

Pharmakokinetik, Pharmakodynamik

2. September 2013

1 Einleitung

Einleitung

- Klassisches Dosieren: Input basiert = „Wieviel braucht ein Patient mit diesem Gewicht, Grösse, Alter? (Ist das die richtige Frage?)“
- Klassisches Dosieren: Bolus und Infusionsrate \Rightarrow Erwartung: Konstante Wirkung.
- In Anästhesiologie: Situatives dosieren = Entsprechend der benötigten Wirkung.
- In Anästhesiologie: „steuern“ der Wirkung

2 Grundlagen

Pharmakokinetik, Pharmakodynamik

- Pharmakokinetik beschreibt was der Körper mit dem Medikament macht.
- Pharmakodynamik beschreibt was das Medikament mit dem Körper macht

Begriffe

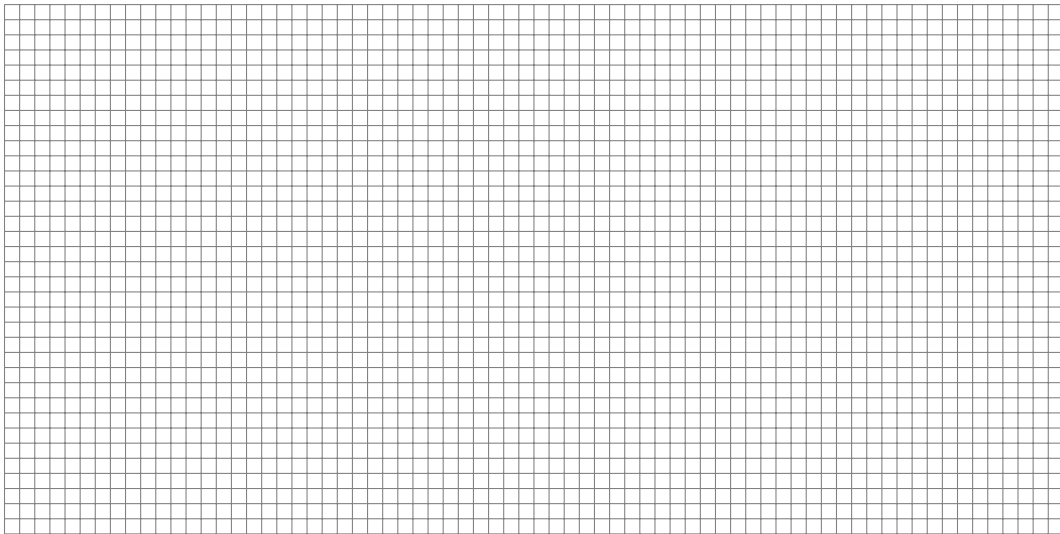
- Bolus (Menge, „Dosis“)
Dosis bezieht sich auf die Menge (Gewicht) der wirksamen Substanz. Achtung die injizierbaren Medikamente sind in einer Flüssigkeit gelöst.
- Konzentration: Menge pro Volumen
Konzentration des Medikamentes im Blut, am Wirkort. Direkte Beziehung zwischen der Konzentration am Wirkort und der Wirkung.
- Infusionsrate (Infusionsgeschwindigkeit)
Menge pro Zeit. Die Zeit ist auch bei Bolusgaben zu berücksichtigen. Je häufiger die Bolusgabe repetiert wird desto höher wird die erreichte Konzentration sein. Auch bei repetitiven Bolusgaben wird eine „Steady State“ Konzentration erreicht.

3 Wirkung

Was sollten wir am „Infusionsgerät“ einstellen?

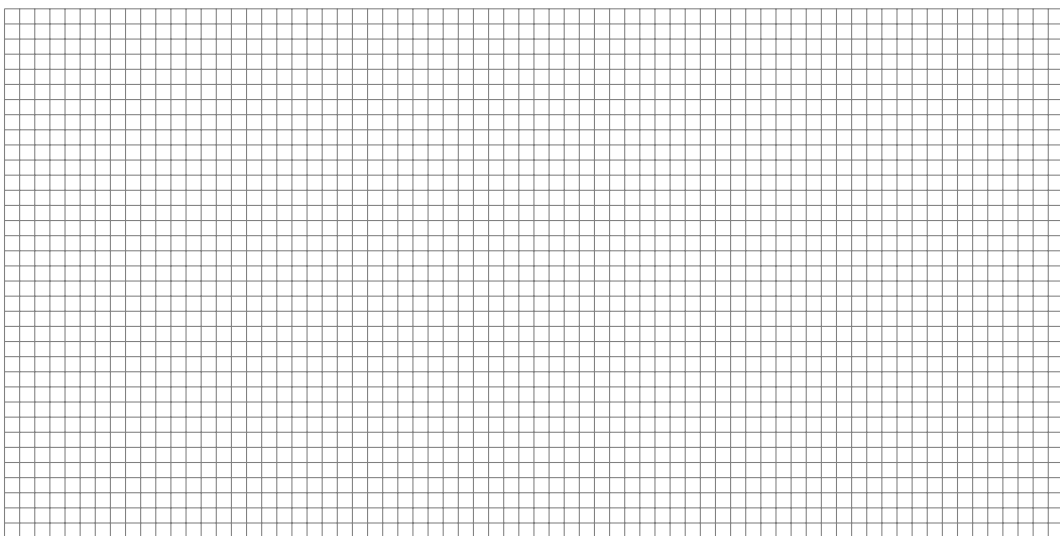
- Erwartung: Einstellung „korreliert“ mit Wirkung.
- Wie sieht das bei einem Bolus aus?
- Wie sieht das bei einer konstanten Infusion aus.

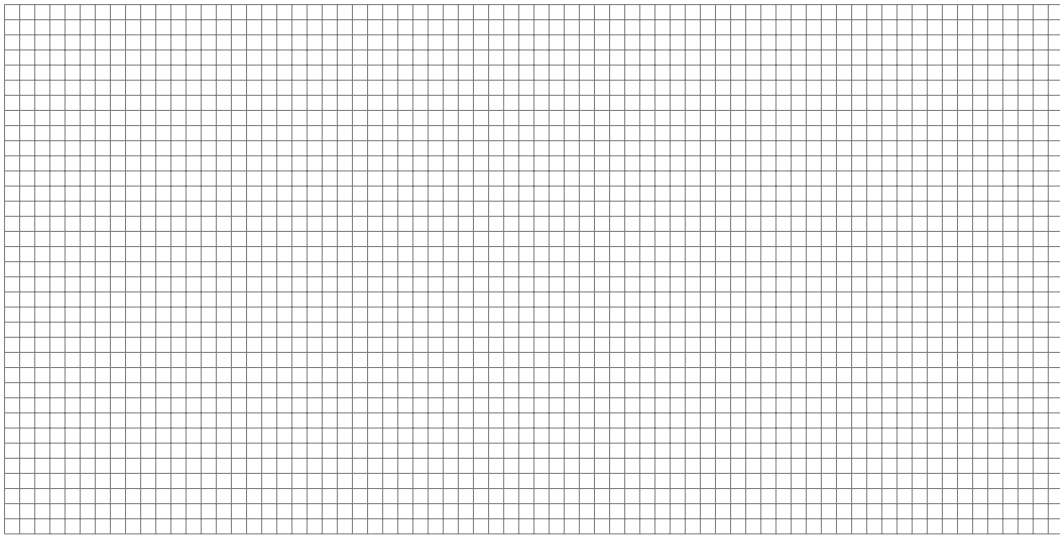
Konzentration am Wirkort \Rightarrow Wirkung



4 Input

Bolus: Konstante „Menge“



Konstante Infusion: Konstante „Rate“

Die Annahme, dass ein konstante Zufuhr zu einer konstanten Konzentration führt ist nur unter speziellen Bedingungen richtig. Die Zufuhr muss im Zusammenhang mit der Elimination betrachtet werden (siehe Elimination!) Da die Elimination(srate) proportional zur Konzentration ist, steigt die Konzentration bei konstanter Zufuhr initial an.

Wie lange steigt die Konzentration an?

5 Elimination

Elimination bedeutet im pharmakokinetischen Sinne „Abfall“ der Konzentration. Es gibt verschiedene Begriffe mit denen Elimination beschrieben wird: Halbwertszeit, Clearance, Eliminationsrate. Keiner dieser Begriffe beschreibt alleine genügend ob die Konzentration in einer gegebenen Situation schnell oder langsam abfällt.

Elimination, Grundsätzliches

- Eliminationsrate = Menge die pro Zeit eliminiert wird
- Eliminationsrate abhängig von der Konzentration

Dies gilt für (alle) Anästhetika. Im Rahmen von klinisch „sinnvollen“ Konzentrationen ist die Kapazität der Eliminationsprozesse nicht ausgeschöpft. Deshalb wird mehr eliminiert, wenn die Konzentration höher ist. Man spricht in diesem Falle von *linearer* Kinetik. Es gibt auch *nicht lineare* Kinetik! Beispiel, Konsequenz die Geschwindigkeit des Konzentrationsabfalls?

- Achtung: Die *Zufuhr*rate ist mit einer konstanten Infusions konstant!

Clearance: Volumen pro Zeit

- Beschreibt Volumen das pro Zeit „gereinigt“ wird.
- Proportionalitätskonstante: Eliminationsrate in Beziehung zu Konzentration.
- Wenn Konzentration hoch: Eliminationsrate hoch
- Wie hoch kann die Eliminationsrate maximal werden?

6 Input und Elimination

Steady State Konzentration

- Abhängig von Infusionsrate und ?
- Warum geben wir Katecholamine nicht mit TCI?
- Propofol wird mit 6 mg/kg/h einem 70 Kilo Patienten infundiert.
- Was müssen sie wissen damit sie berechnen können wie hoch die Konzentration ist?

Verteilungsvolumen

- Summe der Volumina
- Auch Proportionalitätskonstante! (Menge von Medikament im Körper und Konzentration)

Um die Eliminationsgeschwindigkeit zu beurteilen müssen *Verteilungsvolumen* und die *Clearance* zusammen betrachtet werden. Der initiale Konzentrationsabfall ist aber eine Folge der Umverteilung des Medikamentes (aus dem Blut) und die Grösse des Verteilungsvolumens spielt eine dabei eine Rolle.

7 Elimination, Halbwertszeit

7.1 Elimination, Context sensitive Halbwertszeit

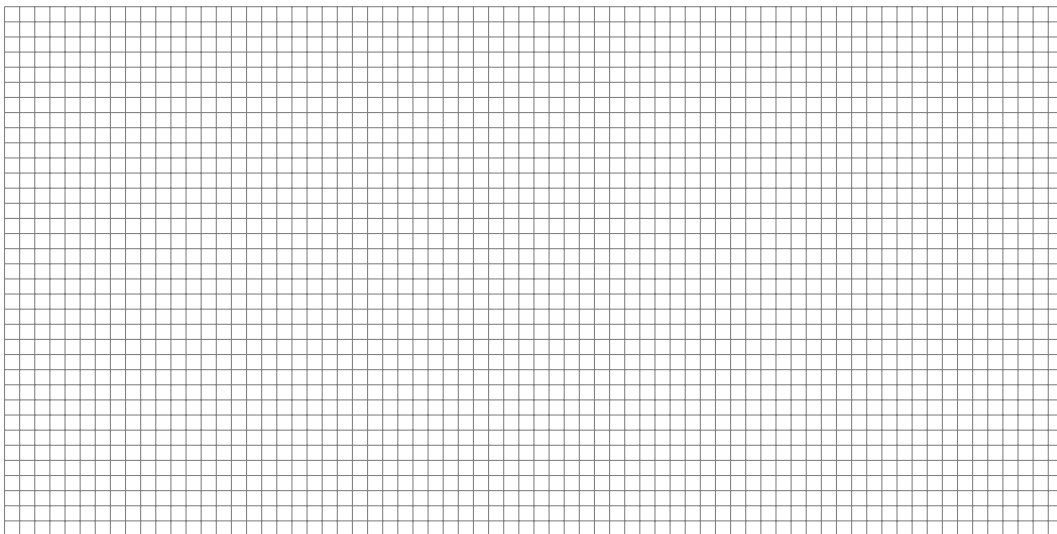
Mit der *Halbwertszeit* ($t_{\frac{1}{2}}$) wird die Geschwindigkeit von (biologischen) Prozessen beschrieben. Beim radiokativen Zerfall ist die Aktivität nach einer $t_{\frac{1}{2}}$ halbiert. Nach zwei $t_{\frac{1}{2}}$ beträgt die Aktivität noch die Hälfte der Hälfte d.h. ein Viertel.

Diese Überlegungen lassen sich nicht direkt auf den Konzentrationsabfall von Medikamenten übertragen. Die einzelnen Umverteilungsprozesse können ebenfalls mit $t_{\frac{1}{2}}$ beschrieben werden doch ist die Bedeutung nicht dieselbe wie beim radiokativen Zerfall. Deshalb soll die *Elimination* etwas allgemeiner betrachtet werden.

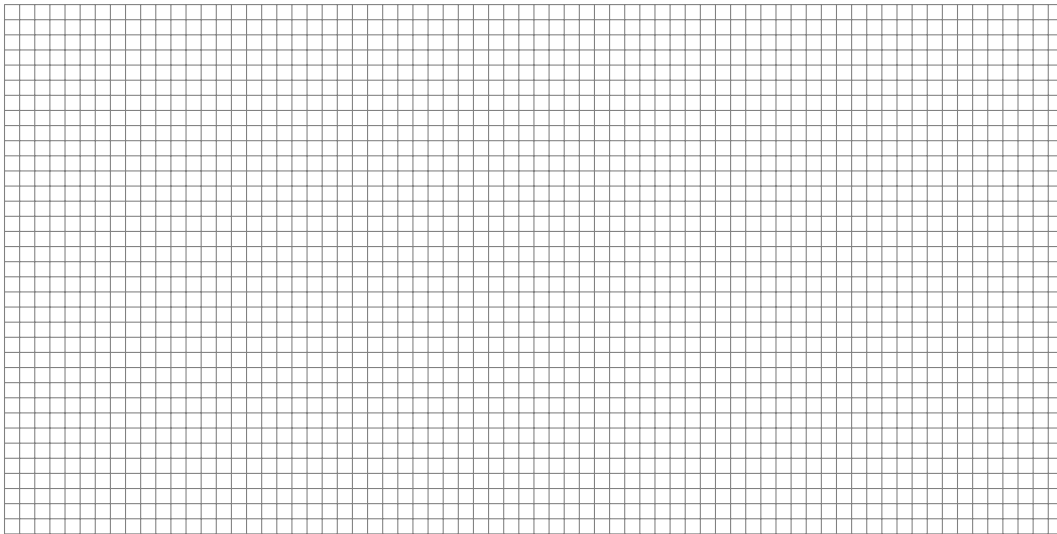
Elimination

- Elimination aus Körper oder Elimination aus Blut?
- Konzentrationsabfall: Umverteilung und Metabolisierung
- Es kann aktive Metaboliten geben
- Fettlösliche Medikamente werden in Leber zu inaktiven, wasserlöslichen Metaboliten umgewandelt
- Ausscheidung der wasserlöslichen Substanzen durch Niere
- Pharmakokinetik **quantifiziert** die Geschwindigkeit der Elimination

Halbwertszeit



Halbwertszeit: Mehrkompartiment Modelle



Halbwertszeit bei Mehrkompartiment Kinetik

- Gleichzeitig verschieden schnelle Umverteilung
 - Schnelle Umverteilung in Muskel (gut durchblutete Gewebe)
 - Langsamere Umverteilung in Fettgewebe
 - Elimination (Leber, Niere)
- Die Prozesse haben *eigene* Halbwertszeit

Die Bedeutung dieser Halbwertszeiten in Bezug auf den Konzentrationsabfall ändert sich mit der Dauer der Medikamentenzufuhr. Wenn nach mehreren Bolusdosen die peripheren Kompartimente „aufgefüllt“ sind, ist der initiale Konzentrationsabfall kleiner als nach der ersten Dosis.

Halbwertszeit ist von Dauer der Infusion abhängig! (Kontext sensitive Halbwertszeit)

- Dauer der Infusion ist der „Kontext“
- Je länger die Infusion dauert, desto mehr Medikament ist im Körper umverteilt, umso länger dauert die Elimination.
- Die aktuell gültige Halbwertszeit kann berechnet werden (Mit PK Modell)

Praktisch bedeutet dies, dass je länger eine Anästhesie dauert, desto früher (vor Ende der OP) muss die Medikamentenzufuhr (Propofol) gestoppt werden, damit die Patientin rechtzeitig erwacht.

8 Pharmakodynamik

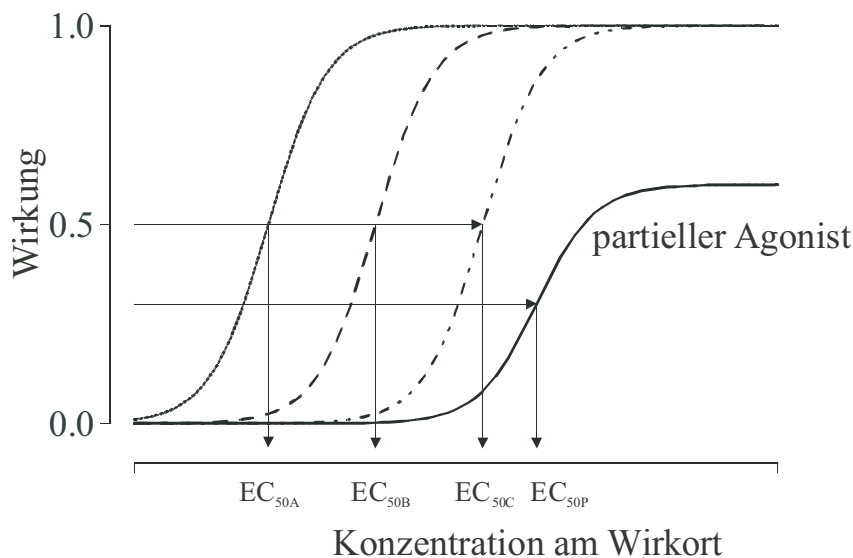
Pharmakodynamik beschreibt die Beziehung zwischen der (Wirkort-) Konzentration und der Wirkung. Agonist bindet sich und entfaltet eine Wirkung. Der Antagonist bindet sich an den Rezeptor und bewirkt nichts. Falls eine gewisse (partielle) Wirkung entfaltet wird spricht man von einem partiellen Agonisten. Die Potenz beschreibt wie wirksam das Medikament im Verhältnis zur Konzentration (Menge) ist. Die Konzentration mit der 50% der maximalen Wirkung erreicht wird (EC_{50}) ist ein Mass für die Potenz. Die Potenz eines Medikamentes ist nicht sehr wichtig, solange das Medikament mengenmässig vernünftig zugeführt werden kann.

Pharmakodynamik - Begriffe

- Agonist, Antagonist, part. Antagonist, inverser Agonist
- Potenz
- (max.) Wirksamkeit (Efficacy)
- Steigung

Die Steigung der Konzentrations - Wirkungsbeziehung muss ebenfalls beachtet werden. Wenn die Steigung flach ist, braucht es einen grösseren Konzentrationsabfall für einen bestimmten Wirkungsabfall.

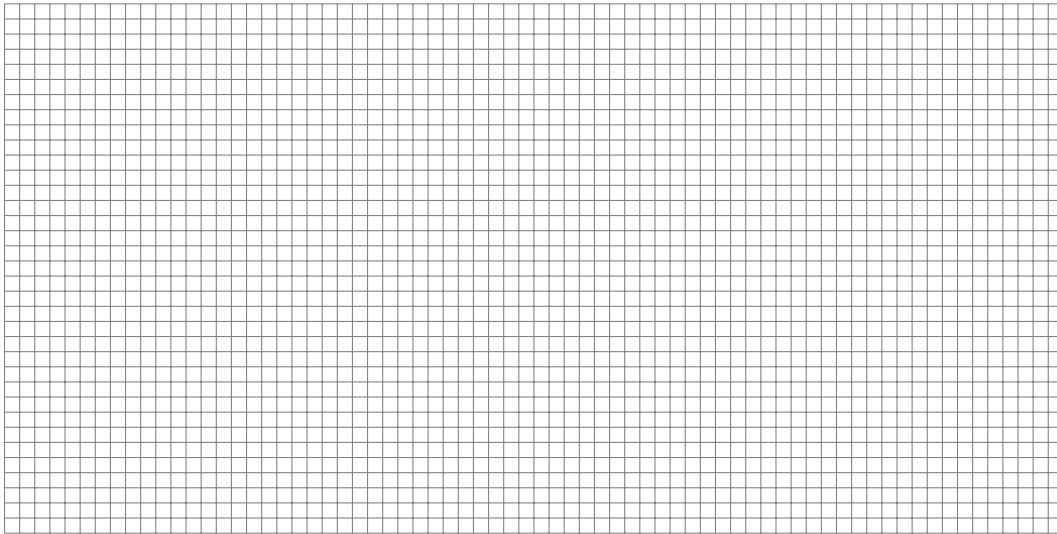
Potenz, Wirksamkeit (Efficacy)



8.1 PD und Elimination

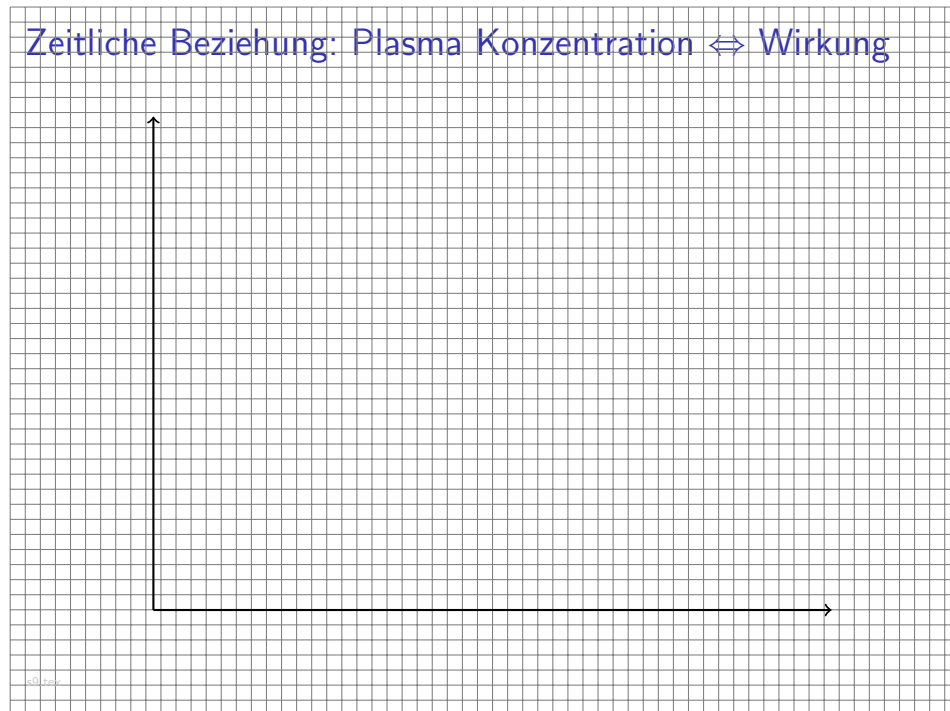
8.2 Elimination, Relevanter Konzentrationsabfall

Klinisch relevanter Konzentrationsabfall



Um abzuschätzen, wie lange es nach abstellen der Medikamentenzufuhr geht, bis die Wirkung „weg ist“ muss man wissen, wieviel die Konzentration absinken muss. Es gibt keinen Grund anzunehmen, dass für die verschiedenen Wirkungen der Anästhetika, ein Abfall der Konzentration auf die Hälfte ($t_{\frac{1}{2}}$!) klinisch relevant ist. Für volatile Anästhetika braucht es Reduktion der Konzentration um ca. 70 - 80 % damit ein Patient erwacht. (adäquate Anästhesie bis Erwachen). Eine ähnliche Größenordnung ist auch für Propofol beschrieben.

9 Wirkortkonzentration



Konzentration am Wirkort

- Wirkort Konzentration hat direkte Beziehung zu Wirkung
- Im „Steady State“ sind Konzentration im Blut und Wirkort Konzentration gleich.
- Die Wirkortkonzentration steigt und fällt entsprechend dem Konzentrationsgradienten. (= Unterschied der Konzentrationen)

Bei der Beschreibung der Pharmakokinetik wurde auf die Konzentration des Medikamentes im Blut resp. Plasma Bezug genommen. Die Anästhetika entfalten ihre Wirkung aber nicht im direkt im Blut in einem anderen Kompartiment z.B. im Gehirn. Es braucht aber Zeit bis das Medikament vom Blut in dieses Kompartiment aufgenommen ist. Es gibt also ein weiteres Kompartiment, den Wirkort, das wir in unsere Überlegungen einbeziehen müssen.

Input, Konzentration, Wirkung

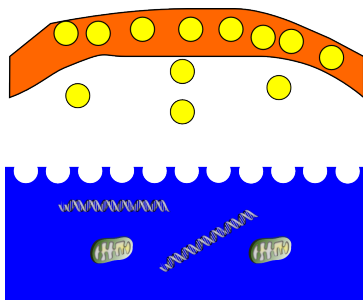


Abbildung 1: Es braucht Zeit bis sich die Wirkung, die mit einer bestimmten Plasmakonzentration korreliert sich etabliert hat. Initial hohe Konzentration im Blut, das Medikament hat den Rezeptor noch nicht erreicht

Wirkverlust \Leftarrow Konzentration

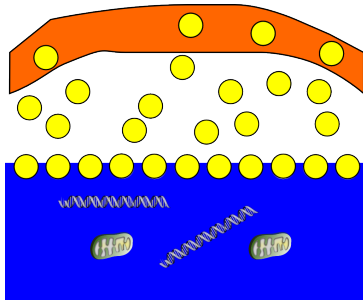
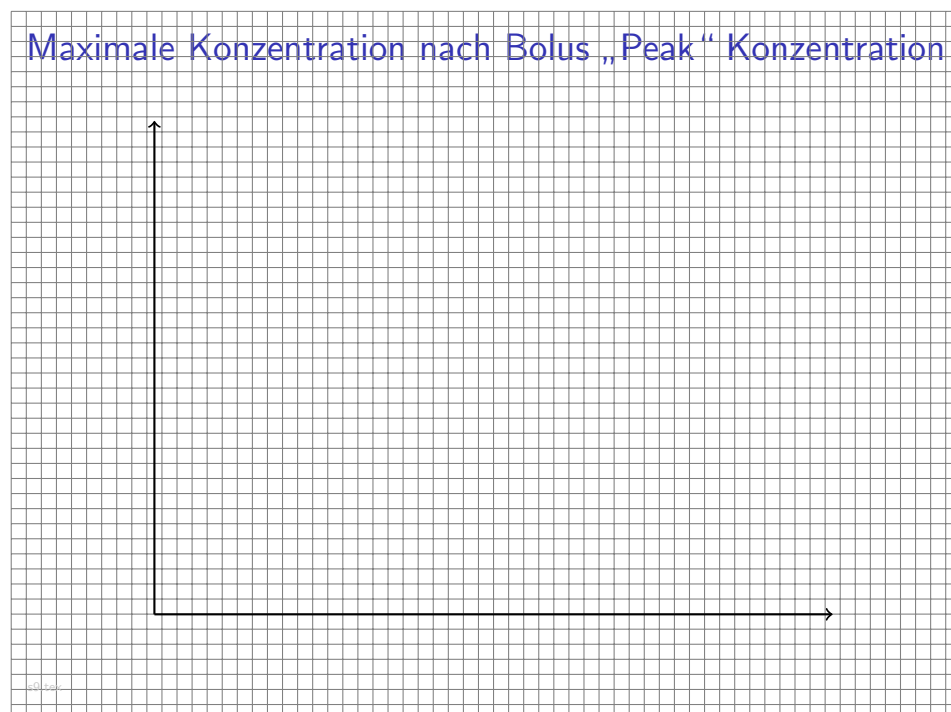


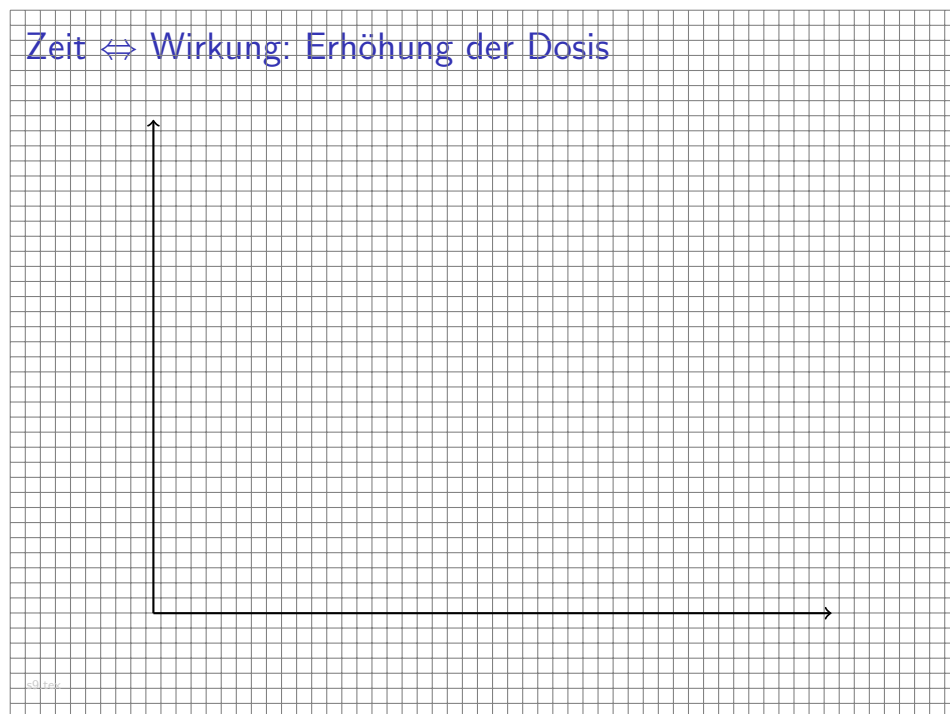
Abbildung 2: Die Konzentration im Blut sinkt. Dadurch entsteht ein umgekehrter Konzentrationsgradient.

9.1 t_{peak}

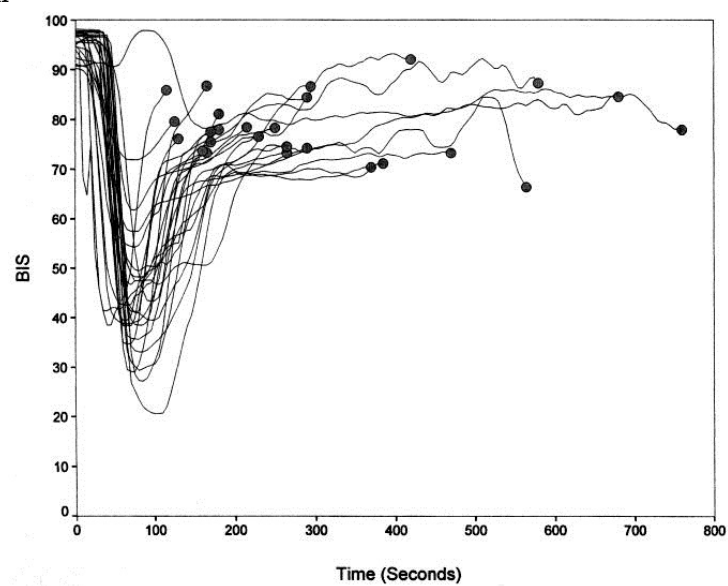


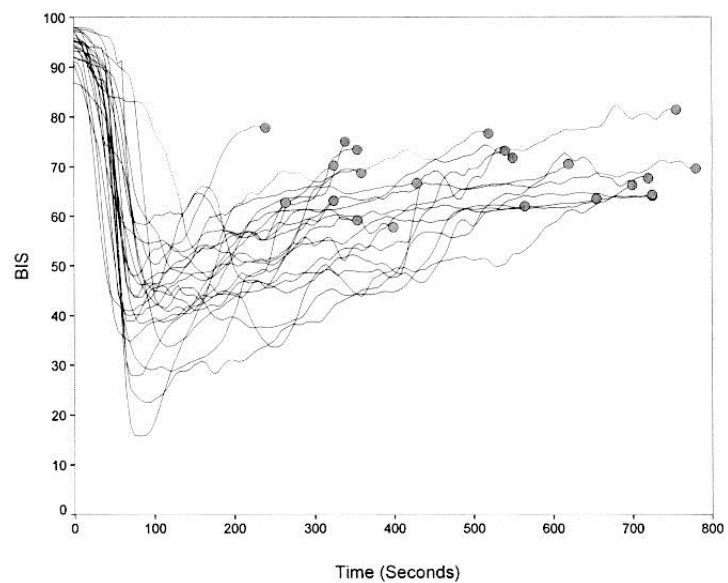
Nachdem Verabreichen eines Bolus eines Anästhetikums fällt die initial hohe Konzentration im Blut ab und die Konzentration am Wirkort steigt auf Grund des Konzentrationsgradienten an. Wenn die Konzentration am Wirkort und die Konzentration im Blut gleich sind, ist die Konzentration am Wirkort maximal. Die Zeit bis diese maximale Konzentration erreicht wird ist unabhängig von der Grösse des Bolus gleich!

Warum verabreichen wir eine höhere Dosis des Nicht-Depolarisierenden Muskelrelaxans bei einer Notfallintubation?

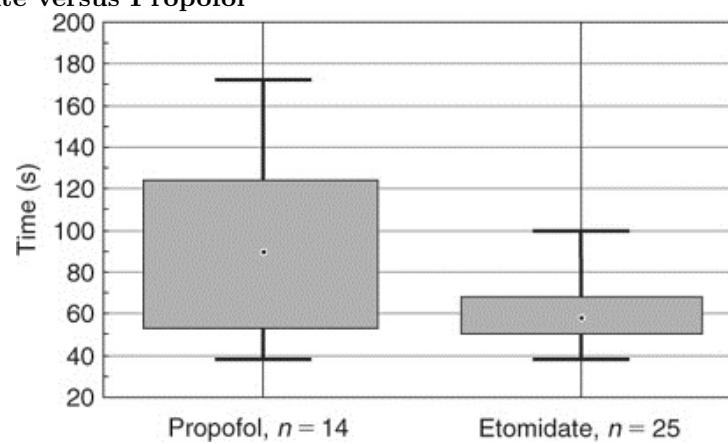


T peak, Pentothal



T peak, Propofol

Obwohl Propofol eine „schnellere“ Kinetik hat, dauert es nach einer äquipotenten potenten Dosis länger bis ein Patient aufwacht als nach Thiopental

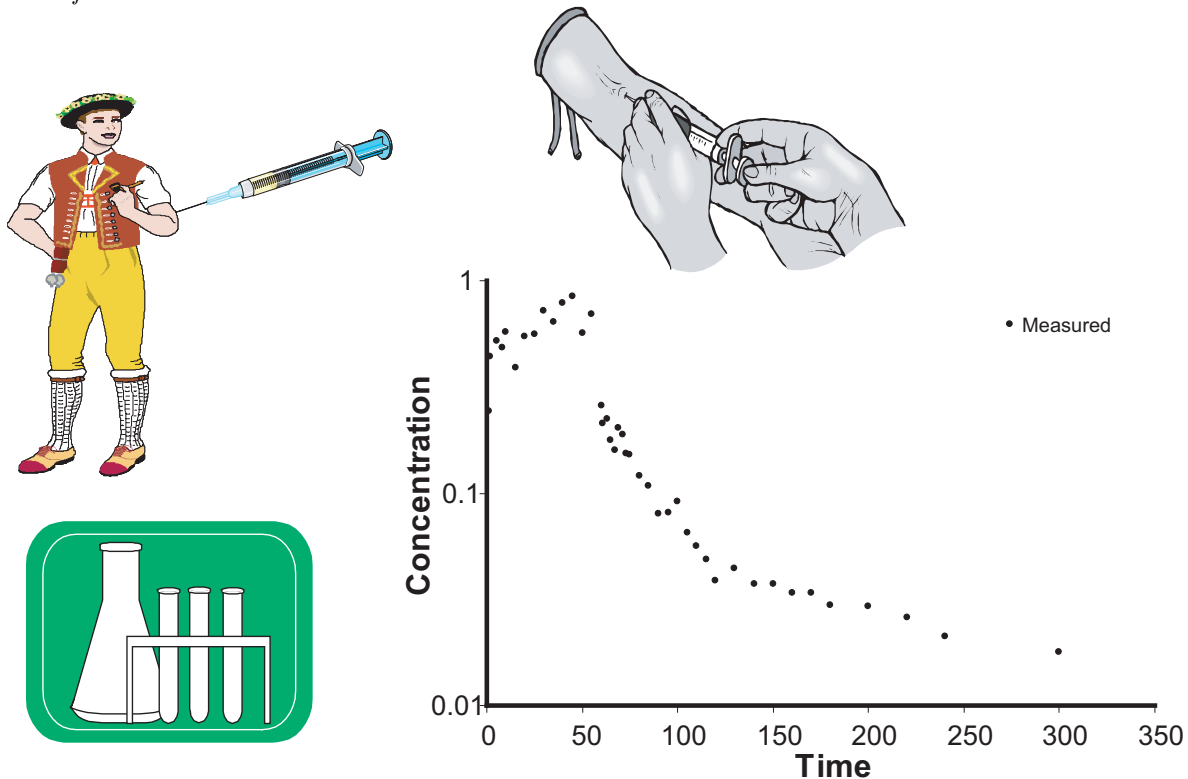
T peak, Etomidate versus Propofol

Mit Etomidate wird der maximale Effekt nach einer Bolus Dosis schneller erreicht als nach Gabe von Propofol.

10 Pharmakokinetische Modelle

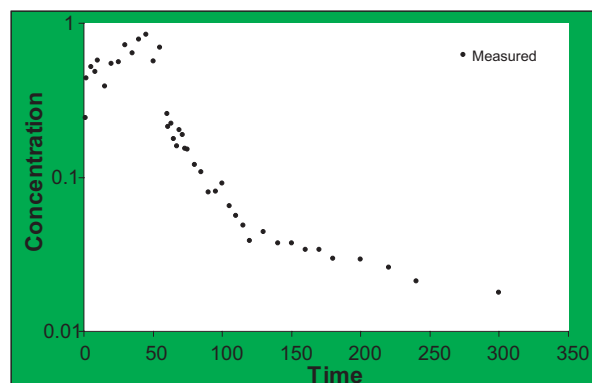
Kompartiment Modelle: Abstraktion

Ablauf einer PK Studie:



Herleitung von PK Modellen basiert auf:

- Bekanntem Input (z.B. meist eine konstante Infusion) und gemessenen Konzentrationen
- Nichtlinearer Regression zu Bestimmung der Modellparameter: $V_1, V_2, V_3, Cl_1, Cl_2, Cl_3$



Individualisieren!

- Es müssen viele „verschiedene“ Patientengruppen untersucht werden. (m/f, dick/dünn, alt/jung)
- Die Unterschiede zwischen den einzelnen untersuchten Patienten müssen gesucht werden
- Für jeden zukünftigen Patienten können dann mit dem Modell die passenden Parameter berechnet werden. (siehe Eingabe in TCI)

11 Verwendung der Modelle: TCI

Verwendung der Modelle

- Dosierungsempfehlungen ausarbeiten.
- Extrapolieren - Interpolieren
- Simulieren
- In Computer einbauen: Computer kontrollierte Infusion (Target Controlled Infusion)

12 i.v. Hypnotika

Propofol

- Di-isopropylphenol
- Angenehmer Schlaf - „angenehme Träume“
- antiemetische Wirkung (wenn für Unterhalt der Anästhesie gebraucht.)
- antipruritisches
- Vasodilatation - Ausgeprägter Blutdruckabfall (bei alten und hypovolämen Patienten)
- Propofol - Infusionssyndrom (Azidose!)
- In Fett Emulsion gelöst.
- Verschiedene Galeniken! (Na-EDTA, Bisulfit)

Thiopental

- Gute antikonvulsive Eigenschaft
- reduziert Hirn-Metabolismus
- Kurze Wirkung nach einer Einzeldosis
- Langsame terminale Elimination
- Für kontinuierliche Gabe nicht geeignet
- Gefahr bei intraarterieller Injektion
- Kontraindiziert bei Porphyrie

Etomidate

- Sehr gute hämodynamische Stabilität
- Kann schon nach einer Dosis zu einer NN-Insuffizienz führen. (Hämodynamik!)
- Durch Gabe von Steroiden behandelbar
- Kann bei Einleitung zu Myoklonus führen
- Wenig Atemdepression
- Umstritten bei kritisch Kranken (insbesondere Sepsis) wenn NN Suppression

Midazolam

- Langsamer Wirkeintritt
- Hämodynamisch stabil
- Kann mit Flumazenil antagonisiert werden

Ketamin

- Erhöht Sympathikotonus und setzt Katecholamine aus Neben Niere frei
- Bewirkt Bronchodilatation
- Wirkt analgetisch
- Halluzinationen und (Alb)Träume relativ häufig (Benzodiazepine, Propofol)
- Kann auch intramuskulär gegeben werden

13 i.v. Opiate

Fentanyl

- μ Agonist
- t_{peak} ca. 3.5 min.
- terminale Halbwertszeit: $> 7h$

Remifentanyl

- μ Agonist
- Direkte vasodilatierende Wirkung
- Wird durch Esterasen metabolisiert (nicht spezifische)
- Schneller Wirkeintritt: ($t_{peak} < 2min.$)
- Kinetisch in „separate Liga“ - Sehr schnelle Elimination!

Alfentanil

- Schneller Wirkeintritt: ($t_{peak} < 1min.$)
- Bis 1 h Zufuhr, Elimination ähnlich Fentanyl
- Lange Infusionsdauer: CSDT ca. 50 min
- Könnte mehr eingesetzt werden!

Pethidin

- Hat strukturelle Ähnlichkeit mit Atropin. (Macht keine Miose)
- Metabolit Nor-Pethidine ist toxisch (Krämpfe)
- Bei Shivering.

14 Praxis der TIVA

Themen aus den ersten 4 Stunden.

- Bei älteren Patienten müssen sie den Input der Medikamente anpassen, warum?
- Zeichnen sie den Verlauf der Konzentration von Propofol bei konstanter Infusion.
- Erklären sie den Verlauf der Kurve aufgrund von Begriffen wie Clearance resp. Eliminationsrate.
- Was ist „Kontext sensitive Halbwertszeit“?
- Wie kann es ein, dass ein grösserer Bolus den „Wirkeintritt“ nicht aber die Zeit zur maximalen Wirkung beeinflusst?

14.1 i.v. Applikation: TIVA / TCI

Material -

- i.v. Set Codan für 2 Medikamente
- Rückschlagventile
- Dreiwegehahn
- Dünne Infusionsverlängerungen.

Grundsätze -

- Totraum immer so klein wie möglich halten! (Totraum: von Spitze der Venenkanüle bis Verbindung mit Leitung für Medikament.)
- Zufuhr immer gegen das Zurücklaufen sichern (Rückschlagventile!)
- Wenn zentrale Leitung vorhanden, alle kontinuierlichen Medikamente via ZVK verabreichen

Venöser Zugang -

In der Regel peripherer Zugang (16 G). Leitungen von Abteilung nur in Ausnahmefällen weiter benutzen. Leitung muss sicher laufen und während Betrieb eingesehen werden können.

Vorbereiten TCI Pumpe (Base Primea)

1. In zwei 50ml Spritzen Propofol 1 %, Remifentanyl $40 \frac{\mu g}{ml}$ (50 ml)
2. Infusionsset anschliessen. Verbindungen auf Dichtigkeit und festen Sitz überprüfen.
3. Ganzes Set luftfrei machen.
4. Propofol Spritze in die unterste Spritzenpumpe einspannen (Sitz der Spritze überprüfen)
5. Remifentanyl Spritze in die zweitunterste Spritzenpumpe einspannen. (Sitz der Spritze überprüfen)

Vorgehen TCI Pumpe (Base Primea)

1. Stromkabel (inkl. Erdung) einstecken und Basis Station einschalten
2. Eingeben der Patienten Daten. (Absolutes Gewicht); wenn BMI bei adipösen Männern > 42 und Frauen > 35 , Grösse so "korrigieren" dass BMI < 42 resp. < 35
3. Wählen des Modells (Meist Propofol/Remifentanyl)
4. Bestätigen Propofol, überprüfen der eingegebenen Patientendaten und unterstes Modul wählen. An Spritzenpumpe Spritzengrösse und Medikamente überprüfen und bestätigen.
5. Dito für Remifentanyl (Noch einmal Patientenangaben lesen und überprüfen!)

Anschliessen und Starten der TCI

1. Anschliessen der Medikamentenleitung. Überprüfen ob Rückschlagventil Rückfluss der Medikamente verhindert. Öffnen des Dreiwege-Hahn
2. Blickkontrolle: Dreiwege-Hahn proximal bei Spritzenpumpe (Propofol und Remifentanyl) - in korrekter Position!
3. Übereinstimmung von Angaben auf Basisstation mit eingespannten Spritzen (Propofol in unterer Spritzenpumpe und auf dem Display unten!)
4. Wählen einer Zielkonzentration und starten.
5. Korrekte Funktion überprüfen.

Spritzenwechsel

1. Vorbereitete Spritze luftfrei machen.
2. An Spritzenpumpe "stop" drücken und Alarm unterdrücken.
3. Arm der Pumpe vollständig zurückschieben
4. Leere Spritze entnehmen, neue Spritze vorsichtig anschliessen (festen Sitz der Leitung, sowie Dichtigkeit überprüfen), Klappe an Spritzenpumpe schliessen und den Arm mit Spritzenstempel in Kontakt bringen - auf korrekte Position achten (muss einrasten).
5. An Spritzenpumpe Medikament überprüfen und bestätigen.
6. An Basisstation "start" drücken.

Anästhesie Ende -

Totraum der Leitung nach stoppen der TCI (vor Extubation/Entfernen der LMA) mit > 10 ml Infusion spülen! (Cave: > 50 mic Remifentanyl in Totraum!)

14.2 i.v. Anästhesie mit TCI**Indikation**

- grundsätzlich immer möglich
- bei hohem Risiko für PONV
- bei maligner Hyperthermie
- um Umgebungscontamination mit Volatilen zu verhindern
- bei Neuromonitoring mit evozierten Potentialen
- wenn nichthypnotische Eigenschaften von Propofol erwünscht sind

Kontraindikationen

- Absolut: Allergie gegen Propofol oder Remifentanyl
- Relativ: Hypovolämie, Kreislaufinstabilität, Venenpunktionsstelle nicht einsehbar

Vorbereitung

- Propofol 1% und Remifentanyl 40 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (2 mg / 50 ml); TIVA-Infusionsset mit Rückschlagventilen verwenden.
- wenn Verlängerung nötig > immer dünne (50 cm) Verlängerung verwenden.
- Es braucht zusätzliche Rückschlagventile für die Infusion!

Venöser Zugang

- gute periphere Vene (optimal 16 G Venflon) oder via ZVK
- die Venflon-Punktionsstelle muss immer sichtbar sein, zumindest jederzeit sichtbar gemacht werden können
- wenn ZVK vorhanden > Zufuhr über ZVK
- die Medikamente immer ganz vorne zuführen - Totraum so klein als möglich halten. (Position des Rückschlagventils immer ganz patientennahe, und unmittelbar distal der Dreiweghähne - wichtig wenn die Leitung der Trägerlösung verlängert werden muss.)

Prinzip der Anästhesieführung

- mit Propofol sicherstellen, dass der Patient schläft.
- mit Remifentanyl (und Fentanyl) die schmerzbedingte Kreislaufreaktion behandeln
- Hohe Opiat-Konzentrationen reduzieren die Wahrscheinlichkeit von motorischen Reaktionen auf Stimuli. (auch bei tiefen Konzentrationen von Propofol)
- Gegen Ende der Anästhesie wird unter Berücksichtigung der 70% Konzentrationsabfall -Zeit (bezieht sich auf durchschnittliche intraoperative Konzentration.) Propofol rechtzeitig abgestellt. Gleichzeitig wird die Remifentanyl Konzentration kontinuierlich erhöht (verhindern mot. Reaktionen)

Dosierung / Zielkonzentrationen Propofol

- grundsätzlich die Wirkung eintitrieren > sehr vorsichtig bei älteren Patienten
- Bei Patienten > 65 Jahre (biologisch) mit 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ Wirkortkonzentration (C_e) beginnen. Warten bis C_e erreicht > erst dann Konzentration erhöhen
- Junge Patienten brauchen für Einlage der LM oft relativ hohe Konzentrationen von Propofol (6–8 $\mu\text{g}/\text{ml}$)
- Intraoperative Propofolgabe gemäss BIS (40–60) oder klinischen Zeichen der Wachheit (in erster Linie Reaktion auf Ansprechen)

Dosierung / Zielkonzentrationen, Remifentanyl- Fentanyl

- vor Einleitung 200 μg Fentanyl (alte Patienten, kurze Eingriffe: Dosis reduzieren)
- für kurze Eingriffe < 1–2 h kein zusätzliches Fentanyl vor Schnitt
- für Eingriff > 1–2 h in der Regel 100 - 200 μg Fentanyl zusätzlich vor Schnitt.
- bei langen Operationen zu Beginn Kreislaufreaktionen (Hypertension, Tachykardie) mit Fentanyl behandeln (bei bariatrischen Eingriffen 1–2 mg während ersten 45 min möglich)
- KEIN Fentanyl mehr 1–2 h vor Ende der Operation! - grundsätzlich Fentanyl nur zu Beginn Intraoperativ abnehmende Fentanyl-Wirkung mit Remifentanyl
- kompensieren (Intraoperativ bis ca. 4–6 ng /ml); Gegen Ende der Operation v.a. wenn Propofol gestoppt ist, Zielkonzentration bis > 10 ng/ml. Stoppen der Infusion, wenn Haut geschlossen.

Vorsichtsmassnahmen am Anästhesie Ende

Je nach Infusionsgeschwindigkeit der Trägerlösung kann der gesamte Totraum am Ende der Anästhesie mit Remifentanyl gefüllt sein (u.U. > 50 ml). Könnte nach Extubation zu Apnoe führen! Deshalb: Nach **Stoppen der TCI – Leitung mit > 10 ml Infusion spülen!**

Technisches

- Infusionsleitung: Totraum, Kompressionsvolumen
- Beschriften der Spritzen
- Rückschlagventile am richtigen Ort.
- Infusion im Blickfeld!
- Vene mit Venflon im Blickfeld!
- Nach Beenden der Infusion (Medikament im Totraum beachten - leeren!)
- Druckalarm verstehen!
- Höhenunterschied der Pumpe - hydrostatischer Druck.

15 Repetition

Begriffe die sie nun begriffen haben!

- Clearance und $t_{\frac{1}{2}}$: Davon gibt es mehrere für unsere Medikamente.
- Steady State Konzentration (Beziehung zu Infusionsrate)
- Wirkortkonzentration - Verlauf nach einer Bolus Injektion
- Pharmakodynamik (Beziehung zwischen der Wirkort Konzentration und Wirkung)
- Kontext sensitive $t_{\frac{1}{2}}$ (und die klinisch wichtige relevante Zeit)