

PHARMAKOKINETIK VON LINEZOLID IN DER BIOPHASE BEI GESUNDEN PROBANDEN UND INTENSIVPATIENTEN

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades des
Doktors der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)

eingereicht im Fachbereich Biologie, Chemie, Pharmazie
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

CORNELIA BÜRGER
geboren in Zwickau

Juni, 2006

1. Gutachter:

Prof. Dr. Hans-Hubert Borchert

2. Gutachter:

Prof. Dr. Charlotte Kloft

Disputation am:

11. August 2006

**INHALTS- UND
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS**

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	2
1.1	Infektionen durch grampositive Bakterien	2
1.2	SIRS, Sepsis, septischer Schock	3
1.3	Linezolid	5
1.3.1	Physikochemische Eigenschaften	5
1.3.2	Pharmakokinetische Eigenschaften	5
1.3.3	Pharmakodynamische Eigenschaften	6
1.3.4	Klinische Anwendung	9
1.4	Konzentrationsmessung in der Biophase als Grundlage der Dosisindividualisierung	10
1.5	Verteilung von Arzneistoffen	13
1.5.1	Verteilungsmechanismen	13
1.5.2	Verteilung von Arzneistoffen bei Intensivpatienten	14
1.6	Zielsetzung	16
2	MATERIAL, METHODEN UND KLINISCHE STUDIE	18
2.1	Bioanalytik, Ultrafiltration und Mikrodialyse	18
2.1.1	Material	18
2.1.2	Geräte	19
2.1.3	Quantifizierung von Linezolid	20
2.1.3.1	Messprinzip und Geräteaufbau	20
2.1.3.2	Probenaufarbeitung	20
2.1.3.3	Validierung	22
2.1.4	Proteinbindung von Linezolid	28
2.1.4.1	Adsorption an die Ultrafiltrationseinheit <i>in vitro</i>	28
2.1.4.2	Einfluss der Inkubationszeit auf die ungebundene Fraktion <i>in vitro</i>	28
2.1.4.3	Einfluss der Konzentration auf die ungebundene Fraktion <i>in vitro</i>	29
2.1.4.4	Einfluss des Antikoagulans im Blutentnahmeröhrchen auf die ungebundene Fraktion <i>in vivo</i>	29
2.1.5	<i>In-vitro</i> -Mikrodialyse mit Linezolid	29
2.1.5.1	Methoden zur Kalibrierung von Mikrodialysesonden	30
2.1.5.2	Einfluss der Flussrate auf die relative Wiederfindung	32
2.1.5.3	Einfluss der Konzentration auf die relative Wiederfindung	32
2.1.5.4	Sondenkalibrierung im Steady State	33

2.2	Klinisch-pharmazeutische Untersuchungen zur Pharmakokinetik von Linezolid	34
2.2.1	Klinische Studie	34
2.2.1.1	Studiendesign und -populationen	35
2.2.1.2	Probengewinnung und -lagerung	38
2.2.1.3	Klinische Dokumentation	39
2.2.2	Individuelle pharmakokinetische Datenanalyse	40
2.2.2.1	Grafische und statistische Analyse des Datensatzes	40
2.2.2.2	Nichtkompartimentelle pharmakokinetische Auswertung	40
2.2.2.3	Kompartimentelle pharmakokinetische Auswertung	42
2.2.2.4	Berechnung pharmakodynamischer Indizes	49
2.3	Statistische Verfahren und Beurteilung	50
2.3.1	Deskriptive Statistik	50
2.3.2	Explorative Statistik	51
3	ERGEBNISSE	54
3.1	Quantifizierung von Linezolid	54
3.1.1	Festphasenextraktionsmethode	54
3.1.2	Chromatografische Bedingungen	54
3.1.3	Validierung der quantitativen Bestimmung von Linezolid in Plasma und Mikrodialysat	54
3.1.3.1	Selektivität	54
3.1.3.2	Stabilität	56
3.1.3.3	Wiederfindung	57
3.1.3.4	Richtigkeit und Präzision	58
3.1.3.5	Kalibrierfunktion	60
3.1.3.6	Qualitätssicherung während der Messung	61
3.2	Proteinbindung von Linezolid	63
3.2.1	Adsorption an die Ultrafiltrationseinheit	63
3.2.2	Einfluss der Inkubationszeit auf die ungebundene Fraktion <i>in vitro</i>	63
3.2.3	Einfluss der Konzentration auf die ungebundene Fraktion <i>in vitro</i>	63
3.2.4	Einfluss des Antikoagulans im Blutentnahmeröhrchen auf die ungebundene Fraktion <i>in vivo</i>	64
3.3	<i>In-vitro</i>-Mikrodialyse mit Linezolid	65
3.3.1	Einfluss der Flussrate auf die relative Wiederfindung	65
3.3.2	Einfluss der Konzentration auf die relative Wiederfindung	66

3.3.3	Sondenkalibrierung im Steady State	67
3.4	Klinisch-pharmazeutische Untersuchungen zur Pharmakokinetik von Linezolid	68
3.4.1	Studienpopulationen	68
3.4.2	Proteinbindung von Linezolid <i>in vivo</i>	72
3.4.3	<i>In-vivo</i> -Mikrodialyse	73
3.4.3.1	Relative Wiederfindung bei Probanden	73
3.4.3.2	Relative Wiederfindung bei Patienten	74
3.4.4	Pharmakokinetik von Linezolid bei gesunden Probanden	75
3.4.4.1	Grafische und statistische Analyse des Datensatzes	75
3.4.4.2	Nichtkompartimentelle pharmakokinetische Auswertung	78
3.4.4.3	Kompartimentelle pharmakokinetische Auswertung in Ultrafiltrat	79
3.4.4.4	Kompartimentelle pharmakokinetische Auswertung in Ultrafiltrat und Mikrodialysat	92
3.4.5	Pharmakokinetik von Linezolid bei Intensivpatienten	96
3.4.5.1	Grafische und statistische Analyse des Datensatzes	96
3.4.5.2	Nichtkompartimentelle pharmakokinetische Auswertung	98
3.4.5.3	Kompartimentelle pharmakokinetische Auswertung in Ultrafiltrat	100
3.4.5.4	Kompartimentelle pharmakokinetische Auswertung in Ultrafiltrat und Mikrodialysat	105
3.4.6	Vergleich der Pharmakokinetik von Probanden und Intensivpatienten	110
3.4.6.1	Konzentrationen in Ultrafiltrat und Interstitium	110
3.4.6.2	Kompartimentelle Auswertung in Ultrafiltrat	111
3.4.7	Pharmakodynamische Indizes	112
4	DISKUSSION	115
4.1	Quantifizierung von Linezolid	115
4.2	Plasmaproteinbindung von Linezolid	117
4.3	<i>In-vitro</i>- und <i>In-vivo</i>-Mikrodialyse von Linezolid	120
4.4	Pharmakokinetik von Linezolid	123
4.4.1	Pharmakokinetik von Linezolid bei gesunden Probanden	123
4.4.2	Pharmakokinetik von Linezolid bei Intensivpatienten	130
4.4.3	Pharmakodynamische Indizes	135
4.5	Perspektiven in der Dosisindividualisierung von Antibiotika	136
5	ZUSAMMENFASSUNG	140

6	SUMMARY	143
7	LITERATURVERZEICHNIS	146
8	ANHANG	157

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

α	Exponent in pharmakokinetischen Modellgleichungen
ACN	Acetonitril
AE	Unerwünschtes Ereignis (<i>adverse event</i>)
AIC	Akaike-Informationskriterium
ALAT	Alanin-Aminotransferase
APCH	APACHE II-Score
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
AUC	Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (<i>area under the curve</i>)
β	Exponent in pharmakokinetischen Modellgleichungen
BMI	Body-Mass-Index
C	Konzentration
C_{calc}	Berechnete Konzentration
C_i	Messkonzentration zum Zeitpunkt t_i
\hat{C}_i	Modellabhängig berechnete Konzentration zum Zeitpunkt t_i
C_{max}	Maximalkonzentration
C_{min}	Minimalkonzentration
C_{nom}	Nominalkonzentration
C_{tot}	Totale Linezolidkonzentration
C_{UF}	Linezolidkonzentration in Ultrafiltrat
CL	Clearance
CLCR	Kreatininclearance
CL _i	Clearance aus dem i-ten Kompartiment
CL _{tot}	Gesamtclearance
CLD	Interkompartimentelle Clearance
CLDi	Interkompartimentelle Clearance in das i-te Kompartiment
CV	Variationskoeffizient (<i>coefficient of variation</i>)
F	Bioverfügbarkeit
$f\text{AUC}_{0-24}$	Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve der ungebundenen Konzentrationen
$f\text{AUC}/\text{MIC}$	Quotient aus $f\text{AUC}_{0-24}$ und MIC_{90}
FT	Gewebepenetrationsfaktor (<i>factor of tissue penetration</i>)
$fT_{> \text{MIC}}$	Prozentualer Zeitanteil mit ungebundenen Konzentrationen oberhalb von MIC_{90} (bezogen auf 24 h)
f_u	Ungebundene Fraktion (<i>fraction unbound</i>)

GGT	γ -Glutamyltransferase
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatografie (<i>High performance liquid chromatography</i>)
i.m.	Intramuskulär
ISF	Interstitialflüssigkeit
<i>iv</i>	Intravenös
k_a	Absorptionsgeschwindigkeitskonstante
k_{ij}	Transportgeschwindigkeitskonstante vom i-ten ins j-te Kompartiment
LDH	Lactatdehydrogenase
LEUC	Leukozyten
MD	Mehrfachdosierung
MIC ₉₀	Minimale Hemmkonzentration (<i>minimal inhibitory concentration</i>)
mRNA	Messenger-Ribonukleinsäure
MRSA	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
n	Anzahl
<i>po</i>	Peroral
RE	Relativer Fehler (<i>relative error</i>)
rRNA	Ribosomale Ribonukleinsäure
RR	Relative Wiederfindung (<i>relative recovery</i>)
RSD	Relative Standardabweichung (<i>relative standard deviation</i>)
s	Standardabweichung
s^2	Varianz
SAE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (<i>serious adverse event</i>)
s.c.	Subkutan
SCr	Serumkreatinin
SD	Einmaldosis (<i>single dose</i>)
SIRS	Generalisierte systemische Entzündungsantwort (<i>systemic inflammatory response syndrome</i>)
$t_{1/2}$	Halbwertszeit
t_{lag}	Verzögerungszeit
t_{max}	Zeitpunkt des Auftretens der Maximalkonzentration
THRO	Thrombozyten
t_R	Retentionszeit
tRNA	Transfer-Ribonukleinsäure
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung

UF	Ultrafiltrat
UV	Ultraviolett
V_i	Verteilungsvolumen des i-ten Kompartiments
VRE	Vancomycin-resistente <i>Enterokokken</i>
V_{ss}	Verteilungsvolumen im Steady State
WSS	Summe der gewichteten Abweichungsquadrate
\tilde{x}	Median
\bar{x}	arithmetischer Mittelwert
\bar{x}_{geo}	geometrischer Mittelwert

Als Dezimaltrennzeichen wird ein Punkt verwendet.

ZUSAMMENFASSUNG

5 ZUSAMMENFASSUNG

Linezolid ist der erste Vertreter einer neuen Klasse von Antibiotika, den Oxazolidinonen, und zeigt eine gute Wirksamkeit gegen grampositive Bakterien. Die Substanz wird in der Praxis bei Intensivpatienten zur Therapie schwerer Infektionen z.B. durch Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus*-Stämme oder Vancomycin-resistente *Enterokokken* eingesetzt. Zahlreiche Untersuchungen haben gezeigt, dass dieses Patientenkollektiv aufgrund der komplexen pathophysiologischen Situation und umfangreicher Arzneimitteltherapie oft eine hohe inter- und intraindividuelle Variabilität der Pharmakokinetik (PK) und Pharmakodynamik (PD) von Arzneistoffen aufweist. Davon sind z.B. auch Antibiotika, insbesondere ihre Verteilung in den Interstitialraum von Geweben, betroffen. Da die meisten Bakterien im menschlichen Organismus extrazellulär vorkommen, stellt das Interstitium den eigentlichen Wirkort, die Biophase von Antibiotika dar. Werden dort nur ineffektive Arzneistoffkonzentrationen erreicht, steigt das Risiko des Therapieversagens und der Resistenzbildung.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die PK von ungebundenem Linezolid in Plasma und in der Biophase von gesunden Probanden im Vergleich zu Intensivpatienten nach Einmal- und Mehrfachdosierung zu charakterisieren.

Dazu wurde zunächst eine neue bioanalytische HPLC-Methode zur Quantifizierung von Linezolid in den biologischen Matrices Plasma, Mikrodialysat und Ultrafiltrat entwickelt und nach internationalen Richtlinien validiert. Die Methode zeichnet sich durch die Verwendung minimaler Probenvolumina und eine schnelle und einfache Probenaufarbeitung aus.

Für die direkte Bestimmung der ungebundenen, und damit pharmakodynamisch aktiven Linezolidkonzentrationen in der Interstitialflüssigkeit (ISF) des subkutanen Fettgewebes (s.c.) und des Skelettmuskels (i.m.) wurde die Mikrodialyse-Methode eingesetzt. Sie erlaubt eine kontinuierliche und für den Patienten wenig belastende Probensammlung. Die *In-vitro*-Mikrodialyseuntersuchungen mit Linezolid ergaben neben der Flussratenabhängigkeit die Konzentrationsunabhängigkeit der relativen Wiederfindung (*relative recovery*, RR) über einen großen Konzentrationsbereich. Auf der Basis der Ergebnisse *in vitro* wurden für die nachfolgende Klinische Studie die optimale Flussrate und die Länge des Probensammelintervalls festgelegt und die Retrodialyse-Methode als geeignetes Kalibrierverfahren für Mikrodialysesonden *in vivo* ausgewählt.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde eine Klinische Studie geplant und durchgeführt, in der erstmalig Linezolidkonzentrationen in der Biophase bei gesunden

Probanden und Patienten mit Sepsis oder septischem Schock unter Verwendung der Mikrodialyse-Methode gemessen wurden. Anhand der differierenden Konzentrations-Zeitprofile in Plasma und in den untersuchten Interstitialräumen ließ sich ableiten, dass die ungebundenen Plasmakonzentrationen bei Intensivpatienten die tatsächliche Höhe der ISF-Konzentrationen im subkutanen Fettgewebe und im Skelettmuskel nicht wiedergeben.

Um die Datenanalyse mit ungebundenen Linezolidkonzentrationen durchführen zu können, wurde die individuelle Proteinbindung von Linezolid *in vivo* bestimmt. Dabei zeigte sich bei Probanden und Intensivpatienten der Studie dieser Arbeit mit ~ 90 % und ~ 87 % im Vergleich zu den bisher publizierten Werten eine höhere ungebundene Fraktion. Die Ursache dieser Differenz wurde noch nicht abschließend geklärt.

Im Anschluss an die nichtkompartimentelle pharmakokinetische Datenauswertung zur Bestimmung individueller Gewebepenetrationsfaktoren wurde eine Datenanalyse der ungebundenen Linezolidkonzentrationen in Plasma auf der Basis von Kompartiment-Modellen durchgeführt. Die PK-Parameter V_{ss}/F und CL/F wurden nach Mehrfachdosierung für Probanden im Mittel mit 52 L und 5.6 L/h sowie für Intensivpatienten mit 63 L und 9.2 L/h abgeschätzt. Sie stimmten jeweils gut mit den Ergebnissen anderer Untersuchungen überein. Durch die gemeinsame Analyse der ungebundenen Plasmakonzentrationen nach *iv*-Infusion und *po*-Applikation in einem kombinierten PK-Modell wurde für jeden Probanden die individuelle Bioverfügbarkeit berechnet. Sie lag erwartungsgemäß hoch bei 99 %, jedoch zeigte ein Proband einen Wert von nur ~ 60 %. Der Vergleich der abgeschätzten PK-Parameter beider Studienkollektive dieser Arbeit ergab für Patienten in Plasma nach Mehrfachdosierung eine signifikant geringere Arzneistoffexposition, gemessen als Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve. Die Ursache dafür liegt vermutlich in der schnelleren Elimination der Substanz durch eine höhere oxidative Metabolisierung bei Intensivpatienten. Darüber hinaus zeigten Probanden nach Mehrfachdosierung eine signifikante Abnahme der Clearance von 7.5 L/h auf 5.6 L/h. Ebenso wurde bei Intensivpatienten im Verlauf der Therapie heterogene Veränderungen der PK beobachtet.

In dieser Arbeit wurden für Linezolid erstmals integrierte PK-Modelle zur simultanen Berechnung von ungebundenen Konzentrationen in Plasma und in der Biophase entwickelt. Die 4-Kompartiment-Modelle beinhalteten geringfügige individuelle Strukturvariationen und beschrieben die gemessenen Linezolidkonzentrationen aller verwendeten Matrices gut. Sie können die Basis für weitere Datenanalysen mit Hilfe populationspharmakokinetischer Modelle bilden.

Linezolid penetrierte bei Probanden sehr gut in s.c.- und i.m.-ISF, bei Intensivpatienten überwiegend gut, jedoch mit hoher Variabilität. Um mögliche klinische Folgen der gemessenen ungebundenen Linezolidkonzentrationen im Plasma sowie im s.c.- und i.m.-Interstitium zu beurteilen, wurden ausgewählte pharmakodynamische Indizes unter Einbeziehung einer minimalen Hemmkonzentration (*minimal inhibitory concentration*, MIC₉₀) von 4 µg/mL berechnet. Dabei zeigte sich, dass gemessen an dem Grenzwert des Parameters $fAUC/MIC$ von 51 jeweils nur ein Patient in den Matrices Plasma und i.m.-ISF effektive ungebundene Linezolidkonzentrationen aufwies. Unter diesen Bedingungen wurde vorgeschlagen, die tägliche Linezoliddosierung auf drei Gaben à 600 mg zu erhöhen. Bei einer MIC₉₀ von 2 µg/mL bestand noch bei 50 % der Patienten das Risiko eines Therapieversagens wegen ineffektiver Linezolidkonzentrationen. Weitere Untersuchungen müssen jedoch klären, ob die bisher auf der Basis von Plasmakonzentrationen berechneten pharmakodynamischen Indizes auf die Verhältnisse im Interstitium übertragbar sind.

Nach den Ergebnissen dieser Arbeit unterscheidet sich die PK von ungebundenem Linezolid in Plasma und Interstitium bei gesunden Probanden und Intensivpatienten signifikant. Damit ist es nicht möglich, von pharmakokinetischen Daten, die bei gesunden Probanden gewonnenen wurden, auf die PK von Intensivpatienten zu schließen. Die mit Hilfe der Mikrodialyse gemessenen ungebundenen Linezolidkonzentrationen in der Biophase bilden eine sinnvolle Grundlage, die Dosierung von Linezolid bei Intensivpatienten zu individualisieren. Auf diese Weise kann die Effektivität der Linezolidtherapie gesichert und das Risiko der Resistenzentwicklung von Bakterien minimiert werden.

6 SUMMARY

Linezolid, the first member of a new class of antimicrobial agents, the oxazolidinones, shows good activity against grampositive bacteria. It is indicated for the treatment of serious infectious diseases in critically ill patients caused by e.g. methicillin-resistant *staphylococcus aureus* strains or vancomycin-resistant *enterococci*.

Due to complex pathophysiological conditions the population of critically ill patients frequently exhibits substantial alterations in drug pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD). These conditions also affect the distribution of e.g. antiinfectives into the interstitial space fluid (ISF) of various tissues. As most of the grampositive pathogens reside in the extracellular space it is generally accepted that the ISF of tissues represents the site of action, also called biophase, for the vast majority of bacterial infections. With the lack of effective drug concentrations in the ISF the risk of treatment failure and development of bacterial resistance increases.

The presented thesis aimed at characterising the PK of unbound linezolid in plasma and in the biophase of healthy volunteers and critically ill patients after single and multiple dosing.

In order to quantify linezolid in the biological matrices plasma, microdialysate and ultrafiltrate a new bioanalytical HPLC method was developed and validated according to international guidelines. It was characterised by simple and rapid sample preparation procedures while only requiring minimal sample volumes.

The microdialysis (MD) method was used to directly and continuously measure the unbound drug concentration in ISF of subcutaneous (s.c.) adipose tissue and of skeletal muscle (i.m.). The MD method represents a minimally invasive procedure that reduces the burden on patients to a minimum. For relative recovery (RR) *in vitro* MD investigations with linezolid revealed a dependence on flow rate and independence on concentration over a wide concentration range. Based on the results of the *in vitro* experiments the flow rate and the length of microdialysate sampling intervals were optimised. Moreover, the retrodialysis method was chosen for *in vivo* calibration of probes during the clinical study.

In the presented thesis a clinical study was successfully planned and performed. For the first time, unbound linezolid concentrations were directly measured in the biophase of healthy volunteers as well as patients with sepsis or septic shock at steady state applying the MD method. The differing concentration-time profiles of unbound linezolid in plasma, s.c.-ISF and i.m.-ISF revealed that in critically ill patients linezolid concentrations determined in plasma did not mimic interstitial concentrations.

In order to perform a PK data analysis using unbound linezolid concentrations the individual plasma protein binding (PPB) of linezolid was determined *in vivo*. Compared to previously published results an increased fraction unbound of linezolid was found in the presented study in both healthy volunteers (~ 90 %) and critically ill patients (~ 87 %). The reason for the difference has not been fully explained yet.

After the noncompartmental PK data analysis which determined individual tissue penetration factors a data analysis based on compartment models was performed. The mean of the PK parameters V_{ss}/F and CL/F were found to be 52 L and 5.6 L/h in healthy volunteers and 63 L and 9.2 L/h in critically ill patients. The results were in good agreement with the results of previously published investigations. Based on the analysis of *iv* and *po* data in a combined PK model an individual was estimated, which as expected yielded high values of ~ 99%, however one healthy volunteer revealed a bioavailability of only ~ 60 %. Comparing the PK parameters of both study populations obtained after multiple dosing in plasma patients displayed a significantly lower drug exposure expressed as AUC. This might be due to the increased elimination of linezolid as a result of higher oxidative metabolism in critically ill patients. Healthy volunteers showed a significant decrease of clearance values after multiple dosing from 7.5 L/h to 5.6 L/h. In critically ill patients disposition characteristics changed heterogeneously.

In the presented thesis integrated PK models for the simultaneous description of concentrations in plasma and in the biophase were developed for the first time. The 4-compartment models were slightly modified interindividually and described the observed concentrations in all matrices well. The models may serve as a basis for further data analysis using the population PK approach.

Linezolid showed a very good distribution into the interstitium of s.c. and i.m. tissue of healthy volunteers and in general distributed well into the ISF in critically ill patients, however with high interindividual variability. In order to assess the clinical relevance of the measured linezolid concentrations in plasma and tissue interstitium some PD indices, e.g. the $fAUC/MIC$ ratio, were calculated using a minimal inhibitory concentration (MIC_{90}) of 4 µg/mL. As measured by the limit of the $fAUC/MIC$ value of 51 the results indicated that only one patient achieved sufficient linezolid concentrations in plasma and i.m.-ISF. Based on these conditions a change of dosage regimen to 600 mg linezolid tid was recommended in critically ill patients. Even when assuming a MIC_{90} of 2 µg/mL 50% of the patients were still at risk of treatment failure due to ineffective linezolid concentrations. Further investigations will evaluate whether PD indices based on plasma concentrations may be applied to concentrations in the ISF.

According to the results of the presented study the PK of unbound linezolid in plasma and interstitium significantly differs between healthy volunteers and critically ill patients. It is not possible to extrapolate PK data from healthy volunteers to critically ill patients. Linezolid concentrations in the biophase measured by means of the MD method present a valuable basis to individualise linezolid therapy in the critically ill. This more targeted therapy would ensure an effective treatment and minimise the development of bacterial resistance.

LITERATURVERZEICHNIS

7 LITERATURVERZEICHNIS

1. World Health Organization (WHO). *The world health report 2004 - changing history*. Weltgesundheitsorganisation, Genf, Schweiz, 2004.
2. Statistisches Bundesamt. *Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern (Fachserie 12 / Reihe 6.2.1)*. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden, 2005.
3. Schito GC. Grampositive Infektionen zu Beginn des 3. Jahrtausends. *Arzneimitteltherapie express* **46**:3-11., 1999.
4. Simon C, Stille W. *Antibiotika-Therapie in Klinik und Praxis*. Schattauer Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart; New York, 2000.
5. Gastmeier P, Geffers C, Sohr D, Schwab F, Behnke M, Ruden H. Surveillance nosokomialer Infektionen in Intensivstationen: Aktuelle Daten und Interpretationen. *Wien Klin Wochenschr* **115**:99-103, 2003.
6. Gastmeier P, Meyer E, Schwab F, Geffers C, Ruden H, Daschner F. KISS und SARI: Benchmarking und Referenzdaten für Krankenhausinfektionen, Antibiotika-Verbrauch und Resistenz auf deutschen Intensivstationen. *Intensivmed* **41**:133-138, 2004.
7. Kresken M, Hafner D. Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern gegenüber Chemotherapeutika in Mitteleuropa. Ergebnisse einer multizentrischen Studie der Arbeitsgemeinschaft Resistenz in der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. aus dem Jahre 1998. *Chemotherapie J* **9**:51-86, 2000.
8. Kresken M, Hafner D, Schmitz F, Wichelhaus T. *Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern gegenüber Chemotherapeutika in Mitteleuropa. Bericht über die Ergebnisse einer multizentrischen Studie der Arbeitsgemeinschaft Empfindlichkeitsprüfungen & Resistenz der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. aus dem Jahre 2001*. Antiinfectives Intelligence Bonn, 2003.
9. European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS)/National Institute for Public Health and the Environment (RIVM). EARSS resistance data. Online: <http://www.earss.rivm.nl/PAGINA/interwebsite/database.html>, 2005.
10. Kresken M. Resistente Bakterien in Deutschland. Wie gross sind die Gefahren? [Bacterial resistance in Germany. How great is the danger?]. *Med Monatsschr Pharm* **26**:38-44, 2003.
11. European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS)/National Institute for Public Health and the Environment (RIVM). EARSS annual report 2001. Online: http://www.rivm.nl/earss/Images/EARSS%20rapport%202001_tcm61-25026.pdf, 2005.
12. European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS)/National Institute for Public Health and the Environment (RIVM). EARSS annual report 2004. Online: http://www.rivm.nl/earss/Images/EARSS%20annual%20report%202004%20webversie_tcm61-25345.pdf, 2005.
13. Holzgrabe U. Und die Reise geht weiter.... Ketolide und Oxazolidinone in der Pipeline. *Pharm Unserer Zeit* **33**:56-7, 2004.
14. Heisig P. Was ist neu an Ketoliden und Oxazolidinonen? Wirkungs- und Resistenzmechanismen. *Pharm Unserer Zeit* **33**:10-9, 2004.
15. Reinhart K, Brunkhorst FM, Bone HG, Gerlach H, Grundling M, Kreymann G, Kujath P, Marggraf G, Mayer K, Meier-Hellmann A, Peckelsen C, Putensen C, Quintel M, Ragaller M, Rossaint R, Stuber F, Weiler N, Welte T, Werdan K. Diagnose und Therapie der Sepsis S2-Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI). *Internist (Berl)* **47**(4):356-373, 2006.
16. Bone RC, Fisher CJ, Jr., Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA. Sepsis syndrome: a valid clinical entity. Methylprednisolone Severe Sepsis Study Group. *Crit Care Med* **17**:389-93, 1989.
17. Bodmann K-F, Vogel F. Antimikrobielle Therapie der Sepsis. *Arzneimitteltherapie* **19**:185-98, 2001.
18. ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care*

- Med* **20**:864-74, 1992.
19. Bloos F. Was ist Sepsis? Online: http://webanae.med.uni-jena.de/WebObjects/DSGPortal.woa/WebServerResources/sepsis/info_m.html, 2003.
 20. Pharmacia. *Zyvoxid® - Standardinformation für Krankenhausapotheker*. Pharmacia GmbH, Erlangen, 2002.
 21. Stalker DJ, Wajszczuk CP, Batts DH. Linezolid safety, tolerance, and pharmacokinetics after intravenous dosing twice daily for 7.5 days [abstract]. *37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Toronto, 1997.
 22. Welshman IR, Sisson TA, Jungbluth GL, Stalker DJ, Hopkins NK. Linezolid absolute bioavailability and the effect of food on oral bioavailability. *Biopharm Drug Dispos* **22**:91-7., 2001.
 23. Pfizer Pharma GmbH. *Zyvoxid® Fachinformation*. Pfizer Pharma GmbH, Karlsruhe, 2006.
 24. Diekema DI, Jones RN. Oxazolidinones: a review. *Drugs* **59**:7-16, 2000.
 25. Perry CM, Jarvis B. Linezolid: a review of its use in the management of serious gram-positive infections. *Drugs* **61**:525-51, 2001.
 26. Slatter JG, Stalker DJ, Feenstra KL, Welshman IR, Bruss JB, Sams JP, Johnson MG, Sanders PE, Hauer MJ, Fagerness PE, Stryd RP, Peng GW, Shobe EM. Pharmacokinetics, Metabolism, and Excretion of Linezolid following an Oral Dose of [¹⁴C]Linezolid to Healthy Human Subjects. *Drug Metab Dispos* **29**:1136-45, 2001.
 27. Brier ME, Stalker DJ, Aronoff GR, Batts DH, Ryan KK, O'Grady M, Hopkins NK, Jungbluth GL. Pharmacokinetics of linezolid in subjects with renal dysfunction. *Antimicrob Agents Chemother* **47**:2775-80, 2003.
 28. Wise R, Andrews JM, Boswell FJ, Ashby JP. The in-vitro activity of linezolid (U-100766) and tentative breakpoints. *J Antimicrob Chemother* **42**:721-8, 1998.
 29. Jones RN, Johnson DM, Erwin ME. In vitro antimicrobial activities and spectra of U-100592 and U-100766, two novel fluorinated oxazolidinones. *Antimicrob Agents Chemother* **40**:720-6, 1996.
 30. Kloss P, Xiong L, Shinabarger DL, Mankin AS. Resistance mutations in 23 S rRNA identify the site of action of the protein synthesis inhibitor linezolid in the ribosomal peptidyl transferase center. *J Mol Biol* **294**:93-101, 1999.
 31. Swaney SM, Aoki H, Ganoza MC, Shinabarger DL. The oxazolidinone linezolid inhibits initiation of protein synthesis in bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* **42**:3251-5, 1998.
 32. Aoki H, Ke L, Poppe SM, Poel TJ, Weaver EA, Gadwood RC, Thomas RC, Shinabarger DL, Ganoza MC. Oxazolidinone Antibiotics Target the P Site on Escherichia coli Ribosomes. *Antimicrob Agents Chemother* **46**:1080-5., 2002.
 33. Xiong L, Kloss P, Douthwaite S, Andersen NM, Swaney S, Shinabarger DL, Mankin AS. Oxazolidinone resistance mutations in 23S rRNA of Escherichia coli reveal the central region of domain V as the primary site of drug action. *J Bacteriol* **182**:5325-31, 2000.
 34. Clemett D, Markham A. Linezolid. *Drugs* **59**:815-27, 2000.
 35. Zhou CC, Swaney SM, Shinabarger DL, Stockman BJ. 1H nuclear magnetic resonance study of oxazolidinone binding to bacterial ribosomes. *Antimicrob Agents Chemother* **46**:625-9., 2002.
 36. Brickner SJ, Hutchinson DK, Barbachyn MR, Manninen PR, Ulanowicz DA, Garmon SA, Grega KC, Hendges SK, Toops DS, Ford CW, Zurenko GE. Synthesis and antibacterial activity of U-100592 and U-100766, two oxazolidinone antibacterial agents for the potential treatment of multidrug-resistant gram-positive bacterial infections. *J Med Chem* **39**:673-9, 1996.
 37. Tokuyama R, Takahashi Y, Tomita Y, Suzuki T, Yoshida T, Iwasaki N, Kado N, Okezaki E, Nagata O. Structure-activity relationship (SAR) studies on oxazolidinone antibacterial agents. 1. Conversion of 5-substituent on oxazolidinone. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* **49**:347-52, 2001.
 38. Zurenko GE, Yagi BH, Schaadt RD, Allison JW, Kilburn JO, Glickman SE, Hutchinson DK, Barbachyn MR, Brickner SJ. In vitro activities of U-100592 and U-100766, novel oxazolidinone antibacterial agents. *Antimicrob Agents Chemother* **40**:839-45, 1996.
 39. Erturan Z, Uzun M. In vitro activity of linezolid against multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis isolates. *Int J Antimicrob Agents* **26**:78-80, 2005.
 40. Alcaide F, Calatayud L, Santin M, Martin R. Comparative in vitro activities of linezolid, telithromycin, clarithromycin, levofloxacin, moxifloxacin, and four conventional

- antimycobacterial drugs against *Mycobacterium kansasii*. *Antimicrob Agents Chemother* **48**:4562-5, 2004.
41. Fortun J, Martin-Davila P, Navas E, Perez-Elias MJ, Cobo J, Tato M, De la Pedrosa EG, Gomez-Mampaso E, Moreno S. Linezolid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *J Antimicrob Chemother* **56**:180-5, 2005.
 42. Buysse JM, Demyan WF, Donyak DS, Stapert D, Hamel JC, Ford JC. Mutation of the AcrAB antibiotic efflux pump in *Escherichia coli* confers susceptibility to oxazolidinone antibiotics. *36th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, New Orleans, 1996.
 43. Pschyrembel. *Klinisches Wörterbuch*. Walter de Gruyter Verlag Berlin; New York, 1993.
 44. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Linezolid breakpoints. *Clin Microbiol Infect* **7**:283-4, 2001.
 45. Livermore DM, Mushtaq S, Warner M. Susceptibility testing with linezolid by different methods, in relation to published 'general breakpoints'. *J Antimicrob Chemother* **48**:452-4, 2001.
 46. Gerson SL, Kaplan SL, Bruss JB, Le V, Arellano FM, Hafkin B, Kuter DJ. Hematologic effects of linezolid: summary of clinical experience. *Antimicrob Agents Chemother* **46**:2723-6, 2002.
 47. Green SL, Maddox JC, Huttenbach ED. Linezolid and reversible myelosuppression. *JAMA* **285**:1291, 2001.
 48. Green SL, Maddox JC. Linezolid and reversible myelosuppression. *JAMA* **286**:1974, 2001.
 49. Abena PA, Mathieux VG, Scheiff JM, Michaux LM, Vandercam BC. Linezolid and reversible myelosuppression. *JAMA* **286**:1973; author reply 1974, 2001.
 50. Stalker DJ, Jungbluth GL. Clinical pharmacokinetics of linezolid, a novel oxazolidinone antibacterial. *Clin Pharmacokinet* **42**:1129-40., 2003.
 51. Hendershot PE, Antal EJ, Welshman IR, Batts DH, Hopkins NK. Linezolid: pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of coadministration with pseudoephedrine HCl, phenylpropanolamine HCl, and dextromethorphan HBr. *J Clin Pharmacol* **41**:563-72., 2001.
 52. Pharmacia. Zyvox® Produktinformation. Online. <http://www.fda.gov/cder/approval/index.htm> 2004.
 53. Stevens DL, Smith LG, Bruss JB, McConnell-Martin MA, Duvall SE, Todd WM, Hafkin B. Randomized comparison of linezolid (PNU-100766) versus oxacillin-dicloxacillin for treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Antimicrob Agents Chemother* **44**:3408-13, 2000.
 54. Wunderink RG, Rello J, Cammarata SK, Croos-Dabrera RV, Kollef MH. Linezolid vs vancomycin: analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. *Chest* **124**:1789-97, 2003.
 55. Weigelt J, Itani K, Stevens D, Lau W, Dryden M, Knirsch C. Linezolid versus vancomycin in treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Antimicrob Agents Chemother* **49**:2260-6, 2005.
 56. Stevens DL, Herr D, Lampiris H, Hunt JL, Batts DH, Hafkin B. Linezolid versus vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Clin Infect Dis* **34**:1481-90, 2002.
 57. Rubinstein E, Cammarata S, Oliphant T, Wunderink R. Linezolid (PNU-100766) versus Vancomycin in the Treatment of Hospitalized Patients with Nosocomial Pneumonia: A Randomized, Double-Blind, Multicenter Study. *Clin Infect Dis* **32**:402-12, 2001.
 58. Kollef MH, Rello J, Cammarata SK, Croos-Dabrera RV, Wunderink RG. Clinical cure and survival in Gram-positive ventilator-associated pneumonia: retrospective analysis of two double-blind studies comparing linezolid with vancomycin. *Intensive Care Med* **30**:388-94, 2004.
 59. Li Z, Willke RJ, Pinto LA, Rittenhouse BE, Rybak MJ, Pleil AM, Crouch CW, Hafkin B, Glick HA. Comparison of length of hospital stay for patients with known or suspected methicillin-resistant *Staphylococcus* species infections treated with linezolid or vancomycin: a randomized, multicenter trial. *Pharmacotherapy* **21**:263-74, 2001.
 60. Jaehde U, Radziwill R, Mühlebach S, Schunack W. *Lehrbuch der Klinischen Pharmazie*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 2003.
 61. Eichler HG, Muller M. Drug distribution. The forgotten relative in clinical pharmacokinetics.

- Clin Pharmacokinet* **34**:95-9, 1998.
62. Bertazzoni Minelli E, Benini A, Muner A, Bassi C, Abbas H, Pederzoli P. Pefloxacin penetration into human necrotic pancreatic tissue. *J Antimicrob Chemother* **38**:237-43, 1996.
 63. Front D, Israel O, Iosilevsky G, Even-Sapir E, Frenkel A, Peleg H, Steiner M, Kuten A, Kolodny GM. Human lung tumors: SPECT quantitation of differences in Co-57 bleomycin uptake. *Radiology* **165**:129-33, 1987.
 64. Jynge P, Skjetne T, Gribbestad I, Kleinbloesem CH, Hoogkamer HF, Antonsen O, Krane J, Bakoy OE, Furuheim KM, Nilsen OG. In vivo tissue pharmacokinetics by fluorine magnetic resonance spectroscopy: a study of liver and muscle disposition of fleroxacin in humans. *Clin Pharmacol Ther* **48**:481-9, 1990.
 65. Pujol JL, Cupissol D, Gestin-Boyer C, Bres J, Serrou B, Michel FB. Tumor-tissue and plasma concentrations of platinum during chemotherapy of non-small-cell lung cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* **27**:72-5, 1990.
 66. Blochl-Daum B, Muller M, Meisinger V, Eichler HG, Fassolt A, Pehamberger H. Measurement of extracellular fluid carboplatin kinetics in melanoma metastases with microdialysis. *Br J Cancer* **73**:920-4, 1996.
 67. Geny F, Costa P, Bressolle F, Galtier M. Ceftriaxone pharmacokinetics in elderly subjects and penetration into epididymis. *Biopharm Drug Dispos* **14**:161-9, 1993.
 68. Joukhadar C, Derendorf H, Muller M. Microdialysis. A novel tool for clinical studies of anti-infective agents. *Eur J Clin Pharmacol* **57**:211-9, 2001.
 69. Derendorf H, Gramatté T, Schäfer HG. *Pharmakokinetik*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 2002.
 70. Bito L, Davson H, Levin E, Murray M, Snider N. The concentrations of free amino acids and other electrolytes in cerebrospinal fluid, in vivo dialysate of brain, and blood plasma of the dog. *J Neurochem* **13**:1057-67, 1966.
 71. Kovar A, Nolting A, Derendorf H. [Microdialysis for the determination of free drugs in tissues]. *Pharm Unserer Zeit* **26**:17-23, 1997.
 72. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry. Developing antimicrobial drugs - general considerations for clinical trials. Draft guidance. Online: <http://www.fda.gov/cder/guidance/2580dft.pdf>, 1998.
 73. Miller Reporting Company I. *Anti-Infective Drugs Advisory Committee Meeting, 64th Meeting*. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration., Rockville MD, USA, 1998.
 74. Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer H, Schäfer-Korting M. *Arzneimittelwirkungen*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 2001.
 75. Michel CC. Filtration coefficients and osmotic reflexion coefficients of the walls of single frog mesenteric capillaries. *J Physiol* **309**:341-55, 1980.
 76. Curry FE. Determinants of capillary permeability: a review of mechanisms based on single capillary studies in the frog. *Circ Res* **59**:367-80, 1986.
 77. Beck RE, Schultz JS. Hindrance of solute diffusion within membranes as measured with microporous membranes of known pore geometry. *Biochim Biophys Acta* **255**:273-303, 1972.
 78. Renkin EM. Multiple pathways of capillary permeability. *Circ Res* **41**:735-43, 1977.
 79. Renkin EM. Capillary transport of macromolecules: pores and other endothelial pathways. *J Appl Physiol* **58**:315-25, 1985.
 80. Schentag JJ, Gengo FM. Principles of antibiotic tissue penetration and guidelines for pharmacokinetic analysis. *Med Clin North Am* **66**:39-49, 1982.
 81. Gomez CM, Cordingly JJ, Palazzo MG. Altered pharmacokinetics of ceftazidime in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* **43**:1798-802, 1999.
 82. Hanes SD, Wood GC, Herring V, Croce MA, Fabian TC, Pritchard E, Boucher BA. Intermittent and continuous ceftazidime infusion for critically ill trauma patients. *Am J Surg* **179**:436-40, 2000.
 83. Lugo G, Castaneda-Hernandez G. Relationship between hemodynamic and vital support measures and pharmacokinetic variability of amikacin in critically ill patients with sepsis. *Crit Care Med* **25**:806-11, 1997.
 84. Joukhadar C, Frossard M, Mayer BX, Brunner M, Klein N, Siostrzonek P, Eichler HG, Muller M. Impaired target site penetration of beta-lactams may account for therapeutic

- failure in patients with septic shock. *Crit Care Med* **29**:385-91, 2001.
85. Joukhadar C, Klein N, Mayer BX, Kreischitz N, Delle-Karth G, Palkovits P, Heinz G, Muller M. Plasma and tissue pharmacokinetics of cefpirome in patients with sepsis. *Crit Care Med* **30**:1478-82, 2002.
86. Brunner M, Pernerstorfer T, Mayer BX, Eichler HG, Muller M. Surgery and intensive care procedures affect the target site distribution of piperacillin. *Crit Care Med* **28**:1754-9, 2000.
87. Power BM. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients in sepsis. Task Force of the American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* **27**:639-60, 1999.
88. Meyer V. *Praxis der Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie*. Otto Salle Verlag Frankfurt/M., 1999.
89. Peng GW, Stryd RP, Murata S, Igarashi M, Chiba K, Aoyama H, Aoyama M, Zenki T, Ozawa N. Determination of linezolid in plasma by reversed-phase high-performance liquid chromatography. *J Pharm Biomed Anal* **20**:65-73, 1999.
90. Buerger C, Joukhadar C, Muller M, Kloft C. Development of a liquid chromatography method for the determination of linezolid and its application to in vitro and human microdialysis samples. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* **796**:155-64., 2003.
91. FDA. Guidance for Industry. Bioanalytical Method Validation. <http://www.fda.gov/cder/guidance/4252fnl.pdf> 2001.
92. Borner K, Borner E, Lode H. Determination of linezolid in human serum and urine by high-performance liquid chromatography. *Int J Antimicrob Agents* **18**:253-8, 2001.
93. Ehrlich M, Trittler R, Daschner FD, Kummerer K. A new and rapid method for monitoring the new oxazolidinone antibiotic linezolid in serum and urine by high performance liquid chromatography-integrated sample preparation. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* **755**:373-7, 2001.
94. Tobin CM, Sunderland J, White LO, MacGowan AP. A simple, isocratic high-performance liquid chromatography assay for linezolid in human serum. *J Antimicrob Chemother* **48**:605-8, 2001.
95. Miller JC, Miller JN. in: (Hrsg.). Ellis Horwood Chichester, 1993.
96. Pharmacia. Zyvoxid® Fachinformation. 2002.
97. Stahle L, Arner P, Ungerstedt U. Drug distribution studies with microdialysis. III: Extracellular concentration of caffeine in adipose tissue in man. *Life Sci* **49**:1853-8, 1991.
98. Amberg G, Lindefors N. Intracerebral microdialysis: II. Mathematical studies of diffusion kinetics. *J Pharmacol Methods* **22**:157-83, 1989.
99. Jacobson I, Sandberg M, Hamberger A. Mass transfer in brain dialysis devices--a new method for the estimation of extracellular amino acids concentration. *J Neurosci Methods* **15**:263-8, 1985.
100. ACCM/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* **20**:864-74, 1992.
101. Gabrielsson J, Weiner D. in: *Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Data Analysis: Concepts and Applications*. (Hrsg.). Apotekarsocieteten (Swedish Pharmaceutical Society) Stockholm, 2000.
102. De La Pena A, Dalla Costa T, Talton JD, Rehak E, Gross J, Thyroff-Friesinger U, Webb AI, Muller M, Derendorf H. Penetration of cefaclor into the interstitial space fluid of skeletal muscle and lung tissue in rats. *Pharm Res* **18**:1310-4, 2001.
103. Persky AM, Muller M, Derendorf H, Grant M, Brazeau GA, Hochhaus G. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of oral creatine. *J Clin Pharmacol* **43**:29-37., 2003.
104. Gibaldi M, Perrier D. *Pharmacokinetics*. Marcel Dekker Inc. New York, 1982.
105. Wagner JG. *Pharmacokinetics for the Pharmaceutical Scientist*. Technomic Publishing Company, Inc. Lancaster, 1993.
106. Wagner JG. *Pharmacokinetics for the Pharmaceutical Scientist*. Technomic Publishing Company, Inc. Lancaster, 1993.
107. Bourne D. *Mathematical Modeling of Pharmacokinetic Data*. Technomic Publishing AG Lancaster, 1995.
108. Pharsight. *WinNonlin(TM) Reference Guide*. Mountain View, USA, 1999.
109. Mouton JW, Dudley MN, Cars O, Derendorf H, Drusano GL. Standardization of

- pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) terminology for anti-infective drugs: an update. *J Antimicrob Chemother* **55**:601-7, 2005.
110. Sachs L. *Angewandte Statistik*. Springer Verlag New York, 1992.
 111. Bortz J. *Statistik für Sozialwissenschaftler*. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 1999.
 112. Mandel J. *The Statistical Analysis of Experimental Data*. Interscience New York, 1964.
 113. Boxenbaum HG, Riegelmann S, Elashoff RM. Statistical Estimations in Pharmacokinetics. *J Pharmacokin Biopharm* **2**:123-48, 1974.
 114. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* **13**:818-29, 1985.
 115. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* **16**:31-41, 1976.
 116. Phillips OA, Abdel-Hamid ME, al-Hassawi NA. Determination of linezolid in human plasma by LC-MS-MS. *Analyst* **126**:609-14, 2001.
 117. Tobin CM, Sunderland J, White LO, MacGowan AP. A simple, isocratic high-performance liquid chromatography assay for linezolid in human serum. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* **48**:605-8, 2001.
 118. Jamal M, Ameno K, Kumihashi M, Ameno S, Kubota T, Wang W, Ijiri I. Microdialysis for the determination of acetaldehyde and ethanol concentrations in the striatum of freely moving rats. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* **798**:155-8, 2003.
 119. Kanamori K, Ross BD, Kondrat RW. Glial uptake of neurotransmitter glutamate from the extracellular fluid studied in vivo by microdialysis and ¹³C NMR. *J Neurochem* **83**:682-95, 2002.
 120. Wang L, Zhang Z, Yang W. Pharmacokinetic study of trimebutine maleate in rabbit blood using in vivo microdialysis coupled to capillary electrophoresis. *J Pharm Biomed Anal* **39**:399-403, 2005.
 121. Mayer BX, Petsch M, Tschernko EM, Muller M. Strategies for the determination of cefazolin in plasma and microdialysis samples by short-end capillary zone electrophoresis. *Electrophoresis* **24**:1215-20., 2003.
 122. Groenendaal D, Blom-Roosemalen MC, Danhof M, Lange EC. High-performance liquid chromatography of nalbuphine, butorphanol and morphine in blood and brain microdialysate samples: application to pharmacokinetic/pharmacodynamic studies in rats. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* **822**:230-7, 2005.
 123. Bengtsson J, Jansson B, Hammarlund-Udenaes M. On-line desalting and determination of morphine, morphine-3-glucuronide and morphine-6-glucuronide in microdialysis and plasma samples using column switching and liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom* **19**:2116-22, 2005.
 124. (EUCAST) ECoAST. Linezolid breakpoints. *Clin Microbiol Infect* **7**:283-4, 2001.
 125. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry. Bioanalytical Method Validation. Online: <http://www.fda.gov/cder/guidance/4252fnl.pdf>, 2001.
 126. MacKichan JJ. in: *Applied pharmacokinetics*. Evans WE, Schentag JJ, Jusko WJ, Relling MV (Hrsg.). Applied Therapeutics, Inc Vancouver, 1992.
 127. Borga O, Piafsky KM, Nilsen OG. Plasma protein binding of basic drugs. I. Selective displacement from alpha 1-acid glycoprotein by tris(2-butoxyethyl) phosphate. *Clin Pharmacol Ther* **22**:539-44, 1977.
 128. Sanofi-Synthelabo GmbH. *Ergenyl® Fachinformation*. Sanofi-Synthelabo GmbH, Berlin, 2004.
 129. Albani F, Riva R, Procaccianti G, Baruzzi A, Perucca E. Free fraction of valproic acid: in vitro time-dependent increase and correlation with free fatty acid concentration in human plasma and serum. *Epilepsia* **24**:65-73, 1983.
 130. Simmel F, Buerger C, Kloft C. Plasma protein binding of linezolid in vitro und in vivo. *Manuskript in Vorbereitung*
 131. Stenken JA. Methods and issues in microdialysis calibration. *Analytica Chimica Acta* **379**:337-58, 1999.
 132. Elmquist WF, Sawchuk RJ. Application of microdialysis in pharmacokinetic studies. *Pharm Res* **14**:267-88, 1997.
 133. Wiig H, Reed RK, Tenstad O. Interstitial fluid pressure, composition of interstitium, and interstitial exclusion of albumin in hypothyroid rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*

- 278**:H1627-39, 2000.
134. Tegeder I, Schmidtko A, Brautigam L, Kirschbaum A, Geisslinger G, Lotsch J. Tissue distribution of imipenem in critically ill patients. *Clin Pharmacol Ther* **71**:325-33, 2002.
 135. Boutelle MG, Fillenz M. Clinical microdialysis: the role of on-line measurement and quantitative microdialysis. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* **67**:13-20, 1996.
 136. Schnetz E, Fartasch M. Microdialysis for the evaluation of penetration through the human skin barrier - a promising tool for future research? *Eur J Pharm Sci* **12**:165-74, 2001.
 137. de Lange EC, de Boer AG, Breimer DD. Methodological issues in microdialysis sampling for pharmacokinetic studies. *Adv Drug Deliv Rev* **45**:125-48, 2000.
 138. Snyder KL, Nathan CE, Yee A, Stenken JA. Diffusion and calibration properties of microdialysis sampling membranes in biological media. *Analyst* **126**:1261-8, 2001.
 139. Larsson CI. The use of an "internal standard" for control of the recovery in microdialysis. *Life Sci* **49**:PL73-8, 1991.
 140. Plock N, Kloft C. Microdialysis--theoretical background and recent implementation in applied life-sciences. *Eur J Pharm Sci* **25**:1-24, 2005.
 141. Stahle L. Drug distribution studies with microdialysis. I: Tissue dependent difference in recovery between caffeine and theophylline. *Life Sci* **49**:1835-42, 1991.
 142. Bouw MR, Hammarlund-Udenaes M. Methodological aspects of the use of a calibrator in in vivo microdialysis-further development of the retrodialysis method. *Pharm Res* **15**:1673-9, 1998.
 143. Brunner M, Joukhadar C, Schmid R, Erovic B, Eichler HG, Muller M. Validation of urea as an endogenous reference compound for the in vivo calibration of microdialysis probes. *Life Sci* **67**:977-84, 2000.
 144. Schwalbe O, Buerger C, Plock N, Joukhadar C, Kloft C. Urea as an endogenous surrogate in human microdialysis to determine relative recovery of drugs: Analytics and applications. *J Pharm Biomed Anal* **41**:233-9, 2006.
 145. Strindberg L, Lonroth P. Validation of an endogenous reference technique for the calibration of microdialysis catheters. *Scand J Clin Lab Invest* **60**:205-11, 2000.
 146. Cirincione B, Phillips L, Grasele T, Stalker DJ, Jungbluth GL. The Development of a Population Pharmacokinetic (PK) Model for Linezolid. *39th ICAAC* 1999.
 147. Meagher AK, Forrest A, Rayner CR, Birmingham MC, Schentag JJ. Population pharmacokinetics of linezolid in patients treated in a compassionate-use program. *Antimicrob Agents Chemother* **47**:548-53, 2003.
 148. Plock N, Buerger C, Kuester K, Joukhadar C, Kljucar S, Kloft C. A Population Pharmacokinetic Model for the Simultaneous Description of Linezolid Tissue and Plasma Disposition in Healthy Volunteers and Septic Patients. *15th Annual Meeting der Population Approach Group Europe (PAGE)*, Brügge (Belgien), 2006.
 149. Zhou H. Pharmacokinetic strategies in deciphering atypical drug absorption profiles. *J Clin Pharmacol* **43**:211-27, 2003.
 150. Burkhardt O, Borner K, Von Der Hoh N, Koppe P, Pletz MW, Nord CE, Lode H. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of linezolid and co-amoxiclav in healthy human volunteers. *J Antimicrob Chemother* **50**:707-12., 2002.
 151. Turnak MR, Forrest A, Hyatt JM, Ballow CH, Stalker DJ, Welshman IR, Schentag JJ. Multiple-Dose Pharmacokinetics of Linezolid - 200, 400 and 600 mg PO Q.12 h. *38th Interscience Conference of Antimicrobial Agents Chemotherapy*, 1998.
 152. Tunblad K, Hammarlund-Udenaes M, Jonsson EN. An integrated model for the analysis of pharmacokinetic data from microdialysis experiments. *Pharm Res* **21**:1698-707, 2004.
 153. Bouw MR, Gardmark M, Hammarlund-Udenaes M. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of morphine transport across the blood-brain barrier as a cause of the antinociceptive effect delay in rats--a microdialysis study. *Pharm Res* **17**:1220-7, 2000.
 154. Freddo RJ, Dalla Costa T. Determination of norfloxacin free interstitial levels in skeletal muscle by microdialysis. *J Pharm Sci* **91**:2433-40, 2002.
 155. Stalker DJ, Jungbluth GL, Hopkins NK, Batts DH. Pharmacokinetics and tolerance of single- and multiple-dose oral or intravenous linezolid, an oxazolidinone antibiotic, in healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother* **51**:1239-46, 2003.
 156. Islinger F, Dehghanyar P, Sauermann R, Burger C, Kloft C, Muller M, Joukhadar C. The effect of food on plasma and tissue concentrations of linezolid after multiple doses. *Int J Antimicrob Agents* **27**:108-12, 2006.

157. Rowland M, Tozer T. *Clinical Pharmacokinetics, Concepts and Applications*. Williams & Wilkins Baltimore, 1995.
158. Wynalda MA, Hauer MJ, Wienkers LC. Oxidation of the novel oxazolidinone antibiotic linezolid in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos* **28**:1014-7, 2000.
159. Sisson TL, Jungbluth GL, Hopkins NK. Age and sex effects on the pharmacokinetics of linezolid. *Eur J Clin Pharmacol* **57**:793-7, 2002.
160. Gee T, Ellis R, Marshall G, Andrews J, Ashby J, Wise R. Pharmacokinetics and tissue penetration of linezolid following multiple oral doses. *Antimicrob Agents Chemother* **45**:1843-6, 2001.
161. Conte JE, Jr., Golden JA, Kipps J, Zurlinden E. Intrapulmonary pharmacokinetics of linezolid. *Antimicrob Agents Chemother* **46**:1475-80., 2002.
162. Whitehouse T, Cepeda JA, Shulman R, Aarons L, Nalda-Molina R, Tobin C, MacGowan A, Shaw S, Kibbler C, Singer M, Wilson APR. Pharmacokinetic studies of linezolid and teicoplanin in the critically ill. *J Antimicrob Chemother* **55**:333-40, 2005.
163. Boselli E, Breilh D, Rimmele T, Djabarouti S, Toutain J, Chassard D, Saux MC, Allaouchiche B. Pharmacokinetics and intrapulmonary concentrations of linezolid administered to critically ill patients with ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* **33**:1529-33, 2005.
164. Dehghanyar P, Burger C, Zeitlinger M, Islinger F, Kovar F, Muller M, Kloft C, Joukhadar C. Penetration of linezolid into soft tissues of healthy volunteers after single and multiple doses. *Antimicrob Agents Chemother* **49**:2367-71, 2005.
165. Hollenberg SM, Parrillo JE. in: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ (Hrsg.). McGraw-Hill New York, 1997.
166. Rana B, Butcher I, Grigoris P, Murnaghan C, Seaton RA, Tobin CM. Linezolid penetration into osteo-articular tissues. *J Antimicrob Chemother* **50**:747-50., 2002.
167. Lovering AM, Zhang J, Bannister GC, Lankester BJ, Brown JH, Narendra G, MacGowan AP. Penetration of linezolid into bone, fat, muscle and haematoma of patients undergoing routine hip replacement. *J Antimicrob Chemother* **50**:73-7., 2002.
168. Honeybourne D, Tobin C, Jevons G, Andrews J, Wise R. Intrapulmonary penetration of linezolid. *J Antimicrob Chemother* **51**:1431-4, 2003.
169. Buerger C, Plock N, Dehghanyar P, Joukhadar C, Kloft C. Pharmacokinetics of unbound linezolid in plasma and tissue interstitium of critically ill patients after multiple dosing using microdialysis. *Antimicrob Agents Chemother* **50**:2455-63, 2006.
170. Buchardi H, Larsen R, Schuster H-P, Suter PM. *Die Intensivmedizin*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, 2004.
171. Hollenberg SM, Ahrens TS, Annane D, Astiz ME, Chalfin DB, Dasta JF, Heard SO, Martin C, Napolitano LM, Susla GM, Totaro R, Vincent JL, Zanotti-Cavazzoni S. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. *Crit Care Med* **32**:1928-48, 2004.
172. Power BM, Forbes AM, van Heerden PV, Ilett KF. Pharmacokinetics of drugs used in critically ill adults. *Clin Pharmacokinet* **34**:25-56, 1998.
173. Verdant C, De Backer D. How monitoring of the microcirculation may help us at the bedside. *Curr Opin Crit Care* **11**:240-4, 2005.
174. Andes D, van Ogtrop ML, Peng J, Craig WA. In vivo pharmacodynamics of a new oxazolidinone (linezolid). *Antimicrob Agents Chemother* **46**:3484-9, 2002.
175. Gentry-Nielsen MJ, Olsen KM, Preheim LC. Pharmacodynamic activity and efficacy of linezolid in a rat model of pneumococcal pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* **46**:1345-51, 2002.
176. Andes D, van Ogtrop ML, Craig WA. Abstract A-9. *38th Interscience Conference of Antimicrobial Agents Chemotherapy*, 1998.
177. Rayner CR, Forrest A, Meagher AK, Birmingham MC, Schentag JJ. Clinical pharmacodynamics of linezolid in seriously ill patients treated in a compassionate use programme. *Clin Pharmacokinet* **42**:1411-23, 2003.
178. Forrest A. Patient studies modeling Surrogates and their Linkages: MICs, Clinical Scoring, and PK/PD indices of effect. Online: http://www.isap.org/2005/Post-ICAAC-2005/slides/Forrest/Forrest-ISAP-post-ICAAC-2005_files/v3_document.htm, 2005.
179. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* **26**:1-10, 1998.

-
180. Liu P, Muller M, Derendorf H. Rational dosing of antibiotics: the use of plasma concentrations versus tissue concentrations. *Int J Antimicrob Agents* **19**:285-90., 2002.

ANHANG

8 ANHANG

PUBLIKATIONSVERZEICHNIS

Zeitschriftenbeiträge

1. Sanghani S., Fliß G, **Buerger C**, Reif S, Warnke U, Kloft C. Klinische Pharmazie, neues Hochschulfach an der Hochschule: Konzept und Evaluation. *Krankenhauspharmazie* **22**:467-72, 2001.
2. **Buerger C**, Joukhadar C, Mueller M, Kloft C. Development of an HPLC assay for linezolid and its application to *in vitro* and human microdialysis samples. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* **796(1)**:155-64, 2003.
3. Plock N, **Buerger C**, Kloft C. Successful management of discovered pH dependence in vancomycin recovery studies: Novel HPLC method for microdialysis and plasma samples. *Biomed Chromatogr* **19**:237-44, 2004.
4. Dehghanyar P, **Buerger C**, Zeitlinger M, Islinger F, Kovar F, Mueller M, Kloft C, Joukhadar C. Penetration of Linezolid into Soft Tissues of Healthy Volunteers after Single and Multiple Doses. *Antimicrob Agents Chemother* **49(6)**:2367-71, 2005.
5. Islinger F, Dehghanyar P, R. Sauer mann, **Buerger C**, Kloft C, Joukhadar C. The effect of food on plasma and tissue concentrations of linezolid after multiple doses. *Int J Antimicrob Agents* **27(2)**:108-12, 2006.
6. Schwalbe O, Plock N, **Buerger C**, Joukhadar C, Kloft C. Urea as an endogenous surrogate in human microdialysis to determine relative recovery of drugs: analytics and applications. *J Pharm Biomed Anal* **41(11)**:233-9, 2006.
7. **Buerger C**, Plock N, Dehghanyar P, Joukhadar C, Kloft C. Pharmacokinetics of unbound linezolid in plasma and tissue interstitium of critically ill patients after multiple dosing using microdialysis. *Antimicrob Agents Chemother* **50(7)**:2455-2463, 2006.
8. Simmel F, **Buerger C**, Kloft C. Plasma protein binding of linezolid *in vitro* and *in vivo*. Manuskript in Vorbereitung.

Poster / Kurzveröffentlichungen

1. Kloft C, Fliß G, Schelbert C, **Buerger C**. Pharmakokinetik bei kritisch Kranken: Neue Ansätze für individuelle Dosierungsschemata. *Gemeinsame Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin und der Österreichischen Gesellschaft für Internistische und Allgemeine Intensivmedizin*, Halle, 20.-23.06.2001. *Intensivmed* **38**:356, 2001.
2. **Buerger C**, Kloft C. Development of an integrated pharmacokinetic/pharmacodynamic model for busulfan. *Joint Meeting der Arbeitsgruppen der Central European Society for Anticancer Drug Research (CESAR-EWIV)*, Kiel, 28.-30.06.2001. *Int J Clin Pharmacol Ther* **40**:391, 2002.
3. **Buerger C**, Joukhadar C, Mueller M, Kloft C. Individualization of drug therapy by monitoring drug concentration at the target site of action. *Vorsymposium der AG Klinische Pharmazie anlässlich der Jahrestagung der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft (DPhG)*, Berlin, 09.-12.10.2002. *Arch Pharm* **335 (Suppl. 1)**:37, 2002.
4. Sanghani S, **Buerger C**, Fliß G, Huether A, Reif S, Warnke U, Kloft C. Quantitative and qualitative evaluation of the novel Clinical Pharmacy course in Berlin, Germany. *30th European Symposium on Clinical Pharmacy*, Antwerp, 10.-13.10.2002. *Pharm World Sci* **24**:39, 2002.
5. **Buerger C**, Joukhadar C, Mueller M, Kloft C. Therapieindividualisierung durch Monitoring der Arzneistoffkonzentration in der Biophase. *Vorsymposium der AG Klinische Pharmazie anlässlich der Jahrestagung der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft (DPhG)*, Berlin, 09.-12.10.2002. *Med Monatsschr Pharm* **26**:158-9, 2003.
6. Schwalbe O, **Buerger C**, Plock N, Kloft C. Urea as a reference compound to determine the *in vivo* recovery in human microdialysis samples. *Jahrestagung der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft (DPhG)*, Würzburg, 08.-11.10.2003. *Tagungsband*:111, 2003.
7. Plock N, **Buerger C**, Kloft C. Rapid and sensitive HPLC quantification of vancomycin in

- critically ill patients. *Jahrestagung der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft (DPhG)*, Würzburg, 08.-11.10.2003. *Tagungsband*:61, 2003.
8. **Buerger C**, Plock N, Joukhadar C, Mueller M, Kloft C. Tissue pharmacokinetics of linezolid assessed by microdialysis. *Int J Clin Pharmacol Ther* **7**:399, 2004.
 9. Dehghanyar P, **Buerger C**, Kovar F, Kloft C, Mueller M, Joukhadar C. The pharmacokinetics of linezolid for plasma and tissues after single and multiple doses in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther* **7**:412, 2004.
 10. Schwalbe O, **Buerger C**, Plock N, Kloft C. Determination of *in vivo* recovery in human microdialysis samples: Urea as a reference compound. *Int J Clin Pharmacol Ther* **7**:398, 2004.
 11. **Buerger C**, Plock N, Joukhadar C, Mueller M, Kloft C. Tissue pharmacokinetics of linezolid assessed by microdialysis. *World Conference on Dosing of Antiinfectives*, Nürnberg, 06.-11.09.2004. *Tagungsband*:417, 2004.
 12. Schwalbe O, **Buerger C**, Plock N, Scheerans C, Kloft C. Human Microdialysis: Urea as an Endogenous Reference Compound to Determine Relative Recovery of Drugs. *World Conference on Dosing of Antiinfectives*, Nürnberg, 06.-11.09.2004. *Tagungsband*:478, 2004.
 13. Plock N, **Buerger C**, Kuester K, Joukhadar C, Kljucar S, Kloft C. A Population Pharmacokinetic Model for the Simultaneous Description of Linezolid Tissue and Plasma Disposition in Healthy Volunteers and Septic Patients. *15th Annual Meeting der Population Approach Group Europe (PAGE)*, Brügge, Belgien, 14.-16.06.2006. *PAGE*, **15**:886, 2006.

Vorträge

1. **Buerger C**, Kloft C. Development of an integrated pharmacokinetic/pharmacodynamic model for busulfan. *Joint Meeting der Arbeitsgruppen der Central European Society for Anticancer Drug Research (CESAR-EWIV)*, Kiel, 28.-30.06.2001.
2. **Buerger C**, Joukhadar C, Mueller M, Kloft C. Therapieindividualisierung durch Monitoring der Arzneistoffkonzentration in der Biophase. *Vorsymposium der AG Klinische Pharmazie anlässlich der Jahrestagung der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft (DPhG)*, Berlin, 09.-12.10.2002.
3. **Buerger C**, Plock N, Joukhadar C, Mueller M, Kloft C. Pharmakokinetik von Linezolid am Wirkort. *DPhG 2004 – Der wissenschaftliche Nachwuchs stellt sich vor*. Berlin, 05.07.2004.

DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. C. Kloft für die Überlassung des interessanten Themas und ihre intensive Betreuung der Arbeit. Ich danke ihr für ihr Engagement, für ihre wissenschaftlichen Anregungen und die fördernde Kritik.

Herrn Prof. Dr. H.-H. Borchert danke ich herzlich für die hilfreichen Anmerkungen und für seine Gutachtertätigkeit. Ihm und allen weiteren Mitgliedern der Prüfungskommission danke ich für ihre Teilnahme und ihr Interesse.

Bei Herrn Dr. W. Mehnert möchte ich mich für seine ständige Diskussions- und Hilfsbereitschaft in verschiedenen Phasen meiner Promotion bedanken.

Den Kooperationspartnern in der Abt. Klinische Pharmakologie der Medizinischen Universität Wien und der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin der DRK-Kliniken Berlin, Campus Westend, Herrn Dr. C. Joukhadar und Herrn CA Dr. S. Ključar, sei stellvertretend für alle beteiligten Ärzte und das Pflegepersonal sehr herzlich gedankt. Mein ausdrücklicher Dank gilt allen Studienteilnehmern, die im Falle der Patienten und ihrer Angehörigen trotz ihrer schwierigen Situation an der Studie teilgenommen haben und damit diese Arbeit ermöglicht haben.

Herrn Dr. H. Schmidt (Pfizer Pharma GmbH) und Herrn Dr. B. Timmler (ehem. Pharmacia GmbH) sei für die konstruktive Zusammenarbeit gedankt.

Allen Mitgliedern der Arbeitsgruppe Klinische Pharmazie sowie den Kolleginnen und Kollegen des Praktikums im 6. und 8. Fachsemester möchte ich ein herzliches Dankeschön für die gute Zusammenarbeit und das freundschaftliche Arbeitsklima aussprechen. Im Besonderen danke ich Frau G. Fliß und Herrn T. Lehr für die gute Zusammenarbeit, ihre Freundschaft und Hilfsbereitschaft im Doktorandenalltag. Herrn M. Nürnberg danke ich für die zuverlässige und schnelle Lösung aller EDV-Probleme.

Bedanken möchte ich mich bei allen ehemaligen Auszubildenden, insbesondere bei Frau J. Szmania, Frau Y. Müller und Frau J. Müller für die zuverlässige Unterstützung bei der Bioanalytik und den Mikrodialyse-Experimenten.

Dem Team der Apotheke des Helios-Klinikum Berlin-Buch und Frau Dr. S Bischoff sei an dieser Stelle für die Unterstützung und das Verständnis in der letzten Phase meiner Promotion gedankt.

Mein sehr herzlicher Dank gilt Frau N. Plock für ihre Freundschaft, die intensive und konstruktive Zusammenarbeit sowie ihre zuverlässige Unterstützung in allen Belangen des Doktorandenlebens.

Nicht zuletzt danke ich herzlichst Herrn Dr. W. Huhnt für die vielen Anregungen und seine Geduld, die mich durch die Höhen und Tiefen dieser Arbeit begleitet haben.