



I Made Agus Gelgel Wirasuta (Autor)
**Untersuchung zur Metabolisierung und
Ausscheidung von Heroin im menschlichen Körper.
Ein Beitrag zur Verbesserung der
Opiatbefundinterpretation**



<https://cuvillier.de/de/shop/publications/2886>

Copyright:

Cuvillier Verlag, Inhaberin Annette Jentsch-Cuvillier, Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen,
Germany

Telefon: +49 (0)551 54724-0, E-Mail: info@cuvillier.de, Website: <https://cuvillier.de>

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
2.	Historischer Überblick der Entwicklung der Drogenproblematik in Indonesien und der Entdeckung des Morphins bis zum Heroin	3
2.1.	Die Entwicklung der Drogenproblematik in Indonesien	3
2.1.1.	Landesüberblick	3
2.1.2.	Die Entwicklung der Drogenproblematik vor den 90iger Jahren des 20. Jahrhunderts	4
2.1.3.	Die Entwicklung der Drogenproblematik ab ca. 1990	5
2.2.	Historischer Überblick: der Gebrauch natürlicher Opiate und die Entdeckung des Morphins bis zur Synthetisierung von Heroin	9
3.	Die Entwicklung der Drogenbefunde im Institut für Rechtsmedizin Göttingen im Zeitraum von Januar 1997 bis Dezember 2002.	15
3.1.	Einführung.	15
3.2.	Materialien und Methoden	15
3.2.1.	Fallmaterialien	15
3.2.2.	Methoden	15
3.3.	Ergebnisse	16
3.3.1.	Die Entwicklung der toxikologischen Untersuchungsergebnisse und die Konstellation der Befunde.	16
3.3.2.	Zusammenstellung der Opiatbefunde	19
3.4.	Diskussion	22
3.4.1.	Eine Auswertung der toxikologischen Untersuchungsergebnisse auf Betäubungsmittel und psychoaktive Medikamente.	22
3.4.2.	Zusammenstellung der Opiatbefunde	25
3.5.	Schlussfolgerung	27
4.	Möglichkeiten und Grenzen der rechnerischen Simulation der Pharmakokinetik des Heroins im menschlichen Körper	28

4.1.	Einführung in die Problematik	28
4.2.	Literaturübersicht	30
4.2.1.	Grundlagen der Pharmakokinetik.	30
4.2.1.1.	Pharmakokinetische Prozesse	30
4.2.1.2.	Kompartimentmodelle	31
4.2.1.3.	Kompartimentunabhängiges Modell	32
4.2.1.4.	Verteilungsvolumen als Funktion der Zeit	33
4.2.2.	Die Anwendung der Laplace-Transformation bei pharmakokinetischer Modellierung	34
4.2.3.	Metabolitenkinetik	36
4.2.3.1.	Analyse der Metabolitenkinetik durch das klassische Kompartimentmodell und das physiologische Modell	37
4.2.3.2.	Analyse der Metabolitenkinetik durch das kompartiment- unabhängige Modell	39
4.2.4.	Pharmakokinetik des Heroins und seiner Metabolite im menschlichen Körper.	40
4.2.4.1.	Pharmakokinetik des Heroins	40
4.2.4.2.	Pharmakokinetik des Morphins	41
4.2.4.3.	Pharmakokinetik der Morphinglucuronide	45
4.3.	Materialien und Methoden	46
4.3.1.	Materialien	46
4.3.2.	Methoden	46
4.3.2.1.	Erfassung der Einflussgrößen auf die Heroinaufnahme	47
4.3.2.2.	Erprobung des pharmakokinetischen Modells nach intravenöser Heroinaufnahme	47
4.3.2.2.1.	Ein-Kompartiment-Modell (mono-exponentielles Dispositionmodell)	49
4.3.2.2.2.	Zwei-Kompartiment-Modell (bi-exponentielles Dispositionmodell)	50
4.3.2.3.	Erfassung der Einflussgrößen auf die Verteilung des Morphins und der Morphinglucuronide	53

4.3.2.4.	Erfassung der Einflussgrößen auf die Elimination des Heroins und seiner Metabolite	55
4.4.	Ergebnisse	57
4.4.1.	Erfassung der Einflussgrößen auf die Aufnahme	57
4.4.2.	Erprobung des pharmakokinetischen Heroinmodells	57
4.4.2.1.	Simulation beim mono-exponentiellen Dispositionsmodell	58
4.4.2.2.	Simulation beim bi-exponentiellen Dispositionsmodell	58
4.4.3.	Erfassung der Einflussgrößen auf die Verteilung	63
4.4.3.1.	Das Verteilungsverhalten des Morphins	63
4.4.3.2.	Das Verteilungsverhalten des M6G	67
4.4.3.3.	Modell für das Verteilungsverhalten des Morphins und der Morphinglucuronide	68
4.4.3.4.	Simulation des Q_{MGM} bei Variierung des Blutstroms	72
4.4.4.	Erfassung der Einflussgrößen auf die Elimination	73
4.4.4.1.	Der Q_{MGM} bei Variierung der Eliminationsgeschwindigkeit des Heroins und des 6-MAM	73
4.4.4.2.	Simulation des Q_{MGM} bei Patienten mit Leberinsuffizienz	74
4.4.4.3.	Simulation des Q_{MGM} bei Patienten mit Niereninsuffizienz	75
4.5.	Diskussion	78
4.5.1.	Erprobung des pharmakokinetischen Heroinmodells	79
4.5.2.	Erfassung der Einflussgrößen auf die Verteilung	81
4.5.2.1.	Erfassung der Einflussgrößen auf die Verteilung des Morphins	82
4.5.2.2.	Erfassung der Einflussgrößen auf die Verteilung der Morphinglucuronide	86
4.5.3.	Erfassung der Einflussgrößen auf die Elimination	86
4.5.4.	Das Modell des Zusammenhangs zwischen der initialen Verteilungsrate und dem Blutstrom bei zwei Kompartimenten	90
4.5.5.	Verteilungsverhalten des Morphins und seiner Glucuronide	91
4.5.6.	Der zeitliche Verlauf des Q_{MGM} bei Variierung der Einflussgrößen auf die Pharmakokinetik der Opiate	95

4.5.6.1.	Dosis des Heroins	95
4.5.6.2.	Der Q_{MGM} bei Variierung der Eliminationsgeschwindigkeit des Heroins und des 6-MAM	95
4.5.6.3.	Der Q_{MGM} bei Variierung des Blutstroms	96
4.5.6.4.	Der Q_{MGM} bei Patienten mit Leberzirrhose	98
4.5.6.5.	Der Q_{MGM} bei Patienten mit Niereninsuffizienz	98
4.6.	Schlussfolgerung	99
5.	Rekonstruktion der intra-individuellen Pharmakokinetik des Morphins, Codeins und deren Glucuronide nach Strassenheroinkonsum. Die Bedeutung der Ergebnisse für die Interpretation der Opiatbefunde	101
5.1.	Einführung in die Problematik	101
5.2.	Literaturübersicht	102
5.2.1.	Strassenheroin	102
5.2.2.	Pharmakokinetik des Acetylcodeins und seiner Metabolite im menschlichen Körper	104
5.2.2.1.	Pharmakokinetik des Acetylcodeins	104
5.2.2.2.	Pharmakokinetik des Codeins und seiner Metabolite	105
5.2.3.	Die Glucuronidierung des Morphins und des Codeins	107
5.3.	Materialien und Methoden	110
5.3.1.	Auswertung der berechneten Quotienten (Q_{MGM} , Q_{CGCOD}) und des Differenzquotienten ($\Delta Q = Q_{MGM} - Q_{CGCOD}$) aus den vorliegenden Opiatbefunden nach Strassenheroinkonsum	110
5.3.2.	Rechnerische Simulation zur Abschätzung der Dispositionsparameter des Morphins, des Codeins und deren Glucuronide nach Strassenheroinkonsum bei einer Person	111
5.4.	Ergebnisse	112
5.4.1.	Die Quotienten (Q_{MGM} , Q_{CGCOD} , und $\Delta Q = Q_{MGM} - Q_{CGCOD}$) aus den ermittelten Opiatkonzentrationen nach Strassenheroinkonsum	112
5.4.2.	Der Konzentrationsquotient von Codein zu Morphin im Blut nach Strassenheroinkonsum	114

5.4.3.	Rechnerische Simulation zur Abschätzung der Dispositionsparameter des Morphins, des Codeins und deren Glucuronide nach Strassenheroinkonsum bei einer Person	115
5.4.3.1.	Simulation der Dispositionsparameter unter der Annahme, dass die Clearance der Glucuronide gleich ist ($CL_{M3G} = CL_{M6G} = CL_{C6G}$)	116
5.4.3.2.	Simulation der Dispositionsparameter unter der Annahme, dass CL_{M3G} niedriger als CL_{M6G} ist und CL_{C6G} gleich mit CL_{M6G} ist	119
5.4.3.3.	Simulation des Konzentrationsquoten des Codeins zu Morphin nach Strassenheroininjektion	120
5.5.	Diskussion	121
5.5.1.	Das Quotientenverhalten nach Strassenheroinkonsum	121
5.5.2.	Rechnerische Simulation zur Abschätzung der Dispositionsparameter des Morphins, des Codeins und deren Glucuronide nach Strassenheroinkonsum bei einer Person	122
5.5.3.	Der Konzentrationsquotient des Codeins zu Morphin im Blut nach Strassenheroinkonsum	125
5.5.4.	Die Bedeutung der Ergebnisse für die Opiatbefundinterpretation	126
5.6.	Schlussfolgerung	127
6.	Rechnerische Simulation der Opiatkonzentrationsprofile im menschlichen Körper zur Unterscheidung einer Codeinaufnahme von einem Strassenheroinkonsum	128
6.1.	Einführung in die Problematik	128
6.2.	Materialien und Methoden	129
6.2.1.	Fallmaterialien	129
6.2.2.	Rechnerische Simulation der Konzentrationsprofile des Morphins, des Codeins und deren Glucuronide sowohl nach intravenöser Gabe von Strassenheroin als auch nach oraler Codeingabe	129
6.3.	Ergebnisse	131
6.3.1.	Rechnerische Simulation der Opiatkonzentrationen	131
6.3.2.	Die Befundkonstellation nach Opiatkonsum.	134
6.4.	Diskussion	135

6.4.1.	Rechnerische Simulation der Opiatkonzentrationen	135
6.4.1.1.	Rechnerische Simulation der Opiatkonzentrationen nach intravenöser Strassenheroingabe	136
6.4.1.2.	Rechnerische Simulation der Opiatkonzentrationen nach oraler Codeingabe	137
6.4.2.	Unterscheidung eines Konsums von Strassenheroin und Codein . .	138
6.5.	Schlussfolgerung	142
7.	Die Bedeutung der systemischen Wirkung des Morphins auf die Harnblasenentleerung für die Interpretation der Opiatbefunde nach Heroinkonsum	143
7.1.	Einführung in die Problematik	143
7.2.	Literaturübersicht.	144
7.2.1.	Harnbildung in den Nieren	144
7.2.2.	Physiologie der Miktion	144
7.2.3.	Wirkungen des Morphins auf die Niere und auf die Harnblase	145
7.2.3.1.	Antidiuretische und diuretische Wirkung des Morphins	145
7.2.3.2.	Die Wirkung des Morphins auf die Harnblase	147
7.2.4.	Das pharmakokinetische Modell bezüglich der in den Urin ausgeschiedenen Stoffmenge	149
7.3.	Materialien und Methoden	150
7.3.1.	Fallmaterialien	150
7.3.2.	Rechnerische Simulation der Konzentrationsprofile der ausgeschiedenen Opiate nach einem Strassenheroinkonsum	150
7.3.3.	Der Zusammenhang zwischen der Urinmenge in der Harnblase und den Konzentrationsquotienten im Blut und im Urin bei vorliegenden Opiatbefunden nach Heroin- bzw. Morphinkonsum . .	151
7.4.	Ergebnisse	152
7.4.1.	Rechnerische Simulation der ausgeschiedenen Opiatmenge im Urin nach intravenöser Strassenheroingabe.	152
7.4.1.1.	Simulation nach einmaliger Heroininjektion	152

7.4.1.2.	Simulation nach wiederholter Heroinjektion	154
7.4.2.	Der Zusammenhang zwischen der Urinmenge in der Harnblase und den Konzentrationsquotienten im Blut und im Urin bei Todesfällen nach Heroin- bzw. Morphinkonsum	156
7.5.	Diskussion	159
7.5.1.	Unkumulativ und kumulativ ausgeschiedene Opiatmenge im Urin . .	159
7.5.2.	Wiederholte Heroingabe	162
7.5.3.	Die Bedeutung der Urinmenge in der Harnblase bei Todesfällen nach Heroinvergiftungen für die Abschätzung der Überlebenszeit . .	164
7.6.	Schlussfolgerung	167
8.	Zusammenfassung	168
9.	Summary	171
10.	Anhang	174
10.1.	Definitionen und Erläuterungen der verwendeten Parameter und Begriffe	174
10.2.	Das Modell des Zusammenhangs zwischen der initialen Verteilungsrate und dem Blutstrom bei zwei Kompartimenten	177
10.3.	Das pharmakokinetische Metabolitenkinetikmodell der Opiate	180
10.3.1.	Metabolitenkinetikmodell des Heroins und seiner Metabolite nach intravenöser Heroingabe	180
10.3.2.	Das pharmakokinetische Modell nach intravenöser Strassenheroingabe	182
10.3.3.	Das pharmakokinetische Modell nach oraler Gabe von Codein	183
10.3.4.	Berechnung des Bruchteils der Muttersubstanz, der zu primärem Metabolit umgewandelt wird	185
10.4.	Die Umrechnung der Konzentration von Morphinglucuroniden und Codein-6-glucuronid	186
11.	Literaturverzeichnis	189
12.	Lebenslauf	206