

1 Einleitung

Bei der mathematischen Modellierung chemischer und biologischer Prozesse spielen neben Massenbilanzen, Mischungsproblemen und Phasentrennungen kinetische Betrachtungen eine wichtige Rolle. Die Kinetik beschäftigt sich mit dem Zeitverhalten der Reaktionen und benutzt für die Beschreibung dieser Vorgänge die Konzentrationen der beteiligten Substanzen in einer bestimmten „Umgebung“ sowie Reaktionsgeschwindigkeiten, Reaktionsordnungen und problemabhängige Parameter. In der Technischen Chemie kann es sich bei der betrachteten Umgebung um ganze Reaktoren, räumlich definierte Teile von Reaktoren, durch Aggregatzustände definierte Phasen oder komplexe Mehrreaktorsysteme (Kaskaden) handeln. In der Biologie können dies einzelne Zellen, Partikel oder auch, wie in der Pharmakokinetik, der Organismus eines Lebewesens oder dessen Kompartimente oder Subkompartimente sein. Als auftretende Prozesse lassen sich dabei Austauschprozesse (Übergang von einer Umgebung in eine andere) oder Umwandlungsprozesse festlegen.

Bei der Modellierung eines Systems stellen sich im Allgemeinen folgende Aufgaben:

1. Identifizierung von elementaren Prozessen („Welche elementaren Reaktionen finden statt?“) und deren Beschreibung durch Differentialgleichungen
2. Verschaltung der elementaren Prozesse („Wie sieht der zeitliche Ablauf der elementaren Prozesse aus, welcher Prozess steuert den anderen?“) zu einem Gesamtmodell

Beide Aufgaben können bei realen Anwendungen sehr komplexe Probleme darstellen. Manche Elementarprozesse sind erst im Gesamtkontext eines Modells wirksam bzw. überprüfbar (Beispiel Initiation), so dass man bei dem Versuch der Identifizierung den Gesamtprozess nicht unbedingt durch tatsächliches Zerspalten wirklich in seine elementaren Prozesse zerlegen kann. Ein komplexes System wiederum besteht aus so vielen Freiheitsgraden, dass mögliche Abweichungen zwischen Modell und Beobachtungen nur schwer auf einzelne Prozesse zurückgeführt werden können.

Da der Druck zur schnellen Neuentwicklung und Optimierung von Modellen gross ist (gerade die Kinetik, die innerhalb eines Systems abläuft, hat messbaren Einfluss auf z.Bsp. Produkteigenschaften und Verfahrensdaten), kommt mehr denn je der Wunsch auf, Systeme neu zu modellieren oder bisherige Modelle zu erweitern und zu präzisieren. Abhängig von der Zielsetzung muss der Modellierer sich mit einem singulären Modell (Verfeinerung eines Modells), mit mehreren ähnlichen Modellen (Neumodellierung oder Präzision eines bereits bekannten Prozesses) oder mit vielen konkurrierenden Modellen (Neumodellierung) befassen und diese oft noch in größeren Kontext einbetten. Da neue Modelle einerseits (nur) so komplex und vollständig sind, wie der Modellierer Phantasie und Kenntnis beweist und außerdem die Modellierungsumgebung es zulässt, andererseits aber durchaus auch redundante Modellteile oder aber unnötige Effekte beinhalten können, kann es eine Vielzahl konkurrierender Gesamtmodelle geben, die alle ein und dasselbe System oder, besser gesagt, eine Ansicht dieses Systems beschreiben sollen.

Damit steht man aber vor dem Problem, aus verschiedenen möglichen Modellen das eine zu finden, welches ein zugrundeliegendes System am besten beschreibt. Da sich

dieses System nach aussen im Wesentlichen über die Messdaten definiert, die aus ihm gewonnen werden, müssen die Kriterien, die zur Selektion oder zum Vorzug eines Modells gegenüber einem anderen herangezogen werden sollen, sich über den Vergleich der aus dem Prozess gewonnenen Messdaten mit Ergebnissen aus der Auswertung des Modells definieren. Der direkte Vergleich von Messdaten und Modelldaten führt zum allgemein bekannten Begriff des *Residuums*, welches als Abstandsmesser zwischen Modell- und Messdaten definiert ist und als *ein* Kriterium zum Vergleichen von Modellen genannt werden kann. Im Allgemeinen versucht man vor dem Vergleich, die Stellgrößen eines Modells, nämlich die Parameter, so zu bestimmen, dass das Residuum dieses Modells in Bezug auf die Messdaten möglichst klein ist. Da heutige Simulationstools durchaus die Möglichkeit bieten, in ihren Parameterschätz-Modulen gleichzeitig (!) Messdaten eines Systems aus sehr verschiedenen Versuchsbedingungen abzubilden und die Parameter anzupassen, kann man durch gute Wahl der Versuchsbedingungen sinnvolle Messdaten liefern und damit ein durchaus vollständiges und detailliertes Bild des Systems angeben. In der Regel (und diese Annahme soll ein Ausgangspunkt dieser Arbeit sein) unterscheiden sich mehrere Modelle durchaus in den Bereichen guter oder schlechter Übereinstimmung mit den Daten, weisen aber insgesamt ein ähnliches (schlechtes?) Residuum auf. Das Residuum reicht als Kriterium zur Modellbewertung demnach oft nicht aus.

Das Overlap-Konzept zur Modellbewertung Die Idee, Messdatenstreuungen im Zusammenhang mit der Bewertung von Modellen zu berücksichtigen, ist nicht neu, und findet zum Beispiel bei der Bestimmung der Konfidenzintervalle von optimalen Parametern ihren Niederschlag. Unbefriedigend daran bleibt, dass die Auswertung der Information „Messdatenstreuung“ erst im Anschluss an eine Parameterschätzung erfolgt. Eine neue Idee ist nun, eine Überlappung (*overlap*) von Messdatenstreuung und Modellstreuung zu definieren. Mit der Überlappung in jedem Messpunkt wird untersucht, ob bzw. wie weit ein Modell durch Störungen in seinen Parametern die Messdatenstreuung abzubilden vermag. Ein Abstandsbegriff kann sich nun auf Messdaten und Messdatenstreuung beziehen und birgt damit eine komplexere Information als das Residuum bisher. Die Einbeziehung der Überlappung von Messdatenstreuung und Modellstreuung in die Parameterschätzung unterscheidet dieses, von uns als Overlap-Konzept bezeichnete, Vorgehen von den üblichen Verfahren zur Einbeziehung von Messdatenstreuungen und macht es so erfolgversprechend.

Neben der theoretischen Aufarbeitung (Definition einer Modellstreuung, Definition des Overlap, Erweiterung eines Optimierungsalgorithmus) ist die algorithmische Implementierung eine der Aufgaben, um die Tragfähigkeit des Konzeptes nachzuweisen; dies ist Hauptschwerpunkt des ersten Teils dieser Arbeit. Die dabei wesentlichen Schritte umfassen die Berechnung des Overlaps eines (statischen) Modells mit gestreuten Messdaten und nicht genau bekannten Parametern (dazu gehören Überlegungen und Erweiterungen zur Berechnung der Propagation von Parametern), wie auch die Anpassung der Parameterschätzung an das Overlap-Konzept (mit einer durch die Einführung von Parameterstreuungen erhöhten Anzahl an Parametern und einer veränderten Jacobi-Matrix). Dabei werden auch Notwendigkeiten wie die Implementation eines zusätzlichen Algorithmus zur Bestimmung essentieller Freiheitsgrade (zur Berücksichtigung der Korrelationen zwischen den Parametern innerhalb der Parameterschätzung), oder die Einführung von Broyden-Approximationen zur effizienten Optimierung des Overlaps angesprochen.

Hochgradig komplexe Modelle aus der „real world“ werden heute mit Hilfe spezieller Software aufgestellt und untersucht, die neben den notwendigen numerischen Lösern für gewöhnliche Differentialgleichungen auch z.Bsp. Module zur Parameteroptimierung enthalten. Eines der anerkannten Modellier- und Simulationswerkzeuge ist das Programmpaket PRESTO-KINETICS der Firma CiT, welches seit über 10 Jahren in der industriellen, überwiegend chemischen, Anwendung genutzt und anerkannt wird. Im Rahmen dieses Softwaretools können auch komplexe Modelle in feinste Unterstrukturen zerlegt und detailliert beschrieben werden, ohne auf die vollständige explizite Eingabe von Differentialgleichungen zurückgehen zu müssen. Damit ist die Bearbeitung der Aufgaben 1 und 2 auf effektive Art möglich. Neben der dynamischen Simulation von Kinetiken steht die Anpassung der Kinetiken an gegebene Daten im Vordergrund der Anwendung. Hierzu ist ein Tool zur Parameterschätzung implementiert, welches unter anderem ein (ableitungsorientiertes) gedämpftes Gauss-Newton-Verfahren bietet. PRESTO-KINETICS wurde von der Autorin in weiten Teilen mitentwickelt und damit besteht die Möglichkeit des direkten Zugriffs auf den Quellcode - neue Ideen können in ein bereits gefestigtes Simulationswerkzeug integriert werden. Konsequenterweise beruht die vorliegende Arbeit auf der Realisierung der erarbeiteten, generellen Konzepte zur Modellierung und Modellbewertung in PRESTO-KINETICS.

Anwendungsgebiet Pharmakokinetik Bei der Pharmakokinetik handelt sich um die Untersuchung der dynamischen Verteilung und Interaktion von Wirkstoffen in einem Organismus. Dieses Gebiet ist eines, welches in Hinblick auf „Modell-Findung“ noch bei weitem nicht so erforscht ist wie das der chemischen Reaktionskinetik. Der Stand der Forschung in diesem Gebiet kann so zusammengefasst werden, dass vor allem physiologiebasierte Modelle verwendet werden, die die Organotopologie, d.h. die Verbindungsstrukturen zwischen sämtlichen Organen eines Organismus, berücksichtigen. Eine vollständige Betrachtung macht sogar die Unterteilung dieser Organe (oder Kompartimente) in Subkompartimente nötig, wie es in der Literatur (Poulin, Theil, Kawai) beschrieben und für diese Arbeit vorausgesetzt wird.

Bisher gibt es keine Software, die für die Pharmakokinetik eine problemorientierte, variable und freie Modellierungsumgebung bietet. Weiterführende Wirkstoff-Studien sowie Vergleiche zwischen Ergebnissen in verschiedenen Individuen oder Individuengruppen, in Organismen mit ausnahmslos gesunden Organen und Organismen mit krankheitsbefallenen Organen (um nur einige zu nennen), könnten wichtige Erkenntnisse auch in Hinblick auf z.Bsp. Wirksamkeit und Verträglichkeit eines Medikamentes bringen. Sie führen aber erst bei einer Vielzahl an Rechnungen und Variationen zu signifikanten, aussagekräftigen Resultaten. Ist es aber mühsam oder praktisch unmöglich, solche Rechnungen schnell durchzuführen, so finden Variationen dieser Art erst gar nicht statt. Aufgrund der vorliegenden Problemstruktur ist auch PRESTO-KINETICS für diese Aufgabe nicht geeignet. Der zweite Teil der Arbeit beschäftigt sich daher mit der konzeptionellen und implementationstechnischen Entwicklung eines *neuen* Softwarepaketes zur Modellierung von pharmakokinetischen Systemen, von Elementarprozessen (Aufgabe 1) bis hin zu Gesamtmodellen (Aufgabe 2).

Orthogonalität als Prinzip der computer-gestützten Modellierung In Zusammenarbeit mit Dr. Wilhelm Huisinga von der FU Berlin wurde in den letzten

Jahren ein grundlegendes Konzept zur Identifizierung der elementaren Prozesse als modulare Bausteine zur Modellierung von Vorgängen im Organismus entwickelt. Im Zuge der Kooperation wurden die physiologischen Effekte „Flow“ zwischen Organen/Kompartimenten, „Transfer“ zwischen Subkompartimenten, „Bindung“ als Puffer für aktionsfähige (Wirkstoff-)Moleküle und „Metabolismen“ als Interaktion zwischen Wirkstoffen als die zu betrachtenden Effekte festgelegt (siehe Aufgabe 1). Nach dem aktuellen Stand der Modellierung gibt es für jeden Effekt verschiedene konkurrierende Modellansätze; Fragestellungen der Bewertung verschiedener solcher Modelle können für einzelne Effekte mit Hilfe des Overlap-Konzepts in PRESTO-KINETICS behandelt und beantwortet werden. Pharmakokinetische Gesamtmodelle werden aber durch die Betrachtung *all* dieser Effekte in *jedem* Subkompartiment *jeden* Organs einer *Gesamttopologie* gebildet.

In der Pharmakokinetik müssen demnach eine Vielzahl an Verteilungsräumen, also Räume mit einer gleichmäßigen Konzentrationsverteilung, betrachtet werden. Die Kinetiken, die in jedem Verteilungsraum des Organismus auftreten, können grundsätzlich alle als strukturell unterschiedlich angenommen werden. Physiologische Überlegungen legen aber nahe, gleiche physiologische Effekte in verschiedenen Kompartimenten als strukturell gleich zu behandeln, in der Regel aber von unterschiedlichen Werten der Parameter (abhängig vom Ort ihrer Auswertung) auszugehen. Beispiel: In den Muskeln wird ein Wirkstoff etwa auf die gleiche Art abgebaut wie in der Lunge, möglicherweise aber schneller oder langsamer. Als weiteres Beispiel kann man anführen, dass (möglicherweise) in sämtlichen Organen der Übergang vom Plasma in das sogenannte Interstitium über Diffusion gesteuert wird. Eine sorgfältige Untersuchung der bisher in der Modellierung genutzten Parameter ergibt, dass deren Werte nicht nur organabhängig (bzw. kompartimentabhängig) sein können, sondern, unabhängig davon, auch wirkstoffabhängig und/oder individuenabhängig sein können.

Sowohl die *Vielfalt* als auch die *strukturelle Gleichheit* der Kinetiken gilt es bei Vorhandensein einer *Vielzahl* an Verteilungsräumen mit (ortsabhängigen) Parametern in Betracht zu ziehen, will man den Aufbau eines pharmakokinetischen Gesamtmodells (Aufgabe 2) unterstützen. Über das Aufstellen und Simulieren eines Modells hinaus sind Vergleichsstudien der Art

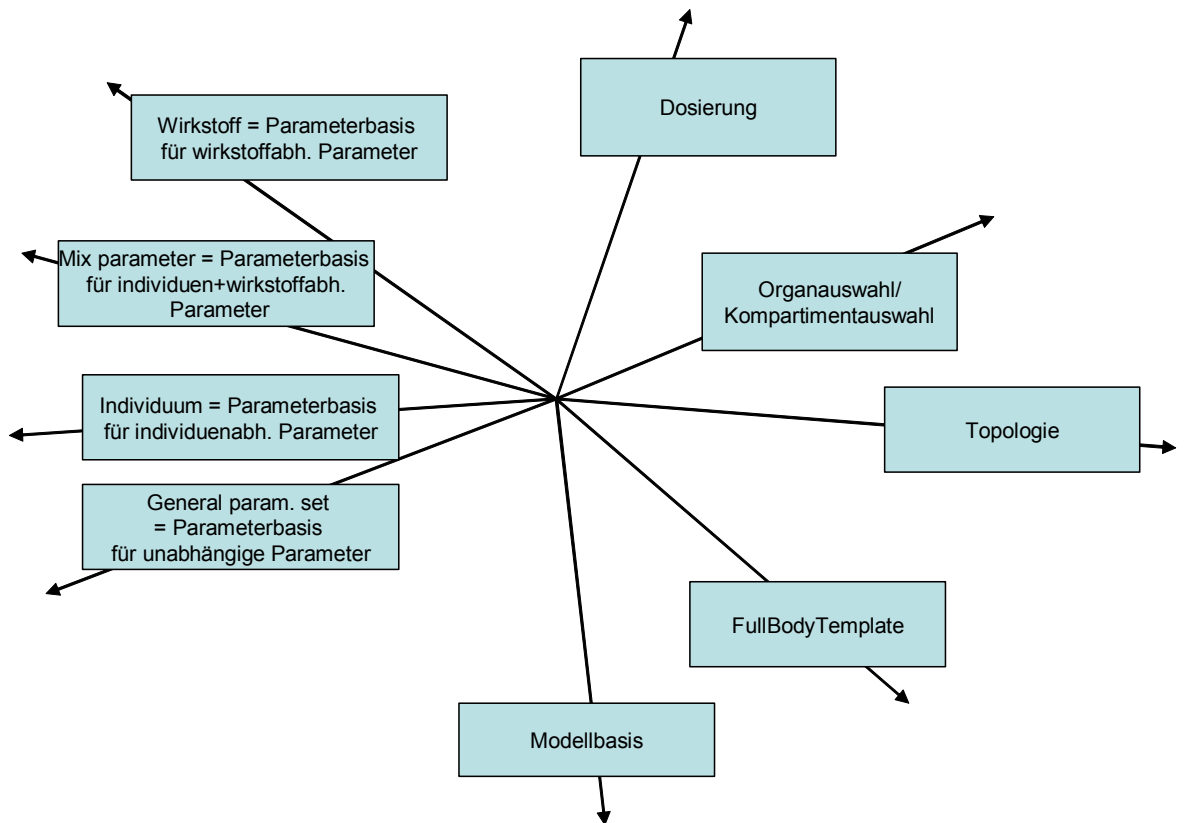
1. wie verhalten sich verschiedene Wirkstoffe bei gleicher Kinetik und Topologie
2. wie verhält sich ein Wirkstoff in verschiedenen Individuen(gruppen) oder verschiedenen Spezies
3. wie verhält sich ein Wirkstoff bei verschiedenen Kinetiken (Modellen)

einige der wichtigsten Fragestellungen der Pharmakokinetik. Die vorliegende Arbeit schlägt zur Auflösung dieser Problematik folgendes **Orthogonalitätsprinzip** vor:

Diejenigen Informationen, die variiert werden sollen, müssen orthogonal zu anderen Informationen des pharmakokinetischen Systems beschrieben werden. Aus den Fragestellungen bisher haben wir die Organauswahl, die betrachtete Topologie, die Dosierung, die Beschreibung der Kinetik in einem Verteilungsraum, sowie die Parameter, die zur Modellierung eingesetzt werden, als solche Variationsgrößen bereits festgelegt.

Die Parameter wiederum zerlegen wir gemäß ihrer speziellen Abhängigkeit (wirkstoffabhängig, individuenabhängig, wirkstoff- und individuenabhängig, unabhängig) in weitere orthogonale Strukturen: die Eigenschaften eines Wirkstoffs oder eines Individuums werden damit in einer Parametermenge abgebildet, indem sie die Werte für die Parameter liefern.

Auch für das Organ bilden wir durch die Zerlegung in 4 Subkompartimente eine Feinstruktur, die aber auf dem aktuellen Stand der Modellierung nicht zur Variation freigegeben, sondern fest vorgegeben wird.



Als Folge dieser Zerlegung muss die Kinetikbeschreibung, also die Darstellung eines der oben beschriebenen Effekte Flow, Transfer, Bindung, Metabolismus, unabhängig von konkreter Wirkstoff- und Individuenauswahl oder Organzuordnung verlangt werden. Dies wird durch Parametrisierung sämtlicher Eigenschaften möglich. Die Vielzahl an solchen unterschiedlichen Kinetikbeschreibungen muss dem Modellierer gesammelt zur Verfügung stehen - eine *Modellbasis* muss angelegt werden.

Um nun ein pharmakokologisches Gesamtsystem zu bilden, führen wir eine weitere Struktur ein, die sogenannten *FullBodyTemplates*. In ihnen findet die Verknüpfung von Topologie (=>Organ=>Subkompartiment) und Kinetikbeschreibung statt, indem ausgesuchte Modelle aus der Modellbasis bestimmten physiologischen Effekten in bestimmten Subkompartimenten einer Topologie zugeordnet werden. Ein FullBodyTemplate ist damit ein physiologiebasiertes Gesamtmodell, aber nicht rechenbar,

solange es keine Werte für die in seinen Elementarmodellen referenzierten Parameter hat. Erst die Zuordnung von Werten eines Wirkstoffs, Werten eines Individuums usw. erlaubt die Simulation. Durch Austausch jeweils einer (oder mehrerer) dieser Komponenten (vom FullBodyTemplate über Modelle bis zu Dosierungen und Parametern) sind Vergleichsstudien aller Art möglich!

Auf Basis dieser Erkenntnisse wurde von der Autorin ein neues Softwarepaket MEDICI-PK implementiert, in welchem die skizzierten orthogonalen Strukturen implementiert sind. Das gesamte Differentialgleichungssystem, welches anhand des FullBodyTemplates und der darin verwendeten Modelle definiert ist, wird automatisch nach den Regeln eines Kalküls aufgestellt und gerechnet. Sowohl die Definition der vorhandenen Organe/Kompartimente als auch die Festlegung einer Topologie, als auch die Auswahl der Wirkstoffe und Individuen können vom Benutzer definiert werden. Es können mehrere (theoretisch beliebig viele) Wirkstoffe gleichzeitig durchgerechnet werden. Dies ist Voraussetzung dafür, dass Interaktionen zwischen mehreren beteiligten Wirkstoffen definiert werden können. Die Parameter werden als wirkstoffabhängig, individuenabhängig und/oder organabhängig in eigenen zugeordneten Datenbasen gepflegt; abhängig von den ausgewählten, zu simulierenden Wirkstoffen und dem ausgewählten Individuum werden diese für jede Differentialgleichung ausgewertet.

Ziel der Arbeit Ziel des ersten Teils dieser Arbeit ist es, die theoretische und praktische Integration des Overlap-Konzepts in die Parameterschätzung eines bereits existierenden Softwarepaketes zu beschreiben, welches in dem Gebiet der allgemeinen Reaktionskinetik bereits erfolgreich eingesetzt wird. Zunächst wird allgemein in das Thema der Modellierung und Modellbewertung eingeführt (Stichworte Modellidee, Messdaten, Parameterschätzung), um das neue Konzept zu motivieren und in das Modellierungsfeld einzubetten, ohne dabei auf Einzelheiten genauer einzugehen oder den Anspruch auf Vollständigkeit zu erheben. In den dann folgenden Kapiteln soll aufgezeigt werden, welche Anpassungen und Erweiterungen eines Optimierungsalgorithmus (in unserem Fall ein gedämpftes Gauss-Newton-Verfahren) nötig sind, um dieses Konzept, dessen theoretische Relevanz bereits feststeht und an Beispielen auch bereits gezeigt wurde, nutzbar zu machen. Ein Verfahren zur Reduzierung der betrachteten Richtungen innerhalb des Algorithmus muss dargestellt werden, da es sich als notwendig erwiesen hat, Abhängigkeiten zwischen den Parametern zu eliminieren. Die Effektivität dieses Verfahrens, welches auch unabhängig vom Konzept des Overlap eingesetzt werden kann, wird an einem hochgradig komplizierten Beispiel gezeigt. Ein weiteres Beispiel zeigt, dass die Overlap-Erweiterung einen wichtigen Beitrag zur Modelldiskriminierung auch innerhalb einer Teilmodellierung des Anwendungsgebietes Pharmakokinetik darstellt.

Der zweite Teil der Arbeit präsentiert das Darstellungs- und Auswertungskonzept, auf dessen Grundlage dann ein neues Softwarepaket zur Modellierung von pharmakokinetischen Modellen entstanden ist. Die Orthogonalisierung der Informationen bezüglich Kompartimentierung, Topologie und Modellierung muss aufbereitet werden. Das Kalkül, anhand dessen das Programmpaket überhaupt in die Lage versetzt wird, automatisch ein Differentialgleichungssystem aufzustellen, wird im Anschluss daran beschrieben. Die wiederum orthogonale Behandlung der Parameter ist ein weiterer wichtiger Baustein, der aus dem DGL-System erst ein rechenbares System macht. Es muss geprüft werden, in welcher Form diese theoretisch entwickelten Strukturen

auch tatsächlich Einzug in das Programmpaket gefunden haben. Ein Beispiel zeigt die Effektivität und den Nutzen des entstandenen Programms vor allem in Hinblick auf Austauschbarkeit von Strukturen.

Hauptschwerpunkt dieser Arbeit ist weder die rein theoretische Abhandlung von weiterführenden Konzepten noch die rein informationstechnische Umsetzung von solchen Konzepten. Diese Arbeit befasst sich im ersten Teil mit der Frage: Welchen Nutzen hat ein mathematisches Konzept wie der Overlap und wie kann es nutzbar gemacht werden, und im zweiten Teil mit der Frage des grundsätzlichen Entwurfs eines Modellierkonzepts und seiner Umsetzung. Diese Arbeit soll insgesamt auf einem Grenzgebiet zwischen Mathematik und Informatik angesiedelt werden.