	7,36
D07	2,60	18,71	7,20	6,91	4,99	220	44,1	6,91
D08	19,5	257,4	13,2	6,16	11,7	332	28,4	6,16
D09	0,803	8,13	10,1	5,04	3,13	66,2	21,2	5,04
D10	4,18	17,23	4,12	7,07	16,6	861	51,9	7,07
D11	13,2	29,6	2,24	7,08	13,8	191	13,8	7,08
D12	3,72	35,9	9,66	5,37	6,27	155	24,8	5,37

Fortsetzung Tabelle 237

Sammelperiode 6-8 h: Referenz								
Proband	DEX				DOR			
	AUC _{t_{first}-t_{last}} [nmol/mL*h]	Aet _{t_{first}-t_{last}} t _{last} [nmol]	Clearance [mL/h]	Urin- pH	AUC _{t_{first}-t_{last}} [nmol/mL*h]	Aet _{t_{first}-t_{last}} t _{last} 8[nmol]	Clearance [mL/h]	Urin-pH
D01	1,49	0,85	0,570	6,95	5,62	53,7	9,55	6,95
D02	12,2	5,49	0,450	7,24	9,87	42,6	4,32	7,24
D03	0,000	0,000	-	5,86	1,36	0,00	-	5,86
D04	4,20	11,2	2,68	6,79	4,05	88,4	21,8	6,79
D05	2,71	9,63	3,55	6,10	2,65	38,8	14,6	6,10
D06	1,73	2,21	1,27	7,33	2,41	38,2	15,8	7,33
D07	1,48	2,74	1,85	6,65	1,30	26,0	20,1	6,65
D08	14,1	149	10,6	6,46	3,43	199	58,1	6,46
D09	0,080	1,38	17,3	5,98	0,822	21,1	25,6	5,98
D10	1,71	0,814	0,475	7,50	6,06	132	21,8	7,50
D11	3,50	31,6	9,02	7,42	4,61	821	178	7,42
D12	1,97	3,92	1,99	6,18	3,88	41,5	10,7	6,18

Sammelperiode 6-8 h: Test								
Proband	DEX				DOR			
	AUC _{t_{first}-t_{last}} [nmol/mL*h]	Aet _{t_{first}-t_{last}} t _{last} [nmol]	Clearance [mL/h]	Urin- pH	AUC _{t_{first}-t_{last}} [nmol/mL*h]	Aet _{t_{first}-t_{last}} t _{last} 8[nmol]	Clearance [mL/h]	Urin-pH
D01	0,842	7,25	8,61	6,46	4,23	310	73,2	6,46
D02	8,13	29,4	3,62	7,15	6,92	181	26,1	7,15
D03	0,000	2,18	-	5,41	1,68	99,3	59,0	5,41
D04	9,48	29,4	3,10	6,17	6,81	79,3	11,6	6,17
D05	2,27	26,9	11,8	5,70	2,89	68,2	23,6	5,70
D06	3,12	4,49	1,44	7,25	3,96	96,8	24,4	7,25
D07	0,792	26,4	33,3	5,99	1,37	146	107	5,99
D08	6,58	319	48,5	5,36	3,15	345	110	5,36
D09	0,000	7,52	-	5,20	0,75	63,2	84,5	5,20
D10	1,51	9,55	6,34	6,11	5,38	396	73,6	6,11
D11	4,39	6,46	1,47	7,18	4,05	74,9	18,5	7,18
D12	1,27	41,9	32,9	5,46	1,90	202	106	5,46

Sammelperiode 8-12 h: Referenz								
Proband	DEX				DOR			
	AUC _{t_{first}-t_{last}} [nmol/mL*h]	Aet _{t_{first}-t_{last}} t _{last} [nmol]	Clearance [mL/h]	Urin- pH	AUC _{t_{first}-t_{last}} [nmol/mL*h]	Aet _{t_{first}-t_{last}} t _{last} 8[nmol]	Clearance [mL/h]	Urin-pH
D01	1,31	0,462	0,352	7,15	4,16	70,7	17,0	7,15
D02	9,62	8,62	0,896	7,11	8,58	48,4	5,65	7,11
D03	0,000	0,000	-	6,65	0,93	50,4	54,0	6,65
D04	4,81	2,57	0,535	7,35	3,65	40,4	11,1	7,35
D05	2,28	15,1	6,63	5,94	1,65	31,6	19,1	5,94
D06	1,63	5,09	3,13	6,71	1,78	33,8	19,0	6,71
D07	1,36	2,25	1,65	7,01	1,33	20,9	15,7	7,01
D08	14,9	56,7	3,80	6,88	2,59	58,4	22,5	6,88
D09	0,000	0,000	-	6,22	0,573	46,9	81,8	6,22
D10	1,44	2,54	1,76	6,76	3,86	118	30,7	6,76
D11	3,25	9,54	2,94	6,53	2,98	59,4	20,0	6,53
D12	1,87	9,03	4,82	6,57	3,01	40,5	13,5	6,57

Fortsetzung Tabelle 237

Sammelperiode 8-12 h: Test								
Proband	DEX				DOR			
	AUC _{t_{first}-t_{last}} [nmol/mL*h]	Aet _{t_{first}-t_{last}} t _{last} [nmol]	Clearance [mL/h]	Urin- pH	AUC _{t_{first}-t_{last}} [nmol/mL*h]	Aet _{t_{first}-t_{last}} t _{last} 8[nmol]	Clearance [mL/h]	Urin-pH
D01	0,821	3,82	4,65	6,33	2,72	194	71,2	6,33
D02	7,72	56,0	7,25	6,29	5,04	185	36,7	6,29
D03	0,000	2,90	-	6,28	3,20	109	34,2	6,28
D04	9,16	5,85	0,639	7,43	5,08	34,1	6,71	7,43
D05	2,05	25,2	12,3	6,37	2,05	63,4	31,0	6,37
D06	2,71	21,7	8,01	6,77	2,57	185	71,8	6,77
D07	0,71	5,97	8,43	6,53	0,93	29,1	31,2	6,53
D08	6,01	139	23,1	5,90	2,21	162	73,4	5,90
D09	0,000	0,688	-	6,44	0,464	5,0	10,8	6,44
D10	1,22	7,25	5,94	6,52	3,44	179	51,9	6,52
D11	3,82	14,0	3,66	6,48	2,53	86,8	34,4	6,48
D12	1,07	139	130	5,64	1,58	738	468	5,64