

Elisabeth Böhnke  
Dr. med.

## **Untersuchung zum enterohepatischen Kreislauf des THC-Metaboliten THCCOOH im Menschen**

Geboren am 17.07.1982 in Karlsruhe  
Staatsexamen am 08.05.2009 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Klinische Pharmakologie  
Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. G. Mikus

Bei Untersuchungen zur Elimination von THC werden eine hohe Gewebeverteilung von THC bzw. ein enterohepatischer Kreislauf für die relativ lange Eliminationshalbwertszeit des THC-Hauptmetaboliten THCCOOH verantwortlich gemacht. Aktuelle Daten zur Pharmakokinetik von THCCOOH nach i.v.-Gabe von THCCOOH zeigen, dass die Ausscheidung über die Galle und den Darm bei der Elimination von THCCOOH eine weitaus größere Rolle zu spielen scheinen als die Ausscheidung über die Nieren.

Nach Kenntnis der Verteilung des THCCOOH (Verteilungsvolumen THCCOOH:  $139.5 \pm 55.2$  L) und seinem Verteilungskoeffizienten (Koeffizient für das Verteilungsvolumen:  $1.8 \pm 0.7$  L/kg KG) wurde untersucht, ob ein enterohepatischer Kreislauf für THCCOOH besteht, wie groß sein Ausmaß ist und ob durch den Einsatz von Aktivkohle die Elimination des THCCOOH beschleunigt werden kann.

In einer randomisierten, offenen cross-over-Studie mit 3-wöchiger wash-out-Phase, wurden den 8 männlichen, drogenfreien Probanden 5 mg THCCOOH intravenös über 10 Minuten verabreicht, jeweils mit und ohne Zugabe von Aktivkohle (6 mal 5 g oral am Tag der Infusion). Serum, Urin und Faeces wurden bis zu 168 Stunden nach der Infusion gesammelt. Im Serum und Urin wurden die Konzentrationen von THCCOOH und THCCOO-Glucuronid mittels GC/MS bestimmt. Die Berechnung der pharmakokinetischen Daten erfolgte mit der Software WinNonlin 5.2, dafür wurde ein nicht-kompartimentelles Modell gewählt. Die Einnahme von Aktivkohle erhöhte die systemische Clearance von THCCOOH signifikant um 32.33 % ( $4.3$  L/h (Kontrolle) versus  $5.7$  L/h (Aktivkohle). Im Durchschnitt konnten sowohl für die Eliminationshalbwertszeit als auch für die AUC signifikante Veränderungen festgestellt werden (Verkürzung der HWZ um 25.71 % und Verringerung der AUC um 24 % jeweils nach Aktivkohleeinnahme). Das ermittelte Verteilungsvolumen für THCCOOH von 128 L in der Kontrollgruppe war mit 111 L in der Aktivkohlegruppe unverändert.

Die Bildungsrate von THCCOO-Glucuronid aus THCCOOH war bei den beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich und betrug  $9.47 \pm 6.06$  mL/min in der Kontrollgruppe und  $9.75 \pm 5.29$  mL/min in der Aktivkohlegruppe. Die Aktivkohle-Einnahme hatte keinen relevanten Einfluss auf die Konjugation der Carbonsäure. Auch die Eliminationshalbwertszeit des Glucuronides blieb von der Aktivkohle-Gabe im Wesentlichen unbeeinträchtigt ( $23.20 \pm 6.69$  h (Kontrolle) und  $23.17 \pm 8.76$  h (Aktivkohle)).

Die renale Elimination erfolgte vor allem über die Ausscheidung konjugierter Carbonsäuren. Nach 168 h konnten wir im Durchschnitt ca. 12 % des Glucuronides in der Kontrollgruppe und 9.4 % in der Aktivkohlegruppe detektieren. Dies lässt vermuten, dass ein Teil der Carbonsäure durch die Aktivkohlegabe dem systemischen Kreislauf entzogen wurde und somit auch für die renale Elimination nicht zur Verfügung stand.

Die erhaltenen Ergebnisse der beiden Gruppen lassen annehmen, dass für die Carbonsäure ein enterohepatischer Kreislauf besteht. Für das THCCOO-Glucuronid konnten keine eindeutigen Hinweise auf einen bestehenden enterohepatischen Kreislauf gefunden werden. Wir

vermuten, dass entweder das Glucuronid nicht ausreichend gut an die vorhandene Aktivkohle gebunden hat, dass für das Glucuronid kein enterohepatischer Kreislauf besteht oder dass die Situation viel komplexer ist und durch einen derartigen Studienaufbau nicht erfasst werden konnte.

Die renale Ausscheidung des THCCOOH verliert damit noch weiter an Bedeutung, die biliäre Ausscheidung und das Ausmaß des enterohepatischen Kreislaufs tragen maßgeblich zur langen Eliminationshalbwertszeit bei.