

Anke Christine Gebhardt

Dr. med.

Hemmung von Cytochrom P 450 2E1 durch Clomethiazol beim Menschen

Geboren am 06. 07. 1970 in Sinsheim

Reifeprüfung am 11. 05. 1990 in Heidelberg

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1991 bis SS 1997

Physikum am 22. 03. 1993 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg, New York

Staatsexamen am 11. 04. 1997 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. H. K. Seitz

CLM ist ein Medikament, das aufgrund seiner sedierenden, antikonvulsiven Wirkung hauptsächlich bei der Behandlung von Alkoholentgiftungen eingesetzt wird. Da kürzlich in der Rattenleber eine Inhibition des alkohol-metabolisierenden CYP2E1 durch CLM beschrieben wurde, wurde in der vorliegenden Arbeit der in vivo und in vitro Effekt dieses Medikamentes auf das CYP2E1 des Menschen untersucht.

Die Aktivität des CYP2E1 wurde mittels CHZ-Test bestimmt. Der Quotient von 6-OH-CHZ/CHZ spiegelt hinreichend spezifisch und verlässlich die CYP2E1 Aktivität in vivo wieder. Die Aktivität dieses Enzymsystems wurde in 10 Kontrollen und 24 alkoholkranken Patienten, die sich zwecks einer Entgiftung in stationärer Behandlung befanden, bestimmt. Die Patienten erhielten im Rahmen des Alkoholentzuges entweder CLM (anfänglich 1.3 - 2.3 g/d) oder Dikaliumclorazepat (zunächst 100 - 300 mg/d) als Sedativum.

Die CYP2E1 Aktivität war in den mit Dikaliumclorazepat behandelten Patienten signifikant erhöht (1.16 ± 0.40 versus 0.27 ± 0.03 , $P < .05$). Im Gegensatz dazu wurde die Hydroxylierung des CHZ durch eine Behandlung mit CLM fast vollständig unterbunden

(0.046 ± 0.03 , $P < .001$). Nach 7-14 tägiger Alkoholkarenz ging die CYP2E1 Aktivität der mit Clorazepat behandelten Patienten auf Werte vergleichbar mit denen der Kontrollen zurück (0.31 ± 0.05). Die Aktivitäten der mit CLM behandelten Patienten hingegen blieben auf niedrigem Niveau (0.049 ± 0.01), obwohl die CLM Dosen im Laufe der Behandlung kontinuierlich reduziert wurden.

Außerdem wurden die Auswirkungen des CLM auf das CYP2E1 noch in vitro an menschlichen Lebermikrosomen untersucht. Dixon plot Analysen zeigten eine nicht kompetitive Inhibition ($K_i = 12 \mu\text{mol}$).

Pharmakokinetische Untersuchungen anhand der Kontrollpersonen haben ergeben, daß die CLM vermittelte Inhibition des Enzyms auch dann noch andauerte, wenn bereits kein CLM mehr im Blut nachweisbar war.

Diese Daten zeigen, daß CLM ein effizienter Inhibitor des CHZ Stoffwechsels und damit auch der CYP2E1 Aktivität des Menschen ist.

Da die Induktion des CYP2E1 durch chronischen Alkoholabusus über die Bildung freier Radikale negative Effekte auf die Leber hat, könnten die Patienten von einer Entgiftung mit CLM profitieren.