

10 Kalkül zum automatischen Aufstellen des DGL-Systems

Formulierung des Ziels und der Vorgaben Gegeben sei ein Organismus sowie die Dosierung eines oder mehrerer Wirkstoffe. Um den Konzentrationsverlauf von Wirkstoffen im Organismus zu betrachten, wollen wir ein Gesamtsystem aus Differentialgleichungen aufstellen, welches diesen Verlauf beschreibt. Wie im vorangegangenen Kapitel erläutert, gehen wir von einer vollständigen orthogonalen Kompartimentierung aus, um eine möglichst genaue Abbildung eines Organismus zu gewährleisten. Als elementare Prozesse, die in jedem Subkompartiment berücksichtigt werden müssen, sind Flow, Transfer, Bindung und Metabolismus identifiziert. Wir setzen voraus, dass Wirkstoffe immer allen elementaren Prozessen unterliegen, also grundsätzlich in allen Subkompartimenten vorliegen bzw. dorthin transportiert werden können. Zusätzliche systembiologische Prozesse mit definierten systembiologischen Substanzen können lokal in bestimmten Subkompartimenten auftreten, diese nehmen aber (grundsätzlich) nicht am Flow teil und werden nicht per Transfer in andere Subkompartimente überführt (siehe Abbildung 14).

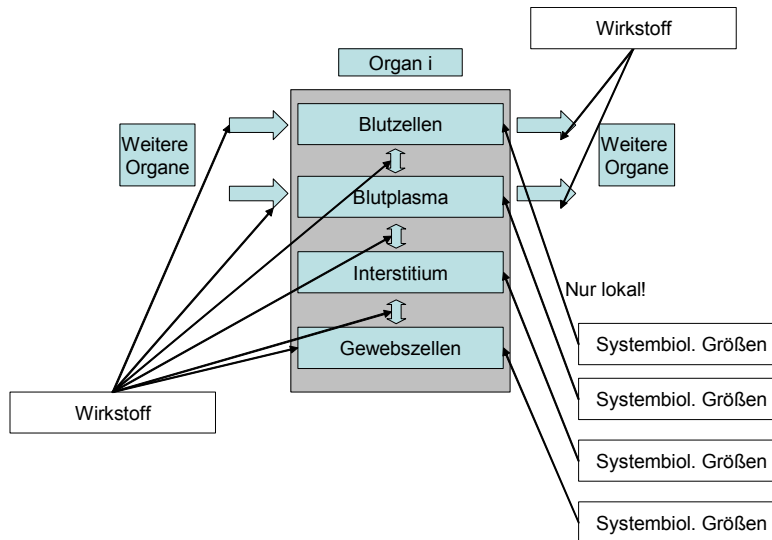


Abbildung 14: Wirkstoff wird durch den gesamten Organismus transportiert, nimmt an allen Prozessen teil, Systembiol. Größen liegen lokal vor; Ausschnitt aus Topologie mit den 4 Subkompartimenten, die wir benutzen

Die genaue (lokale) Beschreibung aller Prozesse in Form von Differentialgleichungen soll (bis auf den Flow) dem Modellierer überlassen bleiben, so dass als Konsequenz das DGL-System nicht von vornherein feststeht. Es ist nun die Aufgabe, ein **Regelwerk** aufzustellen, anhand dessen ein Softwareprogramm das gesamte Differentialgleichungssystem für alle Wirkstoffe und systembiologischen Größen aufzustellen vermag, sobald die Auswahl an Beschreibungen der elementaren Prozesse durch den Modellierer erfolgt ist.

Dies werden wir im Folgenden tun, wobei wir immer sowohl den Fall des Vorliegens von nur einem Wirkstoff, als auch das gleichzeitige Rechnen von mehreren Wirkstoffen berücksichtigen müssen. Jeder Wirkstoff, der sich unabhängig von anderen Wirkstoffen verteilt, erzeugt ein eigenes DGL-System, welches nur von den eigenen Konzentrationen abhängt. Mehrere unabhängige Wirkstoffe erzeugen entsprechend mehrere unabhängige DGL-Systeme. Wirkstoffe, die in bestimmten Subkompartimenten miteinander reagieren, erzeugen ein gekoppeltes DGL-System.

Notationen Wir betrachten im Folgenden die Konzentration(en) eines Wirkstoffs in einem Subkompartiment mit Volumen V . Dieses Volumen bleibt unter allen Prozessen konstant, es werden keinerlei Volumeneffekte berücksichtigt. Betrachten wir das Volumen eines Subkompartiments im Zusammenhang mit benachbarten Subkompartimenten, so wird dies durch einen Index j gekennzeichnet (mit V_j ist das Volumen des (in einer Reihenfolge j -ten) Subkompartiments gemeint). $C(t)$ ist die Konzentration eines Wirkstoffs im aktuellen Subkompartiment. Werden mehrere Wirkstoffe betrachtet, werden die C ersetzt durch C^1, C^2 usw. Die Anzahl an möglichen Wirkstoffen bezeichnen wir mit K , der Index k durchläuft diese Anzahl.

Die vollständige Kompartimentierung macht es nötig, den Transport eines Wirkstoffes von einem Kompartiment i in ein anderes Kompartiment j zu betrachten. Dies wollen wir im folgenden als *Flow* bezeichnen. Der Transport innerhalb eines Organs von einem Subkompartiment in ein anderes (benachbartes) Subkompartiment werden wir als *Transfer* bezeichnen. Darüberhinaus müssen Prozesse untersucht werden, die sich innerhalb eines Subkompartiments für einen Wirkstoff oder zwischen mehreren Wirkstoffen abspielen. Diese Prozesse bezeichnen wir in allgemeiner Form als *Metabolismen*, betrachten aber im speziellen auch Bindungsprozesse (*Bindung*), die immer nur von einem untersuchten Wirkstoff abhängen.

Konventionen Sämtliche Prozesse beschreiben in ihrer Auswirkung eine Änderung der Anzahl an Wirkstoffmolekülen $\frac{dNo(\text{Wirkstoff})(t)}{dt}$, die sich in einem Subkompartiment aufhalten. Diese Änderungen lassen sich als Anteil der Gesamtdifferentialgleichungen bzgl. der Konzentration eines Wirkstoffes festhalten, wenn diese Änderungen immer auf das aktuelle Volumen umgerechnet werden. Ein Beispiel: beim Flow (oder auch Transfer) werden in einer Zeiteinheit n Moleküle aus einem Subkompartiment j in ein anderes Subkompartiment $j + 1$ überführt. Für das erste Subkompartiment bedeutet dies eine Verminderung der Konzentration um $\frac{n}{V_j}$, für das zweite Subkompartiment bedeutet dies eine Erhöhung der Konzentration um $\frac{n}{V_{j+1}}$.

Aus diesem Grund werden wir im folgenden immer auf die Darstellung $V_j \cdot \frac{dC(t)}{dt} = f()$ zurückgehen, um eine in sich konsistente Darstellung der Konzentrationsverläufe der Wirkstoffe zu erhalten. Die rechte Seite f dieser Änderungsgleichungen wird durch Teil-Modelle beschrieben, die zu füllen Aufgabe eines Modellierers ist. Ein **Teil-Modell** (ein Skript) enthält also die Massenänderung (pro Zeiteinheit), die durch den diesem Teil-Modell zugeordneten physiologischen Effekt entsteht. Im folgenden werden den Begriff Teil-Modell immer dann durch Modell ersetzen, wenn klar ist, dass wir nicht die Modellierung des gesamten Organismus meinen, und werden diese Modelle in Abhängigkeit davon, welchen physiologischen Effekt sie beschreiben, mit

$f_{Transfer}, f_{Metabol..}$ bezeichnen. Wir verlangen von dem Modellierer, seine Modelle unabhängig von speziellen Eigenschaften des Subkompartiments, in dem es später genutzt werden soll, zu formulieren. Nur so wird es möglich sein, Modelle vielfach anzuwenden.

Da die Modelle nicht fest gegeben sind, sondern von der Implementierung durch einen Modellierer abhängen, werden wir im folgenden für die Funktionen/Modelle nur die Abhängigkeiten angeben, die genaue Ausformung aber nur in Beispielen. Sämtliche dieser Funktionen werden von Konzentrationen, aber auch von Parametern abhängen. Diese Parameter werden wir in den folgenden Ausführungen (ebenso wie die funktionalen Beschreibungen) nicht genauer spezifizieren, sondern sie nur als p_i kennzeichnen und damit andeuten, dass Abhängigkeiten von mehr als einem Parameter möglich sind. Da die Parameter im allgemeinen einem physiologischen Effekt zugeordnet werden können, bezeichnen wir sie je nach Effekt als p_{T_i}, p_{M_i}, \dots

Liegen mehrere Wirkstoffe (ihre Anzahl sei K) vor, so werden die Konzentrationen $C(t)$ in den Differentialgleichungen jeweils durch einen hochgestellten Index k gekennzeichnet. Gelten für bestimmte Wirkstoffe gewisse Bedingungen (z.Bsp. Abhängigkeiten von anderen Wirkstoffen), so führen wir die Indexmenge I_k ein und unterscheiden dann zwischen den Wirkstoffen, die die entsprechende Bedingung erfüllen und denen, die diese nicht erfüllen, über ihre Zugehörigkeit zu dieser Indexmenge.

Für die Organe nutzen wir tiefgestellte Indices i, j , und übernehmen diese für die Subkompartimente des jeweiligen Organs, wenn klar ist, um welches der Subkompartimente es sich handelt. Für Betrachtungen zwischen Subkompartimenten innerhalb eines Organs (nur Transfer) wechseln wir auf den Index *next*, damit die Betrachtungsrichtung klar ist.

10.1 Elementare Prozesstypen

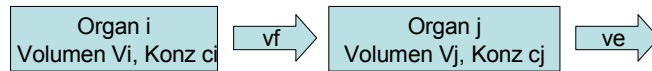
Wir müssen nun für jeden elementaren Prozesstyp untersuchen, in welcher Größe eine Massenänderung durch ihn erzeugt wird und auch, auf welche Zustandsgrößen dies einen Einfluss hat. Beispiel wie oben: beim Flow wird Masse aus einem Subkompartiment in ein anderes überführt, d.h. vom Flow sind die Zustandsgrößen in zwei Subkompartimenten betroffen. Auch wenn (bis auf den Flow) die Größe über die Modelle des Modellierers definiert wird, verbleibt die Aufgabe, einen **Operator als Handlungsanweisung** für das Softwareprogramm aufzustellen, der definiert, in welcher Form die erzielte Modellgröße (also der aus der funktionalen Beschreibung ermittelte Wert) verwendet wird. Wir werden die Elementaren Prozesstypen unter diesem Aspekt genauer betrachten; eine jeweils vorangeschickte kurze Motivation soll noch einmal die grundlegende Wichtigkeit dieses elementaren Prozesses unterstreichen.

10.1.1 Flow

Motivation Im menschlichen und auch tierischen Organismus sind alle Organe an den Blutkreislauf angeschlossen. Der Transport von Wirkstoffen geschieht ausschliesslich über die Blutbahnen. Dabei hängt die Menge an Wirkstoffen, die pro Zeiteinheit

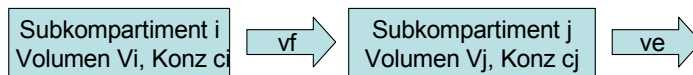
transportiert wird, direkt und nur vom Blutfluss zwischen den Organen ab und ist aus diesem Grund keiner weiteren Modellierung zugänglich gemacht. Der Flow kann z.Bsp. durch arterielle Verschlusskrankheit vermindert sein und beeinflusst damit sichtbar die Verteilung eines Wirkstoffes im Organismus.

Der Flow wird auf folgende Art modelliert:



Flow eines Wirkstoffs

Für ein Organ j sei das Volumen V_j gegeben, ebenso die Geschwindigkeit, mit der ein Fluss aus einem anderen Organ hereinströmt (v_f , Volumenstrom in ein Organ hinein) und die Geschwindigkeit, mit der ein Fluss aus diesem Organ herausströmt (v_e , Volumenstrom aus dem Organ heraus). Da ein Flow nur über bestimmte Subkompartimente erfolgt (wir lassen im folgenden Flow nur für die Subkompartimente Blutzellen und Blutplasma zu, und bezeichnen nur diese Subkompartimente als „flowfähig“), muss statt des Organvolumens das Volumen dieser Verteilungsräume betrachtet werden:



Als Betrachtungspunkt wählen wir das Subkompartiment j und müssen für eine Konzentrationsbeschreibung sowohl den Zufluss als auch den Austrag an Wirkstoff behandeln. Der Flow in das Subkompartiment j trägt dieselbe Konzentration an Wirkstoff wie das Subkompartiment, aus dem er stammt $C_i(t)$. Der Zufluss (Masse pro Zeiteinheit) berechnet sich demnach zu $C_i(t) \cdot v_f$. Der Austrag aus dem Subkompartiment j bestimmt sich entsprechend zu $C_j(t) \cdot v_e$. Diese Massenänderungen müssen auf das aktuelle Volumen V_j umgerechnet werden, so dass es für die Konzentration des Wirkstoffs im Subkompartiment j folgende Änderung zu betrachten gilt:

$$\frac{dC_j(t)}{dt} = +C_i(t) \frac{v_f}{V_j} - C_j(t) \frac{v_e}{V_j}$$

Da wir Organe als Teil eines Kreislaufs und dementsprechend ohne Akkumulation betrachten, können wir davon ausgehen, dass der Strom gleichmäßig ist, also $v_f = v_e$ gilt:

$$\frac{dC_j(t)}{dt} = \frac{v_f}{V_j} (C_i(t) - C_j(t))$$

$$V_j \cdot \frac{dC_j(t)}{dt} = v_f \cdot (C_i(t) - C_j(t)) \quad (53)$$

Parameter Die notwendigen physiologischen Parameter sind das Volumen des Organs sowie die Blutflüsse, die abhängig vom ausgewählten Individuum messbar sind und damit zur Verfügung stehen. Das Kapitel Volumenbehandlung (9.2.6) beschreibt eine Möglichkeit, eine Relation zwischen Organeigenschaften und Subkompartimenteigenschaften wie Volumen und Durchfluss aufzustellen.

Beitrag zum DGL-System Die Organe hängen in einer Gesamttopologie zusammen. Für jedes Organ wird diese Differentialgleichung aufgestellt, so dass damit sowohl der Austrag von Masse aus einem Organ wie der Eintrag dieser Masse in das nachfolgende Organ gewährleistet ist. Insgesamt bleibt die Masse an Wirkstoff in dem Kreislauf erhalten.

Flow mehrerer Wirkstoffe Werden mehrere Wirkstoffe gleichzeitig parallel durch ein Subkompartiment geführt, so gilt (53) entsprechend. Unter der Annahme, dass das Verhältnis des Volumens eines Wirkstoffteilchens zum Subkompartimentvolumen klein ist, kann für jeden Wirkstoff dasselbe V_j angenommen werden.

$$V_j \cdot \frac{dC_j^k(t)}{dt} = v_f \cdot (C_i^k(t) - C_j^k(t)), \quad (54)$$

$k = 1, \dots, K = \text{Anzahl Wirkstoffe}$

Flow aus mehreren Subkompartimenten in ein Subkompartiment Sind die Subkompartimente nicht eindeutig geordnet, sondern in einem m:1-Verhältnis angelegt (im menschlichen Organismus fließt aus nahezu allen Organen Blut in die Vene), so muss entsprechend der Flow aus sämtlichen Subkompartimenten berücksichtigt werden.

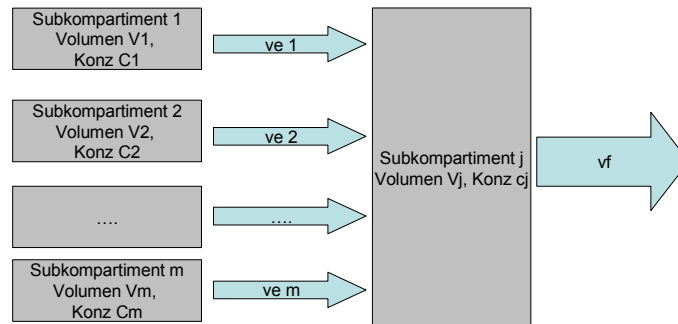


Abbildung 15: m Subkompartimente sind mit einem Subkompartiment verbunden

Für die Fließgeschwindigkeit eines Subkompartiments j muss gelten:

$$v_f^j = \sum_{t=1}^m v_e^t, m = \text{Anzahl der Eingangssubkompartimente}$$

Für die Änderung eines Wirkstoffes gilt dann:

$$V_j \cdot \frac{dC_j(t)}{dt} = \sum_{t=1}^m v_e^t \cdot (C_t(t) - C_j(t))$$

Flow aus einem Subkompartiment in mehrere Subkompartimente Sind die Subkompartimente nicht eindeutig geordnet, sondern in einem 1:m-Verhältnis angelegt (im menschlichen Organismus fließt aus der Arterie Blut in nahezu alle Organen), so muss entsprechend der Flow in sämtliche Subkompartimente berücksichtigt werden.

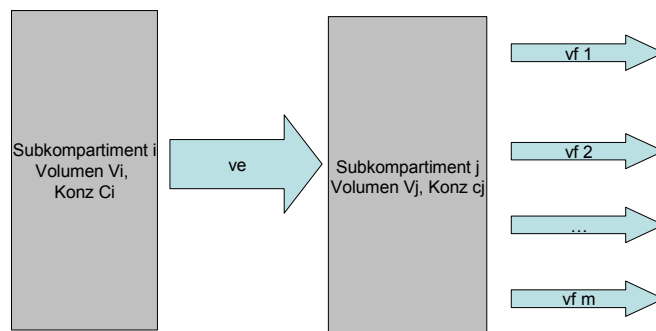


Abbildung 16: 1 Subkompartiment gibt Blut und Wirkstoff an m Subkompartimente weiter

Für die Fließgeschwindigkeit des Subkompartiments j muss gelten:

$$v_e^j = \sum_{t=1}^m v_f^t, m = \text{Anzahl der Ausgangssubkompartimente}$$

Für die Änderung eines Wirkstoffes gilt dann wie oben (53):

$$V_j \cdot \frac{dC_j(t)}{dt} = v_f \cdot (C_i(t) - C_j(t))$$

Flow aus mehreren Subkompartimenten in mehrere Subkompartimente Sind die Subkompartimente in einem n:m-Verhältnis angelegt, so muss entsprechend der Flow sowohl aus sämtlichen als auch in sämtliche Subkompartimente berücksichtigt werden, siehe oben. Fälle dieser Art werden wir im folgenden nicht weiter betrachten.

Allgemeiner Flow-Operator In einer zusammengefassten Darstellung hat der Operator, der den Flow durch ein Subkompartiment j beschreibt, die Form:

$$\begin{aligned} \text{Flow}(j) &= \text{Flow}(j, I, C_i^k, C_j^k, v_f, V_j, V_i), \\ i &\in I = \{\text{Eingangssubkompartimente in das Subkompartiment } j\}, k = 1, \dots, K \end{aligned} \quad (55)$$

hängt also insbesondere nur von Konzentrationen des Subkompartiments und denen der Eingangssubkompartimente ab, nicht aber von denen der Ausgangssubkompartimente.

Abhängig von der Topologie bedeutet nun eine Anwendung des Flow-Operators auf ein Subkompartiment j

1. einen positiven Anteil in der DGL für jeden Wirkstoff im Subkompartiment j , verursacht durch einfließenden Wirkstoff aus anderen Subkompartimenten (in einer Größe von $\frac{1}{V_j} \sum_{t=1}^m v_e^t \cdot C_t(t)$)
2. einen negativen Anteil in der DGL für jeden Wirkstoff im Subkompartiment j , verursacht durch abfließenden Wirkstoff aus diesem Subkompartiment (in einer Größe von $\frac{v_f}{V_j} \cdot C_j(t)$)

10.1.2 Transfer

Motivation Wirkstoffe müssen aus den flowfähigen Subkompartimenten in diejenigen Subkompartimente gelangen, in denen sie ihre Wirksamkeit entfalten können. Zum Beispiel können Wirkstoffe aus dem Blutplasma in das Interstitium und von dort in das übrige Gewebe trotz biologischer Barrieren hindurchdiffundieren, was auch als „Passiver Transfer“ bezeichnet wird. In der Regel geht man davon aus, dass dies nur geschieht, solange ein Konzentrationsgradient mit von Null verschiedenem Wert vorliegt (Diffusion). Die Diffusionsgeschwindigkeit hängt dann von der relativen Molekülmasse und somit der Molekülgröße eines Pharmakons ab: je kleiner ein Molekül, desto schneller diffundiert es durch biologische Membranen. Dabei gehorchen große Moleküle allein aufgrund ihrer Ausmaße nicht mehr dem Diffusionsgesetz. Vom Diffusionsgesetz abweichende Geschwindigkeiten ergeben sich auch durch unterschiedliche Fettlöslichkeiten verschiedener Pharmaka. Diese kann durch den Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizienten bestimmt werden. Je größer dieser ist, desto leichter passiert der Wirkstoff Zellmembranen.

Transfer durch Diffusion beeinflusst demnach die Wirkstoffkonzentration innerhalb eines Subkompartiments $C(t)$ (mindestens) abhängig von der aktuellen Konzentration im Subkompartiment und abhängig von der Konzentration in einem angrenzenden Subkompartiment C_{next} . Es können aber auch andere Transferraten definiert werden, die nicht über den Begriff der Diffusion definiert sind.

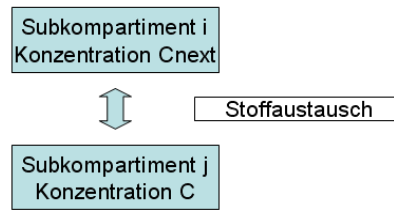


Abbildung 17: Transfer betrifft den Wirkstoffaustausch zwischen zwei übereinanderliegenden Subkompartimenten

Transfer eines Wirkstoffs Als Betrachtungspunkt wählen wir das Subkompartiment j und müssen sowohl den Eintrag an Masse in das Subkompartiment als auch den Austrag dieser Masse aus dem darüberliegenden Subkompartiment behandeln. Es gilt:

$$\begin{aligned} V_j \cdot \frac{dC(t)}{dt} &= +f_{Transfer}(C(t), C_{next}(t), p_{Ti}) \\ V_{next} \cdot \frac{dC_{next}(t)}{dt} &= -f_{Transfer}(C(t), C_{next}(t), p_{Ti}) \end{aligned} \quad (56)$$

Eine Umkehr der Fließrichtung kann durch Umkehr der Vorzeichen erreicht werden.

Parameter Wie oben schon gesagt, finden sich in der Literatur verschiedene Ursachen, die die Diffusion/Transfer beeinflussen. Als Parameter p_{Ti} kann man z.Bsp. den pKa-Wert des Wirkstoffes sowie den pH-Wert am Wirkungsort benennen.

Transfer mehrerer Wirkstoffe Wirkstoffe, deren Transfer nur von den eigenen Konzentrationen abhängt, unterliegen der Darstellung wie oben (I_k sei die Indexmenge dieser Wirkstoffe)

$$\begin{aligned} V_j \cdot \frac{dC^k(t)}{dt} &= +f_{Transfer}(C^k(t), C_{next}^k(t), p_{Ti}), k \in I_k \\ V_{next} \cdot \frac{dC_{next}^k(t)}{dt} &= -f_{Transfer}(C^k(t), C_{next}^k(t), p_{Ti}), k \in I_k \end{aligned} \quad (57)$$

Wirkstoffe, deren Transfer auch grundsätzlich von Konzentrationen anderer Wirkstoffe abhängen, unterliegen dann:

$$V_j \cdot \frac{dC^k(t)}{dt} = +f_{Transfer}(C^1(t), \dots, C^K(t), C_{next}^1(t), C_{next}^K(t), p_{Ti}), \quad (58)$$

$$k = 1, \dots, K, k \notin I_k$$

$$V_{next} \cdot \frac{dC_{next}^k(t)}{dt} = -f_{Transfer}(C^1(t), \dots, C^K(t), C_{next}^1(t), C_{next}^K(t), p_{Ti}), \quad (59)$$

$$k = 1, \dots, K, k \notin I_k$$

Allgemeiner Transferoperator In einer zusammengefassten Darstellung hat der Operator, der den Transfer von einem Subkompartiment j in ein darüberliegendes Subkompartiment beschreibt, die Form:

$$Transfer(j) = Transfer(j, C_j^k, p_{Ti}), k = 1, \dots, K \quad (60)$$

Eine Anwendung des Transfer-Operators auf ein Subkompartiment j bedeutet

1. einen negativen Anteil $\frac{f_{Transfer}}{V_j}$ in der DGL für jeden Wirkstoff im Subkompartiment $next$, verursacht durch transferierten Wirkstoff in das darunterliegende Subkompartiment j
2. einen positiven Anteil $\frac{f_{Transfer}}{V_j}$ in der DGL für jeden Wirkstoff im Subkompartiment j , verursacht durch einfließenden Wirkstoff aus dem darüberliegenden Subkompartiment

10.1.3 Metabolismus

Motivation Als Metabolismus bezeichnen wir ganz allgemein die Interaktion zwischen verschiedenen Stoffen (Wirkstoffen und/oder körpereigenen Substanzen o.Ä.) oder auch die (unter Umständen reversible) Umwandlung von Wirkstoffen (Edukt) in andere Substanzen (Produkte). In der Leber findet ein natürlicher Metabolismus statt (Biotransformation), bei dem ein großer Teil des Wirkstoffes direkt in ein Nebenprodukt umgewandelt wird, welches dann zur Ausscheidung gelangt. Aus diesem Grund gelangt bei Dosierungen, die die Leber nicht umgehen (und das sind alle oralen Gaben), nur ein geringfügiger Anteil der Dosierung tatsächlich in den Blutkreislauf (first-pass-effect). Dies beeinflusst in großem Masse die Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes.

Insbesondere können auf diese Weise sogenannte Prodrugs betrachtet werden, die erst bei der Umwandlung eines dosierten Stoffes durch Metabolisierung entstehen und den eigentlichen Wirkstoff erst bilden.

Wir unterscheiden zwischen Metabolismen zwischen n (dosierten) Wirkstoffen, und Metabolismen, die zwischen Wirkstoff und körpereigenen Substanzen stattfinden. Die erstgenannten können im gesamten Organismus stattfinden, Produkte können also überall erzeugt werden, die letzteren werden nur lokal in den Subkompartimenten

betrachtet, in denen die körpereigenen Substanzen auch anzutreffen sind. In diesem Sinne ist auch eine Bindung mit Proteinen ein Metabolismus. Die nur lokal stattfindenden Metabolismen werden noch genauer als "Metabolismus zwischen Wirkstoffen und systembiologischen Größen" beschrieben.

Metabolismus bei mehreren Wirkstoffen Treffen k Wirkstoffe aufeinander, so berechnen sich die Änderungen der Konzentrationen der aufeinandertreffenden Substanzen allgemein zu

$$\begin{aligned} V_j \cdot \frac{dC^1(t)}{dt} &= f_{Metabolismus,1}(C^1(t), ..C^k(t), p_{M_i}) \\ &\dots \\ V_j \cdot \frac{dC^k(t)}{dt} &= f_{Metabolismus,k}(C^1(t), ..C^k(t), p_{M_i}) \end{aligned} \quad (61)$$

und bilden ein gekoppeltes Differentialgleichungssystem. Der Modellierer stellt dafür ein Modell $f_{Metabolismus}$ auf, welches für k Wirkstoffe jeweils einen Rückgabewert angibt, der die Mengenänderung pro Zeiteinheit beschreibt.

Beispiel 14 Einfacher Metabolismus Reaktionskinetik

$C^1 + C^2 \longleftrightarrow D$ mit Geschwindigkeitskonstanten $k_{hin}, k_{rück}$

$$\begin{aligned} V_j \cdot \frac{dC^1(t)}{dt} &= -k_{hin} \cdot C^1 \cdot C^2 + k_{rück} \cdot D = f_{Metabolismus,1}(C^1, C^2, D) \\ V_j \cdot \frac{dC^2(t)}{dt} &= -k_{hin} \cdot C^1 \cdot C^2 + k_{rück} \cdot D = f_{Metabolismus,2}(C^1, C^2, D) \\ V_j \cdot \frac{dD(t)}{dt} &= k_{hin} \cdot C^1 \cdot C^2 - k_{rück} \cdot D = f_{Metabolismus,3}(C^1, C^2, D) \end{aligned}$$

Metabolismus zwischen Wirkstoffen und systembiologischen Größen Es gibt in der Systembiologie eine Vielzahl an Modellen für Aktionen innerhalb einer Zelle und damit insbesondere innerhalb eines Subkompartiments, welches in unseren Pharmakokinetischen Untersuchungen betrachtet wird. Zellaktionen, die unabhängig von den pharmakokinetischen Betrachtungen sind, wollen wir natürlich vernachlässigen. Für unsere Betrachtungen ist wesentlich, dass es Wechselwirkungen zwischen den systembiologischen Komponenten und den Wirkstoffen gibt.

Sei $S(Z_1, Z_2, .. Z_n)$ ein systembiologisches DGL-System, welches das Zusammenspiel von n Zellbausteinen/komponenten beschreibt. Die Z_i seien die Konzentrationen von Substanzen, die körpereigen bereits vorliegen oder aber z.Bsp. durch eingeführte Wirkstoffe erst entstehen. (Wir passen unsere bisherige Notation an die der Systembiologen an und schreiben hier den wirkstoffbezeichnenden Index k tiefgestellt statt wie bisher

hochgestellt) Dann erweitert sich das DGL-System, welches durch den Metabolismus erzeugt wird, zu

$$V_j \cdot \frac{dC_1(t)}{dt} = f_{Metabolismus,1}(C_1(t), ..C_k(t), p_{M_i}, Z_1, Z_2,..) \quad (62)$$

...

$$V_j \cdot \frac{dC_k(t)}{dt} = f_{Metabolismus,k}(C_1(t), ..C_k(t), p_{M_i}, Z_1, Z_2,..)$$

$$V_j \cdot \frac{dZ_1(t)}{dt} = f_{Metabolismus,k+1}(C_1(t), ..C_k(t), p_{M_i}, Z_1, Z_2,..) \quad (63)$$

...

$$V_j \cdot \frac{dZ_n(t)}{dt} = f_{Metabolismus,k+n}(C_1(t), ..C_k(t), p_{M_i}, Z_1, Z_2,..)$$

Die Konzentrationen der Z_i werden nur lokal mitgerechnet, sie unterliegen weder Flow noch Transfer. Der Modellierer stellt dafür ein Modell $f_{Metabolismus}$ auf, welches für k Wirkstoffe und für n systembiologische Größen jeweils einen Rückgabewert angibt, der die Massenänderung pro Zeiteinheit beschreibt

Allgemeiner Metabolismusoperator In einer zusammengefassten Darstellung hat der Operator, der den Metabolismus in einem Subkompartiment beschreibt, die Form:

$$Metabol(j) = Metabol(j, C_j^k, R^k, p_{M_i}, Z_1, Z_2, ..), k = 1, ..K \quad (64)$$

wobei die R^k die Produkte aus den Reaktionen zwischen den Wirkstoffen oder zwischen Wirkstoffen und Systembiologischen Größen Z sind.

Eine Anwendung des Metabolismus-Operators auf ein Subkompartiment j bedeutet

1. einen Anteil in der DGL für jeden Wirkstoff im Subkompartiment j , abhängig von der Metabolismusbeschreibung $f_{Metabolismus}$
2. bei Vorhandensein von lokalen systembiologischen Größen: einen Anteil in jeder DGL für die systembiologischen Größen, abhängig von $f_{Metabolismus}$

10.1.4 Bindung als spezieller Metabolismus

Motivation Im Blutplasma sind verschiedene Proteine verfügbar, die zum Beispiel für die Blutgerinnung zuständig sind oder aber Infektionen abwehren sollen. Diese Eiweiße können auch einen Teil des Wirkstoffs an sich binden (Plasmaproteinbindung PPB), der dann nicht mehr für den Weitertransport in andere Subkompartimente zur Verfügung steht. Die Eiweisse, die eine Bindung eingegangen sind, stehen für weitere Bindungen nicht mehr zur Verfügung, dafür aber entstehen Wirkstoff-Protein-Verbindungen, die nach einer Zeit durchaus den Wirkstoff wieder freigeben können; es bildet sich ein gewisser Depoteffekt aus.

Wenn es auch Wirkstoffe gibt, die eine PPB von 0% aufweisen, so ergibt sich doch die Notwendigkeit, im Allgemeinen sowohl die Konzentration der Wirkstoffmoleküle als auch die wirkstoffbindenden Proteine und damit die gebundene Konzentration zu bilanzieren. Diese Proteine kommen nachweislich nicht nur im Plasma, sondern auch im Interstitium vor, so dass die Bindung generell in allen Subkompartimenten betrachtet werden muss.

Da diese bindenden Substanzen körpereigene Stoffe sind, die im Organismus bereits vorliegen, und sie in vielen Fällen bestimmte Membranen nicht passieren können (d.h. ein Transfer (siehe oben) von einem Subkompartiment in ein anderes ist nicht möglich), werden sie in der Regel nur lokal betrachtet. Die Bindung ist also ein spezieller Metabolismus, der nicht zwischen Wirkstoffen, sondern zwischen Wirkstoff und körpereigenem Stoff stattfindet. (Die Interaktion zwischen mehreren Wirkstoffen haben wir bereits unter Metabolismus erläutert.)

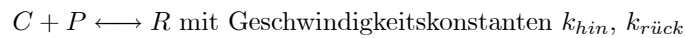
Kann man Aussagen/Annahmen über die Geschwindigkeiten, mit denen die Bindungen entstehen (k_{hin}) bzw. wieder aufbrechen ($k_{rück}$), machen, so ist der folgende Modellierungsansatz sehr natürlich und entspricht der gängigen Reaktionstechnik:

Bindung eines Wirkstoffes an ein Protein Analog zur Darstellung unter Metabolismus erhalten wir das folgende System

$$\begin{aligned} V_j \cdot \frac{dC(t)}{dt} &= f_{Bindung}^C(C(t), P(t), R(t) \dots, p_{B_i}) \\ V_j \cdot \frac{dP(t)}{dt} &= f_{Bindung}^P(C(t), P(t), R(t) \dots, p_{B_i}) \\ V_j \cdot \frac{dR(t)}{dt} &= f_{Bindung}^R(C(t), P(t), R(t) \dots, p_{B_i}) \end{aligned} \quad (65)$$

Beispiel 15 Reaktionstechnische Beschreibung

Die (Einfach-)Bindung mit Proteinen kann reaktionstechnisch folgendermassen beschrieben werden (P sei die Konzentration eines Bindungsmoleküls wie Eiweiss, R sei die Konzentration der Wirkstoff-Protein-Verbindungen, C die ungebundene Konzentration des Wirkstoffes):



Das führt mit dem Reaktionsgesetz zweiter Ordnung zu den Differentialgleichungen

$$\begin{aligned} V_j \cdot \frac{dC(t)}{dt} &= -k_{hin} \cdot P \cdot C + k_{rück} \cdot R \\ &= f_{Bindung}^C(C(t), P(t), R(t) \dots, k_{hin}, k_{rück}) \\ V_j \cdot \frac{dP(t)}{dt} &= -k_{hin} \cdot P \cdot C + k_{rück} \cdot R \\ &= f_{Bindung}^P(C(t), P(t), R(t) \dots, k_{hin}, k_{rück}) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
V_j \cdot \frac{dR(t)}{dt} &= +k_{hin} \cdot P \cdot C - k_{rück} \cdot R \\
&= f_{Bindung}^R(C(t), P(t), R(t), \dots, k_{hin}, k_{rück})
\end{aligned}$$

Bindung eines Wirkstoffes bei Vorliegen von mehreren Rezeptoren Unter der Annahme, dass nicht nur eine Sorte Eiweisse als Rezeptoren auftritt, sondern n verschiedene Rezeptoren mit verschiedenen Bindungsgeschwindigkeiten die Konzentration der ungebundenen Wirkstoffmoleküle beeinflusst, ist das System an DGLs leicht erweiterbar.

$$\begin{aligned}
V_j \cdot \frac{dC(t)}{dt} &= \sum_{l=1}^n f_{Bindung_l}^C(C(t), P_1(t), \dots, R_l(t), \dots, p_{B_i}), \\
n &= \text{Anzahl Rezeptoren} \\
V_j \cdot \frac{dP_1(t)}{dt} &= f_{Bindung_1}^{P_1}(C(t), P_1(t), \dots, R_1(t), \dots, p_{B_i}) \\
V_j \cdot \frac{dR_1(t)}{dt} &= f_{Bindung_1}^{CP_1}(C(t), P_1(t), \dots, R_1(t), \dots, p_{B_i}) \\
&\dots \\
V_j \cdot \frac{dP_n(t)}{dt} &= f_{Bindung_n}^{P_n}(C(t), P_n(t), \dots, R_n(t), \dots, p_{B_i}) \\
V_j \cdot \frac{dR_n(t)}{dt} &= f_{Bindung_n}^{CP_n}(C(t), P_n(t), \dots, R_n(t), \dots, p_{B_i})
\end{aligned}$$

Bindung mehrerer Wirkstoffe bei Vorliegen wirkstoffabhängiger Rezeptoren Wirkstoffabhängige Rezeptoren meint, dass die vorliegenden Rezeptoren immer nur einen bestimmten Wirkstoff binden. Damit sind diese Vorgänge voneinander unabhängig und das Vorgehen muss wie unter (65) beschrieben vervielfältigt werden.

Bindung mehrerer Wirkstoffe bei Vorliegen von einem gemeinsamen Rezeptor Unter der Annahme, dass mehrere Wirkstoffe um ein Sorte Eiweisse als Rezeptoren mit verschiedenen Bindungsgeschwindigkeiten konkurrieren, ergibt sich:

$$\begin{aligned}
V_j \cdot \frac{dC^1(t)}{dt} &= f_{\text{Bindung}}^{C^1}(C^1(t), P(t), R_1(t), \dots, p_{B_i}) \\
&\dots \\
V_j \cdot \frac{dC^K(t)}{dt} &= f_{\text{Bindung}}^{C^K}(C^K(t), P(t), R_K(t), \dots, p_{B_i}) \\
V_j \cdot \frac{dP(t)}{dt} &= \sum_{k=1}^K f_{\text{Bindung}_k}^P(C^k(t), P(t), R_k(t), \dots, p_{B_i}), \\
K &= \text{Anzahl Wirkstoffe} \\
V_j \cdot \frac{dR_1(t)}{dt} &= f_{\text{Bindung}}^{R_1}(C^1(t), P(t), R_1(t), \dots, p_{B_i}) \\
&\dots \\
V_j \cdot \frac{dR_K(t)}{dt} &= f_{\text{Bindung}}^{R_K}(C^K(t), P(t), R_K(t), \dots, p_{B_i}).
\end{aligned}$$

Allgemeiner Bindungsoperator In einer zusammengefassten Darstellung hat der Operator, der die Bindung in einem Subkompartiment j beschreibt, die Form:

$$\text{Bind}(j) = \text{Bind}(j, C_j^k, P_i, R_k, p_{B_i}), i = 1, \dots, \text{Anzahl Proteine}, k = 1, \dots, K \quad (66)$$

Eine Anwendung des Bindungs-Operators auf ein Subkompartiment j bedeutet

1. einen Anteil in der DGL für jeden Wirkstoff im Subkompartiment j , abhängig von der Bindungsbeschreibung f_{Bindung} , in der Größe $\frac{f_{\text{Bindung}}}{V_j}$
2. bei Vorhandensein von lokalen systembiologischen Größen: einen Anteil in jeder DGL für die systembiologischen Größen, abhängig von f_{Bindung} , in der Größe $\frac{f_{\text{Bindung}}}{V_j}$

10.1.5 Dosierung

Motivation Dosierung (und Ausscheidung) beeinflussen die Konzentrationsverläufe entscheidend. Dosierung kann theoretisch an beliebiger Stelle des Organismus erfolgen, in der Praxis gibt es aber nur bestimmte Darreichungsformen, von denen die wichtigsten die folgenden sind:

1. ein Wirkstoff kann oral (als Tablette) gegeben werden und wird dann im Magen je nach Darreichungsform schnell oder weniger schnell zersetzt und in die Blutbahn überführt.
2. er kann anal (als Zäpfchen) zugeführt werden (dann erfolgt der Übergang ins Blut über den Darm) oder
3. er kann intravenös (über Infusion) gegeben werden und ist dann sofort verfügbar.

Sowohl die instantane Zugabe als auch der kontinuierliche Zufluss von Wirkstoff kann über eine Abhängigkeit definiert werden, die von Konzentrationen und auch von einer Anzahl dosierungsspezifischer Parameter p_{D_i} bestimmt sein kann :

$$V_j \cdot \frac{dC(t)}{dt} = +f_{\text{Dosierung}}(C(t), p_{D_i}) \quad (67)$$

Werden mehr als ein Wirkstoff dosiert, so gilt entsprechendes für jeden Wirkstoff.

Allgemeiner Dosierungsoperator Der Dosierungsoperator gilt für genau einen Wirkstoff. In einer zusammengefassten Darstellung hat der Operator, der die Dosierung in ein Subkompartiment beschreibt, die Form:

$$\text{Dosing}(j) = \text{Dosing}(j, C_{kj}, p_{D_i}), k = 1, \dots, K \quad (68)$$

Eine Anwendung des Dosierungs-Operators auf ein Subkompartiment j bedeutet

1. einen positiven Beitrag $f_{\text{Dosierung}}$ in der DGL für den Wirkstoff im Subkompartiment j

10.2 Pharmakokinetischer Operator PK im Subkompartiment

Nachdem wir nun die Frage beantwortet haben, welche Auswirkungen jeder der Elementaren Prozesse auf die Konzentrationen des/der Wirkstoff(s/e) in einem betrachteten Subkompartiment und in den anliegenden Subkompartimenten hat, können wir den **pharmakokinetischen Operator PK** für ein Subkompartiment definieren, welcher, ebenso wie die bisher beschriebenen Operatoren, eine Handlungsanweisung darstellt und die Gesamtauswirkung der Prozesse beschreibt. (Das Kürzel PK für Pharmakokinetik im allgemeinen sollte hier nicht verwechselt werden) Wir führen zunächst einige Begriffe ein:

Definition 16 Die lineare Liste von Subkompartimenten, die bei der Kompartimentierung in die Tiefe entsteht, bezeichnen wir als **Kompartimentstruktur**. Die Ordnungsnummern dieser Liste bilden die Indexmenge J_T .

Definition 17 Eine Auswahl von Kompartimenten und ihre fliesstechnischen Verbindungen bezeichnen wir als (Kompartiment- oder Organ-) **Topologie**. Die Ordnungsnummern dieser Kompartimente bilden die Indexmenge J_B .

Wir betrachten nun sowohl den Index des Subkompartiments in der Reihe der Subkompartimente eines Organs $j_T \in J_T$ als auch den Index des Subkompartiments in

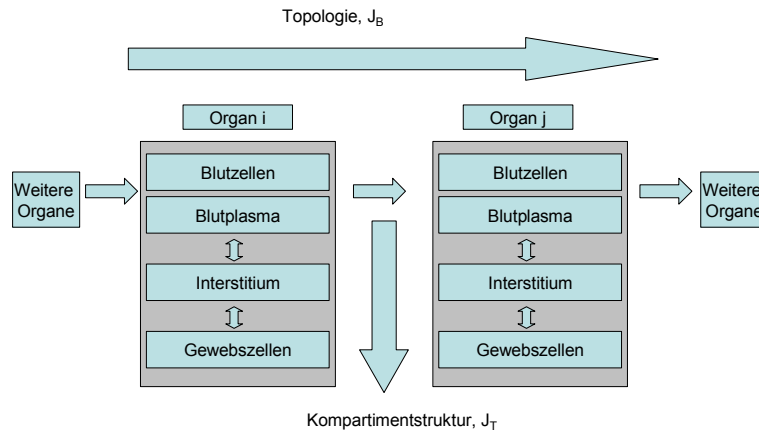


Abbildung 18: Kompartimentstruktur und Topologie bilden das Abbild des Organismus

der Reihenfolge seines Organs innerhalb eines gesamten Organismus (Kompartimentierung in die Breite) $j_B \in J_B$. Wir definieren dann PK als Nacheinanderausführen der Operatoren, was wir in der folgenden Notation schreiben:

$$\begin{aligned}
 PK(j_B, j_T) = & \text{Dosing}(j_B, j_T, f_{\text{Dosing}}) \wedge \text{Flow}(j_B, j_T) & (69) \\
 & \wedge \text{Transfer}(j_B, j_T, f_{\text{Transfer}}) \wedge \text{Binding}(j_B, j_T, f_{\text{Bindung}}, \text{Systembio}) \\
 & \wedge \text{Metabolismus}(j_B, j_T, f_{\text{Metabol}}, \text{Systembio})
 \end{aligned}$$

und meinen damit, dass die zuvor beschriebenen Operatoren Dosing (68), Flow (55), Transfer (60), Binding (66) und Metabolismus (64) nacheinander ausgewertet werden; die jeweiligen Beiträge, additiv zusammengefügt, ergeben dann die Gesamtänderung, die dem Operator PK im j_B -ten Organ, im j_T -Subkompartiment, zugeschrieben wird.

Dabei haben die Operatoren Dosing, Flow, Binding und Metabolismus nur Auswirkungen auf die Konzentrationen des Wirkstoffes (der Wirkstoffe) im Subkompartiment (j_B, j_T) , während der Transferoperator auch Auswirkungen auf die Konzentration im benachbarten Subkompartiment hat.

10.3 Operator PK im Kompartiment

Wir betrachten in dieser Arbeit nicht beliebig viele Subkompartimente, sondern nur die 4 Subkompartimente BC (blood cell), Plasma (P), Interstitial (I) und Cellular (Ce) als Kompartimentstruktur. Diese Einschränkung hat seine Begründung in der aktuellen Verfügbarkeit von Parameterdaten. Heute ist man in der Lage, Parameter für bestimmte Gewebereiche zu messen bzw. abzuleiten, eine weitere Verfeinerung ist aber noch nicht möglich. Die zu betrachtende Indexmenge J_T beschränkt sich daher auf die Werte 1-4.

Weiter soll speziell gelten, dass nur die Kompartimente BC und Plasma flowfähig sind, d.h. tatsächlich einen Flow ungleich Null haben. Der Transfer zwischen zwei Subkompartimenten beschreibt immer den Transfer zwischen einem Subkompartiment und einem darüberliegenden Subkompartiment, wobei die Subkompartimente in der eben angegebenen Reihenfolge betrachtet werden. Konsequenterweise berücksichtigen nur $PK(j_B, 1)$ und $PK(j_B, 2)$ den Flow, und nur $PK(j_B, 2), PK(j_B, 3), PK(j_B, 4)$ berücksichtigen Transfer nach oben.

Es ergibt sich der folgende **Kompartimentoperator**:

$$\begin{aligned}
PK(j_B, 1) &= \text{Dosing}(j_B, 1) \wedge \text{Flow}(j_B, 1) \wedge \text{Binding}(j_B, 1, \text{Systembio}) \quad (70) \\
&\quad \wedge \text{Metabolismus}(j_B, 1, \text{Systembio}) \\
PK(j_B, 2) &= \text{Dosing}(j_B, 2) \wedge \text{Flow}(j_B, 2) \wedge \text{Binding}(j_B, 2, \text{Systembio}) \wedge \\
&\quad \text{Transfer}(j_B, 2) \wedge \text{Metabolismus}(j_B, 2, \text{Systembio}) \\
PK(j_B, 3) &= \text{Dosing}(j_B, 3) \wedge \text{Binding}(j_B, 3, \text{Systembio}) \wedge \\
&\quad \text{Transfer}(j_B, 3) \wedge \text{Metabolismus}(j_B, 3, \text{Systembio}) \\
PK(j_B, 4) &= \text{Dosing}(j_B, 4) \wedge \text{Binding}(j_B, 4, \text{Systembio}) \wedge \\
&\quad \text{Transfer}(j_B, 4) \wedge \text{Metabolismus}(j_B, 4, \text{Systembio})
\end{aligned}$$

wobei wir die Angabe der Modelle $f \in (f_{\text{Dosing}}, f_{\text{Transfer}}, \dots)$ unterschlagen haben, um anzudeuten, dass diese **Modelle in jedem Subkompartiment verschieden** gewählt werden dürfen!

10.4 Vollständiges Körper-Modell

Um nun von der Beschreibung einer Handlungsanweisung für ein Kompartiment auf die Beschreibung einer ganzen Topologie zu kommen, die tatsächlich ausgewertet werden kann, muss (70) auf jedes Kompartiment der Topologie angewendet werden, und wir müssen nun die **Modelle spezifizieren**, die innerhalb jeden Pharmakokinetischen Operators $PK(j_B, j_T)$ ausgewertet werden sollen.

Definition 18 *Das Resultat einer Verknüpfung jeden Kompartiments einer Topologie mit einem Kompartimentoperator inklusive der Zuordnung von Modellen f zu jedem PK-Operator bezeichnen wir als **vollständiges Körpermodell** oder auch **FullBodyTemplate**.*

Ein vollständiges Körpermodell (oder auch FBT) beschreibt **sämtliche** Vorgänge und damit die grundsätzliche **vollständige Konzentrationsverteilung** von Wirkstoffen innerhalb eines Organismus. Es wird in Abhängigkeit von Parameter(bezeichnern) formuliert, da diese innerhalb der Modelle benutzt werden, ist aber unabhängig von speziellen Parameterwerten. Aus diesem Grund kann man aus einem vollständigen Körpermodell zwar ein Differentialgleichungssystem bilden, dieses ist aber solange nicht rechenbar, wie keine Parameterwerte vorliegen.

10.4.1 Auswahl der Modelle

Definition 19 Als Modellbasis M bezeichnen wir die Menge der „rechten Seiten f “, die zur Modellierung von Dosierung, Transfer, Bindung und Metabolismus zur Verfügung stehen. Jedes Element von M wird als Modell (eines bestimmten Typs) bezeichnet, um anzudeuten, welchen elementaren Prozess es darstellen soll. Das Ergebnis der Auswertung eines Modells ist eine Masseänderung pro Zeit.

Um nun auch Modelle betrachten zu können, die nicht nur die Masseänderung eines Wirkstoffs modellieren, sondern vielmehr das Aufeinandertreffen mehrerer Wirkstoffe betrachten, müssen wir eine weitere Spezifikation vornehmen:

Definition 20 Ein **1-Wirkstoff-Modell** beschreibt $V_j \cdot \frac{dC(t)}{dt}$ in einem Subkompartiment SK_j für einen Wirkstoff C . Ein **n -Wirkstoff-Modell** beschreibt $V_j \cdot \frac{dC^k(t)}{dt}$ für ein Subkompartiment SK_j für eine Auswahl von n Wirkstoffen ($k=1,..n$).

Ein n -Wirkstoff-Modell wird zum Beispiel zur Beschreibung eines Metabolismus zwischen n Wirkstoffen benötigt. In dieser Definition ist die Behandlung von Systembiologischen Größen unterschlagen.

10.4.2 Vollständiges Körpermodell für einen Wirkstoff

Einem FBT zur Auswertung eines Wirkstoffs können beliebige 1-Wirkstoff-Modelle der Modellbasis zugeordnet werden. Bei der Auswertung aller $PK(j_B, j_T)$ wird jedes Modell pro Subkompartiment, innerhalb dessen es genannt wird, genau einmal ausgewertet. Werden gleichzeitig n Wirkstoffe parallel gerechnet, so wird innerhalb jeden $PK(j_B, j_T)$ jedes Modell insgesamt n mal ausgewertet.

10.4.3 Vollständiges Körpermodell für mehrere Wirkstoffe

Treten mehrere Wirkstoffe gleichzeitig im Organismus auf, so kann man natürlicherweise davon ausgehen, dass jeder Wirkstoff im Grunde denselben Modellen unterliegt, also etwa einem gleichartigen Transfer oder einer gleichartigen Bindung, jeder aber mit verschiedenen Parameterwerten gerechnet. Daher unterliegen alle Wirkstoffe einem gemeinsamen vollständigen Körpermodell. Dieses FBT kann beliebige Modelle der Modellbasis enthalten. Dabei gilt: Jedes 1-Wirkstoff-Modell wird für jeden Wirkstoff pro Subkompartiment, innerhalb dessen es genannt wird, getrennt ausgewertet. Jedes n -Wirkstoff-Modell wird für die Gesamtheit der Wirkstoffe nur genau einmal pro Subkompartiment ausgewertet.

10.5 Gesamtdifferentialgleichungssystem

Folgende Aufgaben bleiben dem Modellierer:

1. Aufstellen einer Modellbasis, aus der er Modelle auswählen kann
2. Bereitstellen eines vollständigen Körpermodells FBT durch Angabe einer Topologie sowie Auswahl und Zuordnung von Modellen zu den $PK(j_B, j_T)$
3. Bereitstellen von Parametern, vorzugsweis in verschiedenen vollständigen Parameterbasen (Compound, Individual, Mix parameter, General parameter), wie wir sie in Kapitel 11 beschreiben werden.

Anhand dieser Informationen kann ein Softwaretool nun, gemäß der Handlungsanweisungen, die wir vorgestellt haben, automatisch das Differentialgleichungssystem aufstellen, welches die Konzentrationsverläufe sämtlicher zu berechnender Wirkstoffe beschreibt.

10.5.1 Aufstellen des DGL-Systems für einen Wirkstoff am Beispiel

Anhand eines Beispiels wollen wir zeigen, auf welche Art und aus welcher Art Informationen Differentialgleichungen für welche Zustandsgrößen aufgestellt werden können.

Nehmen wir eine Topologie an, die nur aus zwei Kompartimenten besteht (Organ1, Organ2). Dosierung und Elimination des Wirkstoffs Tolbutamid seien in Organ1 vorgesehen. Es sei ein Bindungsmodell gegeben, welches in beiden Organen in jedem Subkompartiment die Bindung über eine Pufferung beschreibt,



wodurch eine zusätzliche Zustandsgröße $R(t)$ eingeführt wird. f_{Bindung} stellt folgendes Skript bereit:

$$\begin{aligned} f_{\text{Bindung}}(C) &= p \cdot R(t) - (1 - p) \cdot C(t) \\ f_{\text{Bindung}}(R) &= -p \cdot R(t) + (1 - p) \cdot C(t) \end{aligned}$$

und greift auf einen Parameter p zu, der organabhängig gegeben sein muss.

Es sei ein triviales Metabolismusmodell gegeben, welches in Organ1 und Organ2 in (nahezu) jedem Subkompartiment angewendet werden soll.

$$f_{\text{Metabolismus}}(C) = 0$$

und ein nicht-triviales Metabolismusmodell, welches in Organ1 im Interstitium (Subkompartiment 3) angewendet werden soll und den Abbau des Wirkstoffs modelliert

$$f_{\text{Metabolismus}}(C) = -0.01 \cdot C(t)$$

In beiden Organen soll der Transfer zwischen den Subkompartimenten über eine schnelle Diffusion modelliert werden.

$$C_j \xrightleftharpoons{d_{fast}} C_{j-1}$$

entsprechend ist das Modell gegeben

$$f_{Transfer}(C_j) = d_{fast} \cdot (C_j(t) - C_{j-1}(t))$$

Der Parameter d_{fast} sei ein allgemeiner Parameter.

Die Dosierung werde in das Interstitium des Organ1 gegeben in einer Größe von 0.5 mg:

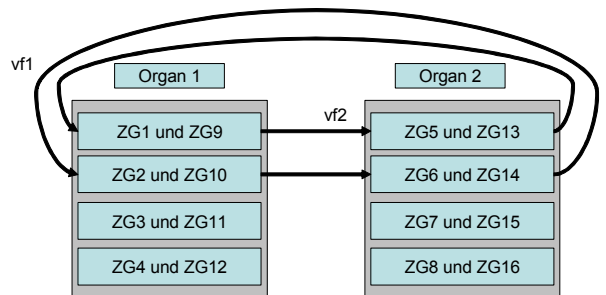
$$f_{Dosing}(C) = 0.5$$

Insgesamt müssen ein Bindungsmodell, 2 Metabolismusmodelle, ein Transfermodell sowie eine Dosierung aufgestellt werden. Diese müssen einer Topologie aus den Kompartimenten Organ1 und Organ2 zugewiesen werden. Die Parameter p, d_{fast} bilden die Menge der General parameter, wobei p kompartimentabhängig ist, d_{fast} aber nicht. Die Parameter $Q = v_f, V, fVvas, fVI$, die aufgrund der Volumina bzw. Blutflüsse gegeben sein müssen (siehe 9.2.6) bilden die Menge der individuumabhängigen Parameter.

Als die Zustandsgrößen ZG_i unseres DGL-Systems ergeben sich die Konzentrationen des Wirkstoffs Tolbutamid in jedem Subkompartiment sowohl von Organ1 als auch von Organ2, sowie sämtliche in den Modellbeschreibungen eingeführten zusätzlichen Zustandsgrößen.

In unserem Beispiel sind das

$ZG_1 = \text{Tolbutamid_organ1_BC}$
 $ZG_2 = \text{Tolbutamid_organ1_Plasma}$
 $ZG_3 = \text{Tolbutamid_organ1_Interstitial}$
 $ZG_4 = \text{Tolbutamid_organ1_Cellular}$
 $ZG_5 = \text{Tolbutamid_organ2_BC}$
 $ZG_6 = \text{Tolbutamid_organ2_Plasma}$
 $ZG_7 = \text{Tolbutamid_organ2_Interstitial}$
 $ZG_8 = \text{Tolbutamid_organ2_Cellular}$
 und zusätzlich
 $ZG_9 = \text{CP_Tolbutamid_organ1_BC}$
 $ZG_{10} = \text{CP_Tolbutamid_organ1_Plasma}$
 $ZG_{11} = \text{CP_Tolbutamid_organ1_Interstitial}$
 $ZG_{12} = \text{CP_Tolbutamid_organ1_Cellular}$
 $ZG_{13} = \text{CP_Tolbutamid_organ2_BC}$
 $ZG_{14} = \text{CP_Tolbutamid_organ2_Plasma}$
 $ZG_{15} = \text{CP_Tolbutamid_organ2_Interstitial}$
 $ZG_{16} = \text{CP_Tolbutamid_organ2_Cellular}$



Die rechte Seite jeder Zustandsgröße wird nun additiv durch Anwendung des Pharmakokinetischen Operator (70) ermittelt (obere Indices kennzeichnen das Organ).

1. Flow

erzeugt folgende Anteile: $v_f^1 \cdot ZG_5 - v_f^1 \cdot ZG_1$ für ZG_1 (Flow bezogen auf BC im ersten Organ) sowie $v_f^1 \cdot ZG_6 - v_f^1 \cdot ZG_2$ für ZG_2 (Flow bezogen auf Plasma im ersten Organ), entsprechend im zweiten Organ $v_f^2 \cdot ZG_1 - v_f^2 \cdot ZG_5$ für ZG_5 sowie $v_f^2 \cdot ZG_2 - v_f^2 \cdot ZG_6$ für ZG_6 .

2. Transfer

erzeugt für den Übergang zwischen Plasma und BC die Anteile $-d_{fast} \cdot (ZG_2 - ZG_1)$ für ZG_2 sowie den entsprechenden Wert mit umgekehrtem Vorzeichen für ZG_1 , für den Übergang zwischen Interstitium und Plasma die Anteile $-d_{fast} \cdot (ZG_3 - ZG_2)$ für ZG_3 sowie den entsprechenden Wert mit umgekehrtem Vorzeichen für ZG_2 , für den Übergang zwischen Cellular und Interstitium die Anteile $-d_{fast} \cdot (ZG_4 - ZG_3)$ für ZG_4 sowie den entsprechenden Wert mit umgekehrtem Vorzeichen für ZG_3 . Entsprechend und unabhängig davon wird für das zweite Organ vorgegangen.

3. Bindung

erzeugt $p^1 \cdot ZG_9 - (1 - p^1) \cdot ZG_1$ als Bindungsbeitrag für Zustandsgrößen in BC (ZG_1 bzw. ZG_9), einmal benutzt mit positivem, einmal mit negativem Vorzeichen, sowie in jedem anderen Subkompartiment den entsprechenden Beitrag, d.h. für die Subkompartimente Plasma, Interstitium, Cellular sind die Zustandsgrößen ZG_2/ZG_{10} , ZG_3/ZG_{11} , ZG_4/ZG_{12} betroffen.

4. Metabolismus

erzeugt in Organ1. Subkompartiment 3 einen Anteil $-0.01 \cdot ZG_3$

5. Dosierung

erzeugt für die Zustandsgröße ZG_3 in $t=0$ einen Startwert 0.5.

Insgesamt ergibt sich das folgende Gesamtsystem:

$$\begin{aligned} \frac{dZG_1}{dt} &= \frac{1}{V_{BC}^1} \cdot (v_f^1 \cdot ZG_5 - v_f^1 \cdot ZG_1) & (71) \\ &+ p^1 \cdot ZG_9 - (1 - p^1) \cdot ZG_1 + d_{fast} \cdot (ZG_2 - ZG_1) \\ \frac{dZG_2}{dt} &= \frac{1}{V_{Pla}^1} \cdot (v_f^1 \cdot ZG_6 - v_f^1 \cdot ZG_2) \\ &+ p^1 \cdot ZG_{10} - (1 - p^1) \cdot ZG_2 \\ &- d_{fast} \cdot (ZG_2 - ZG_1) \\ &+ d_{fast} \cdot (ZG_3 - ZG_2), \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{dZG_3}{dt} &= \frac{1}{V_{Int}^1} \cdot (p^1 \cdot ZG_{11} - (1 - p^1) \cdot ZG_3) \\ &- d_{fast} \cdot (ZG_3 - ZG_2) + d_{fast} \cdot (ZG_4 - ZG_3) - 0.01 \cdot ZG_3 \\ ZG_3(0) &= 0.5 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{dZG_4}{dt} &= \frac{1}{V_{Cell}^1} \cdot (p^1 \cdot ZG_{12} - (1 - p^1) \cdot ZG_4) \\
&\quad - d_{fast} \cdot (ZG_4 - ZG_3) \\
\frac{dZG_5}{dt} &= \frac{1}{V_{BC}^2} \cdot (v_f^2 \cdot ZG_1 - v_f^2 \cdot ZG_5) \\
&\quad + p^2 \cdot ZG_{13} - (1 - p^2) \cdot ZG_5 \\
&\quad + d_{fast} \cdot (ZG_6 - ZG_5) \\
\frac{dZG_6}{dt} &= \frac{1}{V_{Pla}^2} \cdot (v_f^2 \cdot ZG_2 - v_f^2 \cdot ZG_6) \\
&\quad + p^2 \cdot ZG_{14} - (1 - p^2) \cdot ZG_6 \\
&\quad - d_{fast} \cdot (ZG_6 - ZG_5) \\
&\quad + d_{fast} \cdot (ZG_7 - ZG_6) \\
\frac{dZG_7}{dt} &= \frac{1}{V_{Int}^2} \cdot (p^2 \cdot ZG_{15} - (1 - p^2) \cdot ZG_7) \\
&\quad - d_{fast} \cdot (ZG_7 - ZG_6) + d_{fast} \cdot (ZG_8 - ZG_7) \\
\frac{dZG_8}{dt} &= \frac{1}{V_{Cell}^2} \cdot (p^2 \cdot ZG_{16} - (1 - p^2) \cdot ZG_8) \\
&\quad - d_{fast} \cdot (ZG_8 - ZG_7)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{dZG_9}{dt} &= \frac{1}{V_{BC}^1} \cdot (-p^1 \cdot ZG_9 + (1 - p^1) \cdot ZG_1) \\
\frac{dZG_{10}}{dt} &= \frac{1}{V_{Pla}^1} \cdot (-p^1 \cdot ZG_{10} + (1 - p^1) \cdot ZG_2) \\
\frac{dZG_{11}}{dt} &= \frac{1}{V_{Int}^1} \cdot (-p^1 \cdot ZG_{11} + (1 - p^1) \cdot ZG_3) \\
\frac{dZG_{12}}{dt} &= \frac{1}{V_{Cell}^1} \cdot (-p^1 \cdot ZG_{12} + (1 - p^1) \cdot ZG_4) \\
\frac{dZG_{13}}{dt} &= \frac{1}{V_{BC}^2} \cdot (-p^2 \cdot ZG_{13} + (1 - p^2) \cdot ZG_5) \\
\frac{dZG_{14}}{dt} &= \frac{1}{V_{Pla}^2} \cdot (-p^2 \cdot ZG_{14} + (1 - p^2) \cdot ZG_6) \\
\frac{dZG_{15}}{dt} &= \frac{1}{V_{Int}^2} \cdot (-p^2 \cdot ZG_{15} + (1 - p^2) \cdot ZG_7) \\
\frac{dZG_{16}}{dt} &= \frac{1}{V_{Cell}^2} \cdot (-p^2 \cdot ZG_{16} + (1 - p^2) \cdot ZG_8)
\end{aligned} \tag{72}$$

Die Parameter müssen eine der Formulierung angepasste Einheit besitzen! Bei der Auswertung jeder rechten Seite müssen die Parameter entsprechend ihrer Abhängigkeit ausgewertet werden.