

9 Modellierung in der Pharmakokinetik

Die Pharmakologie (von griechisch *pharmakon* - Arzneimittel und *logos* - Lehre) beschäftigt sich mit der Wirkung von Arzneimitteln im menschlichen oder tierischen Körper. Sie wird allgemein in zwei Hauptbereiche unterteilt: der Bereich der Pharmakodynamik, die sich mit der unmittelbaren Wirkung eines Arzneistoffs am Wirkort beschäftigt, und der der Pharmakokinetik, in der untersucht wird, wie und in welchem Ausmaß ein Arzneistoff zum Wirkort gelangt oder von ihm entfernt wird. Die Pharmakokinetik (häufig auch kurz PK genannt) versucht, die Konzentrationsverläufe eines Wirkstoffes, die nach einer Wirkstoffgabe im Organismus eines Individuums zu erwarten sind, zu bestimmen. Interessierende Fragen sind: wie schnell verteilt sich ein Wirkstoff im Organismus, welche (Spitzen-)Konzentrationen werden erreicht, wie schnell gelangt der Wirkstoff zwecks Abbau in die Leber, mit welcher Rate wird er dort ausgeschieden, wie schnell geht die Ausscheidung vor sich, ist der Wirkstoff an der Blut-Hirn-Schranke durchlässig, findet Metabolisierung statt, welche Metaboliten entstehen, welche Eigenschaften haben diese und viele andere mehr. Diese Fragen sind grundlegend für Weiterentwicklungen im Bereich der Medikamentenentwicklung (drug discovery), da z.Bsp. die unterschiedliche Wirksamkeit (efficacy) verschiedener Wirkstoffe erklärt werden könnte, aber auch im Bereich der Medikamentenanwendung, auch Stichwort Doping. Fehlende Kenntnis der Pharmakokinetik sowie Pharmakodynamik kann bei Mensch und Tier zu gesundheitlichen Schäden bis zum Tod führen, wenn nämlich die Auswirkungen der Medikamentengabe falsch abgeschätzt werden.

Bemerkung 9 *Dr. Friedrich Hartmut Dost gilt als Vater der Pharmakokinetik, seit er 1953 in einem berühmten Buch „Der Blutspiegel“ ([11]) Gesetzmäßigkeiten und zeitlichen Ablauf der Aufnahme, der Verteilung und der Ausscheidung von Medikamenten im Organismus aufzeigte*

Die Vorgänge im Organismus können heute schon recht detailliert beschrieben sowie erklärt und gemessen werden ([12],[14]). Die Konzentration ändert sich nach der Applikation im Körper als Funktion der Zeit und wird durch folgende Faktoren beeinflusst: Liberation, d.h. die Freisetzung des Wirkstoffes aus seiner Arzneiform, Absorption (Aufnahme durch biologische Membranen in die Blutbahn), Distribution (Verteilung im Organismus), Metabolisierung (Biotransformation) und Elimination (Ausscheidung), im Folgenden (wie auch üblicherweise) auch als (L)ADME-Prozesse bezeichnet. Diese Vorgänge werden durch pharmakokinetische Parameter wie Bioverfügbarkeit, Verteilungsvolumen und Clearance (siehe 9.1.3) beeinflusst bzw. definieren diese. Man weiß auch, dass nur der freie, ungebundene Teil des Wirkstoffes bis zum Rezeptor und damit zum Ort seiner Wirkung permeieren kann, während der an Plasmateile oder andere Blutbestandteile gebundene Teil im Blut fixiert ist. Dieser Plasmaproteinbindung genannte Vorgang ist zwar reversibel, kann jedoch die Aktivität eines Wirkstoffes deutlich beeinflussen. Daneben kann auch eine Bindung an Gewebsproteine oder im Fettgewebe stattfinden. Diese Ablagerung ist ebenfalls temporär, kann sich aber verzögernd auf die Ausscheidung auswirken, weil der Wirkstoff nicht durch die Ausscheidungsorgane filtriert werden kann. Der Metabolisierung unterliegen alle chemischen Verbindungen im Körper. Schon beim Durchtritt durch die Darmschleimhaut und beim ersten Durchgang durch die Leber werden viele Arzneistoffe in ihrer Struktur verändert und büßen ihre Wirksamkeit teilweise oder völlig

ein (englisch: first-pass-Effekt). Gleichzeitig stellt die Metabolisierung die Vorbereitung des Pharmakons auf die Exkretion dar. Dabei werden zum Beispiel aus lipophilen Substanzen gut wasserlösliche gebildet, um eine bessere Ausscheidung über die Nieren (mit dem Urin) oder die Galle (mit der Faeces) zu erreichen.

Durch die Entwicklungen in der Messtechnik (Chromatographen, Massenspektrometer) können heute die Konzentrationen eines Wirkstoffes im Blut (Plasma) und im Urin gemessen werden, ebenso kann z.Bsp. durch radioaktive Markierungen der Verlauf der Substanz im Organismus verfolgt werden. Anhand dieser Messmöglichkeiten konnten wichtige Erkenntnisse der Vorgänge gesammelt werden: Die Geschwindigkeit, mit der die Substanz im Blut erscheint, hängt lediglich von der Applikationsgeschwindigkeit ab ([15]); dadurch kann der Vorgang der Resorption bei intravenös verabreichten Dosierungen aus den pharmakokinetischen Berechnungen ausgeklammert werden. Bei nicht-intravasalen Applikationen hängt die Resorption von der Liberationsgeschwindigkeit, der Applikationsform und -ort, den physikalisch-chemischen Eigenschaften und der Stoffkonzentration am Applikationsort ab ([28]). Auch die Distribution, also die Weiterverteilung der Substanz, wird von substanzspezifischen Eigenschaften (mit)bestimmt: Molekülgröße, Lipidlöslichkeit, pH-Wert.

Dieser Ausschnitt aus den Erkenntnissen zeigt bereits, dass es sowohl gesicherte Erkenntnisse als auch eine Vielzahl an Vermutungen hinsichtlich der Beschreibung der Vorgänge und Zusammenhänge gibt. Da auch die Messmethoden ständiger Innovation unterliegen, (als Beispiel sei das Fluoreszenzmikroskop genannt), ist die Weiterentwicklung der Modellierung angezeigt.

Im folgenden wollen wir einen Einstieg in die Modellierung der Pharmakokinetik geben. Dazu genügt es, das Modellierprinzip an niedrig-kompartimentierten Modellen aufzuzeigen. Wichtig ist es, sich aus diesen Anfängen und dem schon bereits gesicherten Wissen Grundprinzipien zu erschließen, die bei den aktuellen physiologiebasierten Modellen die Grundlagen bilden und in einem neuen Softwaretool berücksichtigt werden sollten.

9.1 Erste Pharmakokinetische Modelle

Der Begriff des Kompartiments ist grundlegend für die Modellierung in der Pharmakokinetik. Mit einem Kompartiment wird ein Verteilungsraum bezeichnet, d.h. ein Raum, in dem eine gleichmäßige Konzentrationsverteilung angenommen wird. Um die Verteilungs- und Eliminationsvorgänge in einem Organismus zu modellieren, wird dieser in Kompartimente unterteilt; meist sind dies die Organe oder Cluster von Organen (z.Bsp. Magen-Darm-Trakt als Cluster, Herz, Lunge, Arterie als Organe), es können aber auch Teile von Organen oder Gewebearten sein. Die ersten Modelle betrachteten lediglich ein solches Kompartiment, mussten dazu also (um auch Dosierung und Elimination zu berücksichtigen) aus dem gesamten Organismus ein Kompartiment machen:

9.1.1 Ein-Kompartiment-Modell

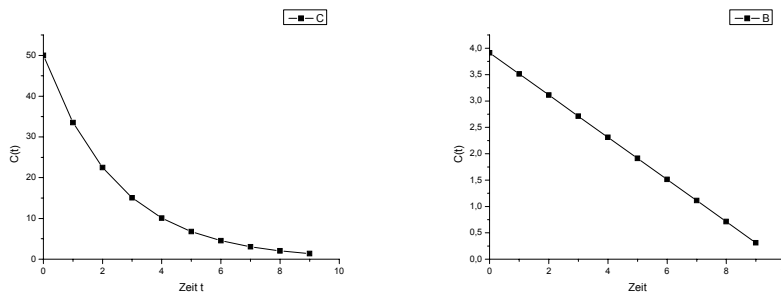
Im Ein-Kompartiment-Modell verteilt sich eine Substanz hypothetisch im Körper als einem einzigen zentralen Kompartiment. Bei intravenöser Gabe ist die volle Konzentration sofort im Blut gleichmäßig vorhanden. Daher findet keine Distribution statt, nach der Dosierung verringert sich die Konzentration nur durch Elimination (Ausscheidung). Bei Elimination nach einer Kinetik erster Ordnung (mit Eliminationskonstante k_e) ergibt sich die Konzentration einer Substanz $C(t)$ über

$$\frac{dC(t)}{dt} = -k_e C(t), C(0) = C_0 \quad (46)$$

zu

$$C(t) = C_0 * e^{-tk_e} \quad (47)$$

in logarithmischer Darstellung zu $\ln C(t) = \ln C_0 - k_e t$, am Beispiel $k_e = 0.4, C_0 = 50 \frac{\text{Wirkstoffmoleküle}}{\text{ml}}$



bzw.

Abbildung. Typischer Verlauf im Einkompartimentmodell (exponent. Abfall, dargestellt auch in log. Form)

Hier besteht die mathematische Formulierung des vollständigen Modells aus einer Differentialgleichung. Diese Form der Modellierung wurde erweitert:

9.1.2 Weitere Kompartimentierung

Zwei-Kompartimente-Modell In einem der gängigen Zwei-Kompartimente-Modelle aus dem Bereich der PK wird angenommen, dass sich der Wirkstoff nach Applikation zunächst homogen in einem zentralen Kompartiment, womit in der Regel das Blutplasma und gut durchblutete Organe wie Leber, Niere, Lunge gemeint sind, verteilt. Aus diesem Kompartiment wird die Substanz in das schlechter durchblutete Gewebe (z.Bsp. Muskulatur oder Haut), das sogenannte periphere Kompartiment, transferiert. Die Elimination findet ausschließlich über das zentrale Kompartiment statt. Stofftransporte in, aus und zwischen den verschiedenen Kompartimenten werden durch Geschwindigkeitskonstanten beschrieben. Die Konzentrations-Zeit-Kurve eines solchen Zwei-Kompartiment-Modells zeigt in halblogarithmischer Darstellung

einen biexponentiellen Verlauf, abhängig vom Beginn der Elimination. In der initialen Verteilungsphase fällt die Konzentration im zentralen Kompartiment schnell ab und geht nach Erreichen des Gleichgewichts in eine lineare Eliminationsphase über, die durch einen flacheren Verlauf gekennzeichnet ist.

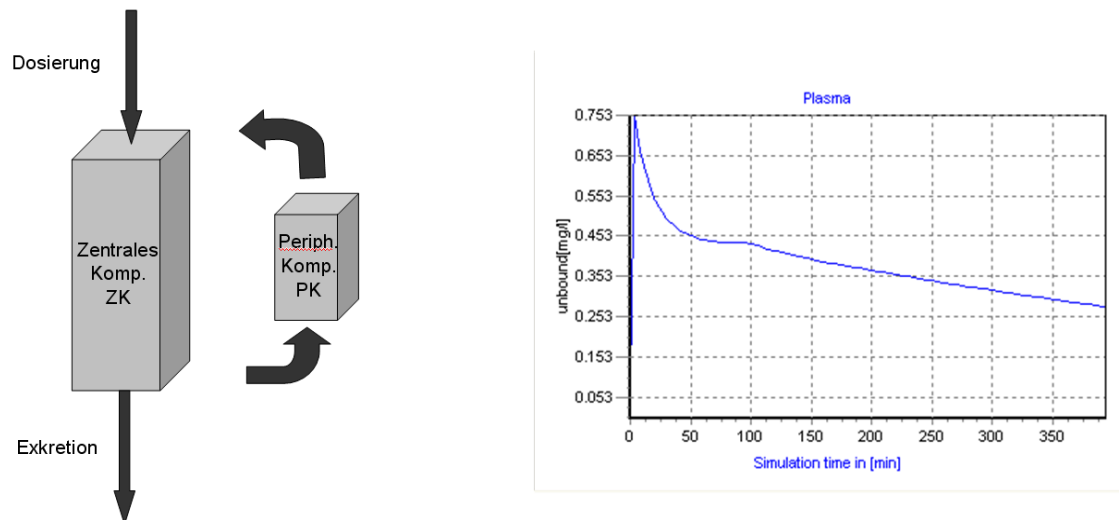


Abbildung 8: Schematische Darstellung eines 2-Kompartiment-Modell und Lösungskurve, berechnet in Medici-PK

In der Literatur findet sich neben dieser Version/Interpretation eines Zweikompartiment-Modells auch ganz andere Anwendungen des Begriffs: Wird der Wirkstoff nicht intravenös dosiert (wie im Beispiel unseres Einkompartiment-Modells) sondern stattdessen oral, so muss man bereits ein Zweikompartiment-Modell annehmen, in welchem ein Kompartiment die „Aufnahmeorgane“ Mund, Magen, Darm beschreibt, ein anderes Kompartiment das Blutplasma bzw. alle gut durchbluteten Organe. Die Betrachtung eines peripheren Kompartiments, welches Organe weder des einen noch des anderen Kompartiments betrifft, führt dann bereits zu einem Mehr-Kompartimente-Modell. Das Zweikompartiment-Modell ist zwar als interpretierbarer Ansatz und als flexibel einzustufen und es ist durchaus in der Lage, Strukturen aufzuzeigen wie in obigem Bild gezeigt, es reicht aber für eine detaillierte Untersuchung nicht aus.

Mehrkompartimente-Modelle Mehrkompartiment-Systeme stellen die Vorgänge im Organismus anhand von mindestens zwei Verteilungsräumen dar, von denen eines als zentrales Kompartiment ausgezeichnet ist, während die anderen als periphere Kompartimente bezeichnet werden. Schon bei der Annahme von mehr als einem Kompartiment müssen neben der Dosierung und der Elimination auch der Fluss von einem Kompartiment in das andere betrachtet werden (z.Bsp. als Reaktion erster Ordnung, jeweils mit Geschwindigkeiten k_e bzw. k_f).

Betrachtet man ein Mehrkompartiment-Modell, bei welchem sowohl die Dosierung

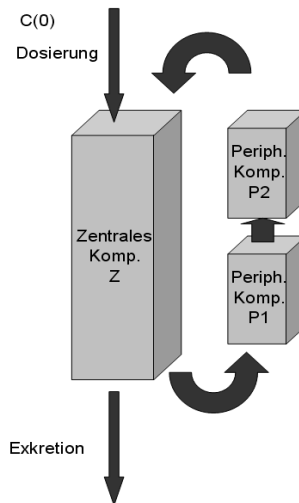


Abbildung 9: Schematische Darstellung eines Mehrkompartiment-Modells, hier ein 3-Kompartimentmodell

C_0 (hier in vereinfachter Form als momentane Gabe) als auch die Elimination über das zentrale Kompartiment modelliert werden, erhält man für das/die peripheren Kompartimente Differentialgleichungen bezüglich der Konzentrationen des Wirkstoffs innerhalb der Kompartimente in der Form

$$\frac{dC_Z(t)}{dt} = -k_f \cdot C_Z(t), C_Z(0) = C_0 \quad (48)$$

$$\frac{dC_{P1}(t)}{dt} = k_f \cdot C_Z(t) - k_e \cdot C_{P1}(t), C_{P1}(0) = 0 \quad (49)$$

$$\frac{dC_{P2}(t)}{dt} = k_{f2} \cdot C_{P1}(t) - k_{e2} \cdot C_{P2}(t), C_{P2}(0) = 0, .. \quad (50)$$

wenn man die Exkretion aus dem zentralen Kompartiment vernachlässigt.

Die Lösung dieser gekoppelten Differentialgleichungen bei Vorliegen von nur einem peripheren Kompartiment ergibt sich zu

$$C_Z(t) = C_0 * e^{-tk_f} \quad (51)$$

$$C_P(t) = C_0 * \frac{k_f}{k_f - k_e} (e^{-k_e t} - e^{-k_f t}) \quad (52)$$

$C_P(t)$ wird auch als *Bateman-Funktion* bezeichnet und stellt sich für verschiedene Werte k_e mit festem k_f etwa folgendermassen dar:

Diese Lösung wird im Bereich der Pharmakokinetik als eine der grundlegenden Konzentrationsverläufe angesehen und muss daher hier aufgeführt werden.

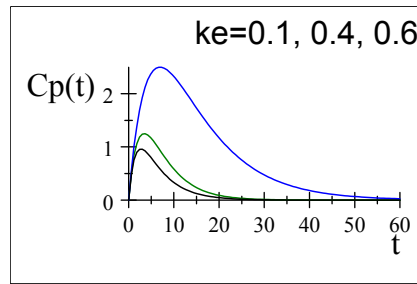


Abbildung 10: Konzentration im 2. Kompartiment für verschiedene Konstanten k_e ; $k_f=0.2$

9.1.3 Bestimmende Größen

Unabhängig von der Anzahl der Kompartimente in der Modellierung haben sich Größen herausgebildet, die für weitere Spezifizierungen bestimmt werden. Grundlage ist die Überlegung, dass jegliche Wirkung eines Medikamentes an einen bestimmten Konzentrationswert und auch zeitliche Dauer dieses Wertes im Plasma gebunden ist. Für all diese Werte gilt: je genauer die Modellierung und je präziser die Konzentrationsverläufe eines Wirkstoffs bestimmt werden können, um so größer ist die Vorhersagekraft auch dieser abgeleiteten Größen! Wir haben einige der wichtigsten Begriffe mit jeweils einer Begriffserklärung hier aufgeführt, weil sie innerhalb der Pharma-Entwicklung elementar sind.

Halbwertszeit Die Halbwertszeit ist die Zeitspanne, nach der die Konzentration einer Substanz auf die Hälfte abgefallen ist. Sie wird abhängig von der Verteilung des Pharmakons im Organismus und von der Elimination berechnet, und ist für jeden Stoff charakteristisch, kann aber von Patient zu Patient unterschiedlich sein. Sie wird zur Berechnung von Dosierungsintervallen sowie zur Berechnung der Ausscheidungszeit benutzt.

Verteilungsvolumen Das Verteilungsvolumen (V_c) beschreibt als fiktive Größe das Flüssigkeitsvolumen, das erforderlich wäre, um die gesamte im Körper befindliche Arzneistoffmenge in gleicher Konzentration zu lösen, in der sie im Blut vorliegt ([43]). Das Verteilungsvolumen wird nur anhand von Probennahmen aus dem Plasma berechnet (die Dosis ist ja bekannt) und ist substanzspezifisch. Verbleibt ein Wirkstoff im Plasma, so beträgt der Wert des Verteilungsvolumens etwa 2-5 l, was dem Volumen des (menschlichen) Plasma entspricht. Verteilt sich der Wirkstoff weiter ins Gewebe, so wird ein größerer Wert erreicht. Ohne genauere Untersuchung kann man nicht beurteilen, wo der Wirkstoff verbleibt; es gibt aber Annahmen, dass bei einem Wert von 10-20 l sich der Wirkstoff in der extrazellulären Flüssigkeit befindet, bei 25-30l in der intrazellulären Flüssigkeit, und ab 40 l im gesamten Körperwasser. Für die praktische Anwendung ist der Wert des Verteilungsvolumens nützlich, da sich aus ihm die für eine bestimmte Plasmakonzentration notwendige Dosis abschätzen lässt.

Clearance Die Clearance (Cl) ist ein hypothetisches Volumen der Kreislaufflüssigkeit, welches pro Zeiteinheit durch die Funktion eines beziehungsweise aller Ausscheidungsorgane von einem Arzneistoff befreit wird. Die totale Clearance ist also ein Maß für die Eliminationsleistung des Organismus. Sie setzt sich additiv aus den Ausscheidungsraten der einzelnen beteiligten Organe zusammen. Solange keine Sättigung der Prozesse der Elimination vorliegt, verhält sich die Clearance dosisunabhängig

Bioverfügbarkeit Unter der Bioverfügbarkeit versteht man den Anteil des Arzneimittels, der unverändert im Blut zur Verfügung steht. Diese beträgt bei intravasaler Applikation 100 %, während nach zum Beispiel oraler Applikation die Bioverfügbarkeit vermindert ist, da durch Darm- und Leberpassage nur noch ein Teil der Dosis zur Verfügung steht ([13]). Zur Berechnung der Bioverfügbarkeit wird die Fläche unter der Plasmakonzentrationskurve (also unter der Konzentrationskurve, die im Plasma vorliegt) (AUC, area under the curve) herangezogen. Zusammen sind die Bioverfügbarkeit, die maximale Konzentration (C_{max}) und der Zeitpunkt der maximalen Konzentration (t_{max}) bedeutende Größen, um die Bioäquivalenz einer Arzneiform zu bestimmen

9.2 Physiologie-basierte PK-Modelle und Strukturbildung

Die Einteilung eines vollständigen Organismus in wenige (2-3) Kompartimente bleibt aufgrund der Vorab-Annahmen und Einschränkungen, die man bezüglich der Konzentrationsverläufe innerhalb der Organe machen muss, wie auch aufgrund von Interpretationsschwierigkeiten für die Parameter, die innerhalb der Beschreibung genutzt werden, als Modellansatz eher unbefriedigend. Die physiologie-basierten Pharmakokinetik-Modelle haben den Schritt zu einer vollständigen, realitätsnahen Modellierung des Organismus in allen seinen Organbestandteilen gemacht, indem sie ein möglichst vollständiges biologisches Modell unter Berücksichtigung der organinternen physiologischen Prozesse abzubilden versuchen. (Insbesondere für das Gebiet der Toxikologie gibt es auch bereits eine Vielzahl an PK-Modellen, siehe [36])

An diesen Stand der Modellierentwicklung schließt unser Softwarepaket an - es soll alle Strukturen, die sich aus diesem Ansatz ergeben, unterstützen. Dazu müssen wir aus dem, was die Pharmakologen und Mediziner bereits wissen, Strukturen herauskristallisieren, die wir auch in der Umsetzung in Software benutzen können. Wir können und wollen nun nicht das gesamte Wissen der Medizin bzw. Pharmazie hier aufführen; wir können aber in anschaulichen Beispielen aus der Fachliteratur die Strukturen motivieren.

9.2.1 Topologie

Ein anerkannter Ansatz für die Bildung der Topologie des (menschlichen) Körpers ist der folgende: es wird eine Anzahl an Organen angenommen (in der Abbildung 11 sind nicht alle aufgeführt), die in einem Kreislauf verbunden sind. Arterie und Vene sind die Kompartimente, die mit allen Organen verbunden sind, wobei alle Organe mit

Ausnahme der Lunge Zufluss von der Arterie bekommen und ihren Abfluss an Blut an die Vene abgeben, während die Lunge eine entsprechend andere Fließrichtung hat.

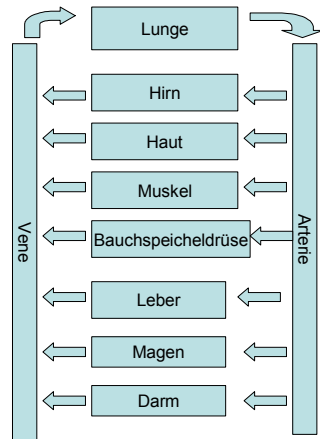


Abbildung 11: Anerkannte schematische Darstellung der Topologie des menschlichen Organismus

Notation 10 Wir bezeichnen den Ansatz der physiologie-basierten PK-Modelle, einen Organismus in eine Vielzahl an hintereinandergeschalteten Kompartimenten aufzuteilen, als "Kompartimentierung in die Breite".

Ganz offensichtlich bietet diese verfeinerte Darstellung mehr Struktur als die Darstellung in wenigen Kompartimenten. Alle Kompartimente sind gleichberechtigt und werden entsprechend berücksichtigt. Parameter wie Volumina und Fließraten zwischen den Organen sind messbar.

Bemerkung 11 Da in den physiologiebasierten Modellen die Organe gerade die Kompartimente bilden und aus Gründen der Anschaulichkeit verwenden wir im folgenden die Begriffe Organ und Kompartiment synonym.

9.2.2 Sub-Kompartimente

Grundsätzliche genaue Kenntnis der Vorgänge in einem Organ, wie man sie in der Fachliteratur finden kann, macht eine Unterteilung des Organs in verschiedene Sub-Kompartimente nötig. Man geht zum Beispiel davon aus, dass „ein Wirkstoff grundsätzlich mit dem Blut in das periphere Gefäßsystem gelangt. Der freie, ungebundene

Anteil des Medikaments kann dort die Kapillarwand passieren und in den interstitiellen Raum eines Gewebes penetrieren. Aus dem interstitiellen Raum kann das Medikament dann die Membranen der Gewebszellen, nach deren Penetration auch das Zytoplasma oder das Innere des Zellkerns erreichen. So liegen innerhalb eines Gewebes verschiedene Räume mit unterschiedlichen Arzneistoff-Konzentrationen vor, und es ist unerlässlich, genaue Angaben zum Konzentrationszeitprofil der untersuchten Substanz in einem definierten Zielkompartiment einzufordern" (aus [42]).

Als diese Sub-Kompartimente bieten sich an: Blutzellen, Blutplasma, Interstitium, Gewebszellen sowie Zellkern, da diese als Träger verschiedener Eigenschaften bezüglich der Behandlung eines Wirkstoffes auftreten. Blutzellen und Blutplasma sind die alleinigen Transporteure von Wirkstoffen von einem Organ zum anderen; von ihnen aus gibt es einen Transfer in das Interstitium und von dort aus in das (Rest-)Gewebe (Abbildung 12).

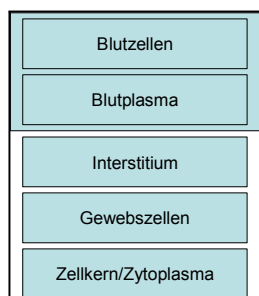


Abbildung 12: Subkompartimentstruktur

Notation 12 Wir bezeichnen diesen Ansatz, ein Kompartiment in weitere Unterräume zu zerlegen, als "Kompartimentierung in die Tiefe".

Abhängig vom wissenschaftlichem Erkenntnisstand und Entwicklungen in der Messtechnik zur Bestimmung von Parametern können sinnvollerweise noch feinere Unterstrukturen gebildet werden.

9.2.3 Vollständige orthogonale Kompartimentierung

Verbindet man die beschriebenen Ansätze der topologie/physiologie-basierten Kompartimentierung sowie der Sub-Kompartimentierung, so erhält man ein detailliertes Bild eines Organismus (Abbildung 13),

welches um so genauer ist, je weiter die Verfeinerung in Subkompartimente oder die Verfeinerung innerhalb der Organstruktur durchgeführt wird.

Notation 13 Wir bezeichnen diese Betrachtung als "vollständige orthogonale Kompartimentierung".

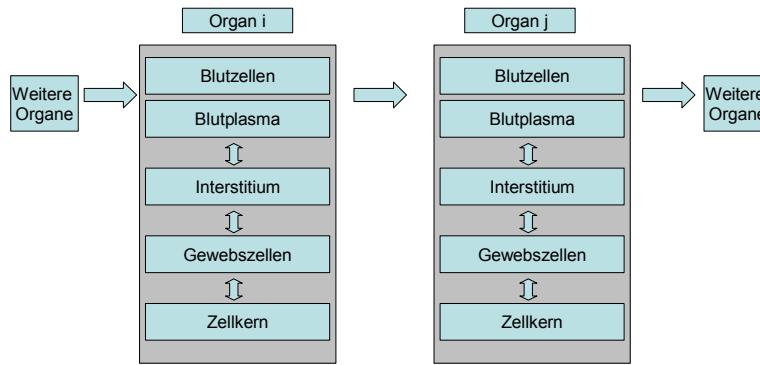


Abbildung 13: Ausschnitt aus Organismusstruktur

9.2.4 Identifizierung der grundlegenden Prozesstypen

Die vollständige und zugleich orthogonale Kompartimentierung ist ein wesentlicher Ansatz, um physiologische Prozesse nun innerhalb einer **kleinen** Betrachtungseinheit, nämlich dem Subkompartiment, beschreiben zu können. Ganz natürlich ergibt sich aus diesem Ansatz die Notwendigkeit, sowohl Prozesse zu betrachten, die lokal auf einen (oder mehrere) Wirkstoff(e) einwirken, als auch Prozesse zu betrachten, die den Transport eines Wirkstoffes von einem Subkompartiment in ein anderes beschreiben. Dabei ist es notwendig, zwischen Transport in der Breite, also von einem Kompartiment in ein benachbartes, und Transport in die Tiefe bzw. aus der Tiefe zwischen benachbarten Subkompartimenten zu unterscheiden.

Auch die Prozesse, die keinen Transport des Wirkstoffs sondern eine (temporäre, möglicherweise reversible) Umwandlung des Wirkstoffes beschreiben, können genauer unterschieden werden. Im Laufe der Zusammenarbeit mit Dr. Huisinga kristallisierten sich der allgemeine Metabolismus und der Bindungsprozess heraus. Betrachteten wir den Metabolismus zunächst nur als Interaktion zwischen verschiedenen Wirkstoffen, so wurde dies im Laufe der Entwicklung erweitert auf Interaktionen zwischen Wirkstoffen und/oder lokal definierten systembiologischen Substanzen (zu diesen siehe auch 9.2.5). Bindung ist ein Spezialfall des Metabolismus; Bindung definieren wir als eine Reaktion zwischen einem Wirkstoff und einer systembiologischen Größe, unter der i.a. körpereigene Substanzen wie Eiweißproteine verstanden werden, die den Wirkstoff an sich binden und damit verhindern, dass er zum eigentlichen Ort seiner Wirkung gelangen kann. Die Prozesstypen Fluss (Flow), Transfer, Metabolismus/Bindung einschließlich der systembiologischen Prozesse sind die elementaren Typen, die in jedem Subkompartiment jeden Kompartiments einer Topologie im Folgenden betrachtet werden.

Die genaue Ausformung, d.h. die Darstellung eines Einzelprozesses eines bestimmten Typs in seiner differentieller Form, ist Sache eines Experten/Modellierers. Im folgenden werden wir sehen, dass diese Modellierung in Skripten niedergelegt wird, die wir als „die Modelle“ bezeichnen werden. Die mehr (oder weniger) spezielle Ausformung eines Prozesses in einem Modell erlaubt die Modellierung von allen bekannten oder vermuteten Vorgängen innerhalb eines Subkompartiments, seien es beliebig komple-

xe Diffusionsvorgänge, Bindungen mit oder ohne Depotbildung, Metabolismen unter beliebig vielen Wirkstoffen.

9.2.5 Zusätzliche systembiologische Größen

Aus [18]: „Die Leber ist eine hochkomplizierte biochemische Fabrik, die täglich über 10.000 Substanzen auf-, um- oder abbaut und den Körper mit lebenswichtigen Stoffen wie Proteinen, Kohlenhydraten und Fetten versorgt. Für die vielfältigen Stoffwechselwege und ihre Steuerung sind in besonderem Maße die Hepatozytenzellen verantwortlich. Ihre Auswahl zum Modellsystem für systembiologische Untersuchungen erklärt sich aus den vielfältigen Aufgaben dieses Zelltyps und den sich daraus unmittelbar ableitenden Applikationsmöglichkeiten für die Medizin, die Pharmaforschung oder den Bereich Ernährung. Ein *in silico* Leberzelldesign kann zukünftig zu Zeit- und Kostenreduktion bei der Medikamentenentwicklung führen und die Zahl von Tierversuchen verringern.“

Das Gebiet der Systembiologie ist noch recht jung, wird aber zur Zeit zumindest in Deutschland mit viel Unterstützung betrieben. In der Systembiologie wird versucht, zu einem verbesserten Verständnis der in einer Zelle ablaufenden Prozesse zu gelangen. Dabei steht nicht die Untersuchung einzelner Proteine im Vordergrund, vielmehr soll das Verhalten und die Wechselwirkung aller Komponenten des (Zell-)Systems erfasst werden. Je besser man die Zelle versteht, umso besser lassen sich die Auswirkungen der Zellvorgänge auf die Wirkstoffverfügbarkeit innerhalb der Pharmakokinetik mitberücksichtigen. In der Konsequenz kann z.Bsp. gezielter Medikamentenentwicklung betrieben werden.

Es gibt bereits heute eine Vielzahl an Modellen, die Zellvorgänge hochgradig komplex darstellen (siehe [26],[27]). Diese liegen in großer Zahl zum Beispiel in SBML-Format (system biology markup language, vergleichbar mit XML-Format, zur Beschreibung systembiologischer Modelle) vor. Solche Zell-Modelle wollen wir wie ein eigenes Reaktionssystem innerhalb eines Subkompartiments betrachten, uns dabei aber auf die Modelle beschränken, die tatsächlich Auswirkungen auf die Betrachtung in der Pharmakokinetik haben. Systembiologische Größen können über Prozessbeschreibungen vom Typ Metabolismus oder auch Bindung mit Wirkstoffen in Verbindung gebracht werden.

9.2.6 Volumenbehandlung

Aus Gründen der Vollständigkeit müssen wir angeben, wie Volumen und Blutfluss eines Subkompartiments bestimmt werden. Da es messtechnisch nicht möglich ist, diese Werte direkt zu bestimmen, muss eine Beziehung zwischen Volumen bzw. Blutfluss des Kompartiments und den Werten des Subkompartiments gefunden werden. Folgende Festlegung ist üblich (siehe auch [46], [25]):

Sei Q der Blutfluss eines Organs/Kompartiments. Dann wird auch für die Subkompartimente Blood Cell und Plasma dieser Wert angenommen: $Q_{BC} = Q_{Plasma} = Q$.

Sei V das Volumen eines Organs/Kompartiments. Es gibt messbare Größen $f_{v_{vas}}$

sowie fv_I und Hct , welche für die Relation zwischen Organ- und Subkompartimentvolumen eingesetzt werden können:

$$\begin{aligned}V_{BC} &= fv_{vas} \cdot Hct \cdot V \\V_{Plasma} &= fv_{vas} \cdot (1 - Hct) \cdot V \\V_{Interst} &= fv_I \cdot V \\V_{Cell} &= (1 - fv_{vas} - fv_I) \cdot V\end{aligned}$$

9.2.7 Zusammenfassung

Wir haben jetzt bereits notwendige Strukturen identifiziert (Subkompartimente, Kompartimente, Topologien, Prozesse, Volumenbehandlung), in denen PK-Modelle ausgedrückt werden können und die in Softwarestrukturen implementiert werden können. Im nächsten Schritt müssen und werden wir die Frage beantworten: nach welchem Automatismus kann ein Softwaresystem aufgrund dieser strukturellen Informationen das DGL-System aufstellen, welches den Verlauf eines Wirkstoffes beschreibt.