

## 11 Konzept der Orthogonalen Parameterbasis

Den Pharmakokinetischen Operator, der uns hilft, das gesamte Differentialgleichungssystem für einen oder mehrere Wirkstoff aufzustellen, konnten wir bisher ausdrücken, ohne genauer auf die Parameter einzugehen, die innerhalb der Modelle benutzt werden. Die Modellierung beschreibt, was passiert, aber nicht, wie schnell etwas passiert. Damit ist bereits ein wichtiger Punkt gelungen, nämlich **die Trennung von (struktureller) Modellierung und der tatsächlichen Rechnung**. Erst zur Rechnung ist die Angabe von Parameterwerten notwendig.

Diese Trennung ist nur möglich, indem man konsequent alle Zahlenwerte aus der Modellierung in Parameter „übersetzt“, und erst wirklich sinnvoll, wenn den Parametern eine  **feste Bedeutung** zugewiesen werden kann, unter der sie ausschließlich benutzt werden. Ein Beispiel: die Bindung eines Wirkstoffs an ein Protein werde über einen Parameter mitgesteuert, der die Bindungsfähigkeit dieses Wirkstoffs mit Proteinen beschreibt. Einen solchen Parameter, der übrigens seine Bedeutung auch durch Festlegung einer bestimmten Einheit unterstützt, wird sinnvollerweise nicht bei der Modellierung einer Dosierungsanweisung eingesetzt werden.

Sobald die Parameter Werte zugewiesen bekommen haben, können Rechnungen durchgeführt werden. Mit Rechnungen, die unterschiedliche Parameterwerte auswerten, können (neben der grundsätzlichen Frage „Wie verteilt sich ein Wirkstoff im Organismus“) vordergründige Fragen der Art

1. Wie sieht das Simulationsergebnis für einen Wirkstoff aus bei Änderungen von Parameterwerten?
2. Welcher Parameter ist entscheidend für bestimmte gewünschte oder unerwünschte Ergebnisse?

bereits beantwortet werden.

Im **Fokus der Pharmakokinetik** stehen aber noch tiefergehende Fragestellungen:

1. Wie verteilen sich **verschiedene Wirkstoffe bei gleichem FBT, also gleicher Modellierung**?
2. Wie verteilt sich ein Wirkstoff bei verschiedenen **Topologien**? Darf man Kompartimente vernachlässigen?
3. Wie verteilt sich ein Wirkstoff bei unterschiedlichen **Individuen**, bei unterschiedlichen **Individuengruppen**, bei unterschiedlichen **Species**?

Dies sind nun Fragen, die nicht nur auf einzelnen Parametern (Parameterwerten) beruhen, sondern die Auswirkungen einer ganzen Bezugsgröße ausleuchten. Als solche Bezugsgrößen fungieren in der Pharmakokinetik offensichtlich das Individuum (oder auch die Species) und der Wirkstoff, die ja nicht nur (Bezugs)konstrukte, sondern reale Objekte sind. Für beide gilt, dass sich ihre speziellen Eigenschaften in den Werten gewisser Parameter widerspiegeln. Das Organvolumen, das Aufteilungsverhältnis

zwischen den Subkompartimenten, der Blutfluss, Körpergewicht sind einige der Eigenschaften eines Individuums, die als Parameter in die Modellierung eingehen können, während z.Bsp. die Bioverfügbarkeit, Diffusionskonstanten oder Bindungskoeffizienten vom betrachteten Wirkstoff abhängen. Jedes einzeln betrachtete Individuum, jeder Wirkstoff zeichnet sich durch seine eigenen Parameterwerte aus: das Individuum „Kind“ hat kleine Organvolumina im Vergleich zum Individuum „Erwachsener“, ein Individuum „Durchschnittsgesunder Mensch“ hat andere Blutflusswerte als ein Individuum „Arthrose erkrankter Durchschnittsmensch“. Ebensolche Ausprägungen gibt es bei den Wirkstoffen: der Wirkstoff A zeichnet sich durch kleine Molekülgröße gegenüber der Molekülgröße von Wirkstoff B aus, Wirkstoff C wiederum zeigt eine hohe Löslichkeit.

Für viele der in der Modellierung verwendeten Parameter haben die Pharmakologen bereits die Abhängigkeit des Parameterwertes von einer eindeutigen Bezugsgröße festgestellt. Neben Wirkstoff- und Individuumabhängigen Parametern zeigen sich auch allgemeine Parameter, die entweder tatsächlich unabhängig sind oder die man (noch) keiner der soeben genannten Bezugsgrößen fest zuordnen kann. Weiter gibt es auch Parameter, die man nicht nur einer dieser Bezugsgrößen zuordnen kann, sondern die man nur in Abhängigkeit sowohl vom Individuum als auch vom Wirkstoff ausdrücken kann, und die wir als Mischparameter bezeichnen. Oft sind hier nur fehlende Messmöglichkeiten Ursache dafür, dass ein Mischparameter nicht genauer zugeordnet werden kann.

Gezeigt hat sich auch, dass der Wert eines Parameters vom Ort der Betrachtung, also vom Organ bzw. Kompartiment, abhängen kann, und zwar unabhängig davon, welcher Bezugsgröße er zugeordnet ist. Während z.Bsp. das Körpergewicht eines Individuums immer gleich bleibt, egal in welchem Kompartiment es ausgewertet wird, gilt dies sicher nicht für den Blutfluss, der in jedem Organ anders ist. Diese Abhängigkeit vom Kompartiment ist für wirkstoffabhängige Parameter nicht in gleichem Masse einsichtig. Geht man davon aus, dass ein Wirkstoff nicht weiß, in welchem Organ er sich befindet, so müssten alle rein wirkstoffabhängigen Parameter an jedem Ort den gleichen Wert besitzen. Dennoch gibt es Organgegebenheiten, von denen ein solcher Parameter abhängen kann, sei es die Temperatur im Organ oder ähnliches. Kann man diese Organgegebenheiten nicht wiederum in Parameter fassen, die man dann als individuumabhängig betrachten kann, ist man, insbesondere messtechnisch, gezwungen, den wirkstoffabhängigen Parameter als abhängig vom Organ zu betrachten.

Auf diesen Stand setzt unser Konzept zur Behandlung der Parameter im Softwarepaket auf:

**Konzept** Alle Parameter, die in einem Gesamtmodell (bzw. in allen Gesamtmodellen eines ganzen pharmakokinetischen Gesamtprojektes) benutzt werden, werden **unabhängig von der Modellierung** in ihrer Abhängigkeit von einer der Bezugsgrößen Individuum bzw. Wirkstoff bzw. ihrer Klassifizierung Allgemeiner Parameter oder Mischparameter festgelegt. Jeder Parameter legt darüberhinaus fest, ob er kompartimentabhängig betrachtet werden muss oder nicht.

Die Parameter eines Gesamtmodells werden, ihrer Abhängigkeit nach, in Parametermengen zusammengefasst. Diese Parametermengen sind offensichtlich disjunkt. Wichtiger noch: Die Mengen der individuum-, wirkstoff- und unabhängigen Parameter bil-

den **Eigenschaften von unabhängigen Bezugsgrößen** ab. Bemerkung: Die Menge der Mischparameter hat diese Eigenschaft nicht; Parameter dieser Art müssen aber betrachtet werden können, solange es keine Möglichkeit zur Auftrennung ihrer Abhängigkeit in einen individuumsabhängigen Anteil und einen wirkstoffabhängigen Anteil gibt. **Generell gilt:** Ziel einer voranschreitenden Modellierung sollte es sein, möglichst Parameter zu verwenden, die genau einer Bezugsgröße zugeordnet werden können.

Um ein Gesamtmodell auch tatsächlich rechnen zu können, müssen nun die Werte für die jeweiligen Parametermengen zur Verfügung gestellt werden. Dies geschieht über „Wertelieferanten“, die für mindestens die benötigten Parameter einer Parametermenge Werte enthalten und selber damit eine Ausprägung einer Bezugsgröße darstellen. Beispiel wie oben: es gibt einen Wertelieferanten, der die Werte für das Individuum „Kind“ enthält, genauso wie es einen Wertelieferanten für den Wirkstoff „A“ gibt. **Wertelieferanten des gleichen Abhängigkeitstyps sind austauschbar, ohne die Modellierung oder die Parameterauswahl zu beeinflussen.**

Formal definieren wir nun:

**Definition 21** Als *Parameterbasis*  $P$  bezeichnen wir eine Menge von Parametern, die innerhalb eines Pharmakokinetischen Modells benutzt werden sollen. Ein Parameter  $p \in P$  kann von einem Wirkstoff  $W$  abhängen, kann von einem Individuum  $I$  und auch vom Kompartiment  $j$  abhängen, kann von Wirkstoff und Individuum und/oder vom Kompartiment abhängen oder auch unabhängig von allen jetzt genannten Größen sein:

$$p = p(W, I, SK_j)$$

**Definition 22** Einen Parameter, dessen Wert von Wirkstoff und Individuum abhängt, bezeichnen wir als *Mischparameter* (oder *mix parameter*)  $p_M$ .

**Bemerkung 23** Auch ein Mischparameter kann vom Kompartiment abhängen.

**Definition 24** Einen Parameter, dessen Wert weder von einem Wirkstoff noch von einem Individuum abhängt, bezeichnen wir als *Allgemeinen Parameter* (General parameter)  $p_G$ .

**Bemerkung 25** Auch ein General parameter kann vom Kompartiment abhängen.

Mit diesen Begriffen sind wir nun in der Lage, Mengen von Parametern eines bestimmten Typs zusammenfassen:

**Definition 26** Ein **Compound** ist eine Menge von wirkstoffabhängigen Parametern, denen eindeutige Werte einer bestimmten Substanz (Wirkstoff) zugewiesen werden. Ein Compound stellt damit Eigenschaften eines Wirkstoffs dar.  $\text{Compound} = \{p_i(W) \in P\}$ . Die  $p_i$  können auch vom Kompartiment abhängen.

**Definition 27** Ein *Individual* ist eine Menge von individuen-abhängigen Parametern, denen eindeutige Werte eines Individuums zugewiesen werden. Ein Individual stellt damit Eigenschaften eines Individuums dar.  $\text{Individual} = \{p_i(I) \in P\}$ . Die  $p_i$  können auch vom Kompartiment abhängen.

**Definition 28** Ein *General parameter set* ist eine Menge von General parameter  $p_G$ , denen eindeutige Werte zugewiesen werden.  $\text{Gps} = \{p_i() \in P\}$ . Die  $p_i$  können auch vom Kompartiment abhängen.

**Definition 29** Ein *Mix parameter set* ist eine Menge von Mixparametern  $p_M$ , denen eindeutige Werte abhängig von einer Kombination aus Wirkstoff und Individuum zugewiesen werden.  $\text{Mps} = \{p_i(W, I) \in P\}$ . Die  $p_i$  können auch vom Kompartiment abhängen.

**Definition 30** Ein Compound/Individual/Mps/Gps heisst **vollständig** bezüglich eines vollständigen Körpermodells FBT, wenn die Menge seiner Parameter mindestens diejenigen Parameter seiner speziellen Abhängigkeit enthält, die innerhalb des FBT benutzt werden.

**Zusammenfassung** Die Kombination eines vollständigen Körpermodells FBT mit vollständigen Compound, Individual, Mix parameter set und General parameter set bildet ein rechenbares Differentialgleichungssystem und beantwortet uns die Frage nach dem Konzentrationsverlauf eines Wirkstoffs; der **Austausch einer oder mehrerer dieser Komponenten beantwortet uns schnell und intuitiv die komplexeren Fragen, die im Fokus der Pharmakokinetik stehen.**