

13 Effektiver Wissenserwerb am Beispiel

In den vorangegangenen Kapiteln haben wir die Entwicklung von orthogonalen Strukturen und deren Umsetzung in ein Programmpaket aufgezeigt. Ziel dieser Entwicklung ist es, Modellierung im Bereich der Pharmakokinetik möglich zu machen und effektiv zu gestalten. Dass dies gelungen ist, insbesondere in Bezug auf Transparenz der Darstellung, Zuordnung von Erkenntnisgewinn zu bestimmten Strukturen, schnelle Definition und Variation, soll im folgenden an einem Beispiel dargestellt werden. Wir werden uns dabei auf ein Beispiel von zweien der führenden Modellentwicklern in der PK, Patrick Poulin und Frank-Peter Theil, beziehen. Für weitere spezielle Modellierungen und Ergebnisse können wir bereits auf mehrere Paper [49] sowie [51] und Bachelor-Arbeiten ([33],[34],[50]) verweisen. Für die genaue Dialogführung verweisen wir auf das Benutzerhandbuch [48].

13.1 Das Beispiel: Diazepam in der Ratte

(Entnommen aus [35], Implementation unter Mithilfe von W. Huisinga ([21])) Betrachtet wird der Organismus einer Ratte, deren Topologie aus den Kompartimenten Lunge, Vene, Arterie, Knochen, Hirn, Muskel, Herz, Niere, Leber, Milz, Darm, Haut, Fettgewebe, Pankreas besteht. Die 4 Subkompartimente BC, Plasma, Interstitial und Cellular werden speziell in diesem Beispiel über identischen Transferprozess verbunden. Im folgenden listen wir die weiteren Elementarprozesse auf, die zur Modellierung benutzt wurden. Jeder Elementarprozess wird nur in Einfachheit aufgeführt.

Transport durch Flow

$$V \frac{dC(t)}{dt} = Q \cdot (C_{vor}(t) - C(t))$$

für die Subkompartimente BC und Plasma in allen Kompartimenten.

Transport durch Transfer:

$$V \frac{dC(t)}{dt} = D_{fast} \cdot (C_{Top}(t) - C(t)) \quad (76)$$

zwischen allen Subkompartimenten aller Kompartimente

Bindung Zur Beschreibung des Bindungsprozesses in allen Subkompartimenten muss eine weitere Zustandsgröße $C_b(t)$ eingeführt werden, die das „Depot“ bildet. Damit kann man schreiben:

Bindung (BC) hat die Form

$$\begin{aligned} V \frac{dC(t)}{dt} &= 100 \cdot \left(\frac{HcT \cdot fuP}{BP - 1 + HcT} \cdot (C(t) + C_b(t)) - C(t) \right) \\ V \frac{dC_b(t)}{dt} &= -100 \cdot \left(\frac{HcT \cdot fuP}{BP - 1 + HcT} \cdot (C(t) + C_b(t)) - C(t) \right) \end{aligned} \quad (77)$$

Bindung (Plasma) hat die Form

$$\begin{aligned} V \frac{dC(t)}{dt} &= 100 \cdot (fuP \cdot (C(t) + C_b(t)) - C(t)) \\ V \frac{dC_b(t)}{dt} &= -100 \cdot (fuP \cdot (C(t) + C_b(t)) - C(t)) \end{aligned} \quad (78)$$

Bindung (Interstitial und Cellular in Organen außer Adipose) hat die Form

$$\begin{aligned} V \frac{dC(t)}{dt} &= 100 \cdot (fuT \cdot (C(t) + C_b(t)) - C(t)) \\ V \frac{dC_b(t)}{dt} &= -100 \cdot (fuT \cdot (C(t) + C_b(t)) - C(t)) \end{aligned} \quad (79)$$

Bindung (Interstitial und Cellular in Adipose) hat die Form

$$\begin{aligned} loc &= \frac{D_{V0_w} \cdot (fVn1P + 0.3 \cdot fVphP) + fVwP + 0.7 \cdot fVphP}{D_{V0_w} \cdot (fVn + 0.3 \cdot fVph) + fVw + 0.7 \cdot fVph} \\ V \frac{dC(t)}{dt} &= 100 \cdot (loc \cdot (C(t) + C_b(t)) - C(t)) \\ V \frac{dC_b(t)}{dt} &= -100 \cdot (loc \cdot (C(t) + C_b(t)) - C(t)) \end{aligned} \quad (80)$$

Metabolismus Metabolismus (in allen Organen außer Leber) wird nicht betrachtet, daher gilt

$$V \frac{dC(t)}{dt} = 0 \quad (81)$$

Metabolismus (in der Leber)

$$V \frac{dC(t)}{dt} = -C(t) * CL_{int} \quad (82)$$

13.2 Vorarbeiten in MEDICI-PK

Alle Parameter, die in Elementarprozessen referenziert werden sollen, müssen definiert werden (siehe Abbildung 29). Dazu gibt es eine Parameterbasis, die sämtliche Parameter (nicht nur die eines Projektes) aufnimmt. Zu den Eigenschaften eines Parameters gehören (siehe auch Anhang, Datenstrukturen) neben dem eindeutigen Namen der Einheitentyp sowie die Abhängigkeit von Individuum und/oder Wirkstoff. Die benötigten Einheitentypen müssen zuvor im Einheitensystem deklariert worden sein (siehe dazu Anhang, Datenstrukturen). Die Zuordnung der Werte zu den Parametern erfolgt erst innerhalb eines Projektes. Diese Eintragungen in der Parameterbasis sind für alle weiteren Projekte zuständig und **erhalten somit die Bedeutung des Parameters**, insbesondere seine Abhängigkeitsform (Wirkstoff, Individuum, Organ)!

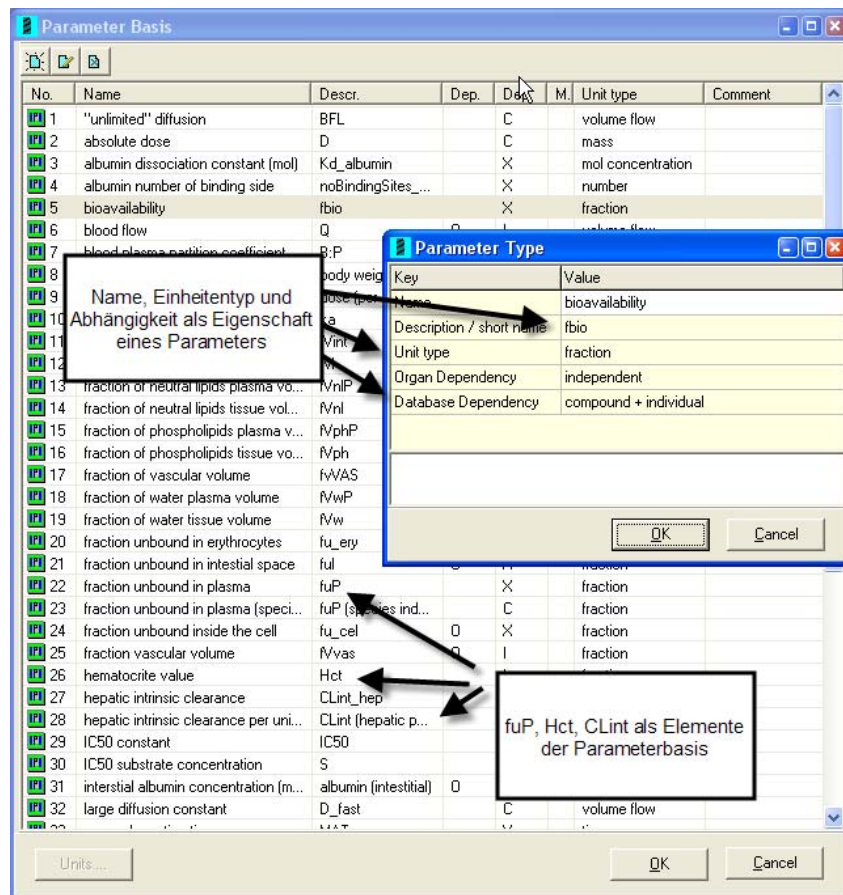


Abbildung 29: Parametereigenschaften am Beispiel f_{Bio} erhalten die Bedeutung des Parameters über Projekte hinaus

Für unser Beispiel müssen die Parameter aus Tabelle 6 mit den aufgeführten Abhängigkeiten definiert sein.

Name	Bedeutung	Einheitentyp	Abh.keit
D_{fast}	large diffusion constant	volume flow	W
HcT	hematocrite value	fraction	I
f_{uP}	fraction unbound in plasma	fraction	W+I
BP	blood plasma partition coefficient	number	W+I
f_{uT}	fraction unbound in cellular	fraction	W+I
D_{V0_W}	vegetable oil water partition coefficient	number	W
f_{Vn1P}	fraction of neutral lipids plasma volume	fraction	I
f_{VphP}	fraction of phospholipids plasma volume	fraction	I
f_{VwP}	fraction of water plasma volume	fraction	I
f_{Vn}	fraction of neutral lipids tissue volume	fraction	I + Organ
f_{Vph}	fraction of phospholipids tissue volume	fraction	I + Organ
f_{Vw}	fraction of water tissue volume	fraction	I + Organ
CL_{int}	hepatic intrinsic clearance	volume flow	W+I

Tabelle 6: Parameter des Problems

13.2.1 Bereitstellen der Elementarprozesse in der Modellbasis

Die unter (13.1) angegebenen Elementarprozesse (ohne den Flow) müssen in der Modellbasis niedergelegt werden. In Abbildung 30 ist gezeigt, welches Aussehen die Modellbasis für dieses Problem hat.

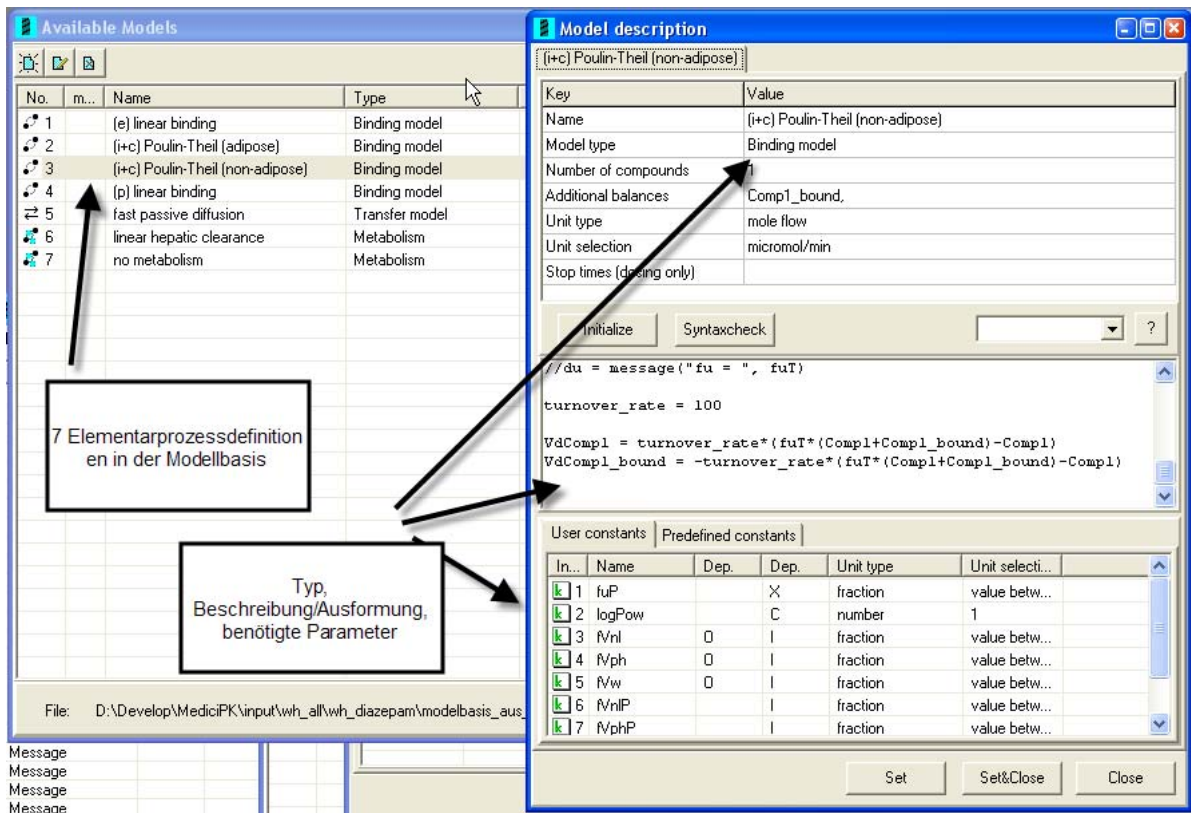


Abbildung 30: Die Modellbasis enthält sämtliche Modelldefinitionen für die physiologischen Prozesse

Die Modelle hängen von Konzentrationen sowie von Parametern ab, sind aber als Elemente der Modellbasis noch unabhängig von den Werten der Parameter. Die Modellbeschreibung wird in Form einer Programmiersprache (Skript) hinterlegt.

Für unser Beispiel benötigen wir in allen Bindungsmodellen die zusätzliche Größe Cb . Das Bindungsmodell, welches im Plasma benutzt werden soll, hat folgendes Skript:

$$\begin{aligned} rate &= 100 \\ fuP &= value("fuP") \\ VdComp1 &= rate * (fuP * (Comp1 + Cb) - Comp1) \\ VdCb &= -rate * (fuP * (Comp1 + Cb) - Comp1) \end{aligned}$$

Wir haben die in Tabelle 7 gezeigten Modelle angelegt, die wir hier aber nicht alle in ihrer vollständigen Beschreibung, sondern nur mit ihrer Bedeutung bzw. Funktionalität aufführen wollen.

Name	Bedeutung
(e) linear binding	Bindung im BC, siehe (77)
(p) linear binding	Bindung im Plasma, siehe (78)
(i+c) linear binding non-adipose	Bindung im Interstitium und Cellular, siehe (79)
(i+c) linear binding adipose	Bindung im Interstitium und Cellular, siehe (80)
fast passive diffusion	Transfer, siehe (76)
no metabolism	Metabolismus, siehe (81)
linear hepatic clearance	Metabolismus in der Leber, siehe (82)

Tabelle 7: Modelle des Problems

Wichtig ist, dass nur 7 verschiedene Modelle angelegt werden müssen.

13.3 Anlegen eines Projekts für das Beispiel

Hier können wir zeigen, wie transparent der Aufbau der Strukturen gestaltet ist und wie flexibel sämtliche Informationen gehandhabt werden können.

13.3.1 Organauswahl und Topologie

Für unser Beispiel können alle erwähnten Organe (bzw. Organbezeichner) im Projekt ohne Einschränkung definiert werden. Auf Basis dieser Bezeichner werden im weiteren Verlauf den organabhängigen Parametern Werte zugewiesen. Zwischen diesen Organen muss die Topologie angegeben werden wie sie einer Ratte (siehe das Beispiel) entspricht.

Sollen weitere Species betrachtet werden, so muss gegebenenfalls die Organauswahl erweitert werden und weitere Topologien müssen angelegt werden. Jede dieser Topologien kann als Basis eines FullBodyTemplates genutzt werden.

13.3.2 FullBodyTemplate

Unser Beispiel gibt eine bestimmte Modellannahme für jedes der Subkompartimente der Rattentopologie vor. Das FullBodyTemplate (wir nennen es „fbt with adipose“) muss diese Modelle daher entsprechend aufnehmen (siehe Abbildung 31).

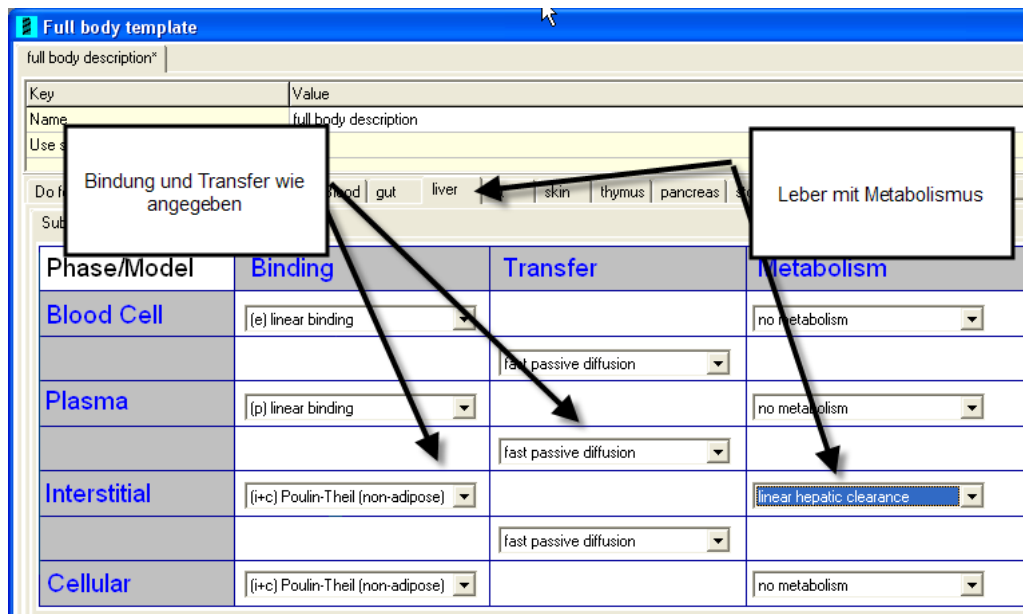


Abbildung 31: Das FullBodyTemplate enthält die Bindungs- und Transfermodelle; echter Metabolismus findet nur in der Leber statt

Gibt es verschiedene Modellieransätze (Modelle) für Subkompartimente der gegebenen Topologie, so müssen weitere FullBodyTemplates angelegt werden, die dieselbe Topologie als Grundlage haben, aber andere Modelle auswählen. Jedes dieser FullBodyTemplates kann im folgenden alternativ im Simulationsobjekt genutzt werden.

13.3.3 Wirkstoffe, Individuen, Mix Parameter Set, General Parameter Set

Die Parameter, die innerhalb der Elementarprozesse referenziert werden, müssen in ihren jeweiligen Parameterbasen deklariert werden sowie einen Wert zugewiesen bekommen. Für unser Beispiel wird ein Compound „Diazepam“ angelegt, der die Parameter und Werte enthält:

$$\begin{aligned}
 D_{fast} & 1 * 10^6 \text{ l/min} \\
 D_{V0_W} & 10^2.07
 \end{aligned}$$

sowie ein Individual „healthy young rat” mit den Parametern

HcT	0.43
$fVn1P$	$1.47 * 10^{-3}$
$fVphP$	$8.3 * 10^{-4}$
$fVwP$	0.96
$bodyweight$	0.25 kg

sowie organabhängigen Parametern (Tabelle 8 und 9)

	Lunge	Hirn	Herz	Muskel	Darm	Milz	Knochen
$fVnl$	$2.19 * 10^{-2}$	$3.92 * 10^{-2}$	$1.4 * 10^{-2}$	$1 * 10^{-2}$	$2.92 * 10^{-2}$	$7.7 * 10^{-3}$	$2.73 * 10^{-2}$
$fVph$	$1.4 * 10^{-2}$	$5.33 * 10^{-2}$	$1.18 * 10^{-2}$	$9 * 10^{-3}$	$1.38 * 10^{-2}$	$1.36 * 10^{-2}$	$2.7 * 10^{-3}$
fVw	$7.82 * 10^{-1}$	$7.82 * 10^{-1}$	$7.76 * 10^{-1}$	$7.48 * 10^{-1}$	$7.57 * 10^{-1}$	$7.86 * 10^{-1}$	$4.46 * 10^{-1}$
Q	$8.3 * 10^{-2}$	$2 * 10^{-3}$	$5 * 10^{-3}$	$2.5 * 10^{-2}$	$1.1 * 10^{-2}$	$2 * 10^{-3}$	$1.1 * 10^{-2}$
V	$1.7 * 10^{-3}$	$1.6 * 10^{-3}$	$1.1 * 10^{-3}$	$1.037 * 10^{-1}$	$6.9 * 10^{-3}$	$7 * 10^{-4}$	$1.08 * 10^{-2}$
$fvVas$	$2.62 * 10^{-1}$	$1 * 10^{-1}$	$2.62 * 10^{-1}$	$2.6 * 10^{-2}$	$2.4 * 10^{-2}$	$2.82 * 10^{-1}$	$4.1 * 10^{-2}$
fvI	$1.88 * 10^{-1}$	$2 * 10^{-1}$	$1 * 10^{-1}$	$1.2 * 10^{-1}$	$9.4 * 10^{-2}$	$1.5 * 10^{-1}$	$1 * 10^{-1}$

Tabelle 8: Parameterwerte abhängig vom Organ

	Haut	Niere	Leber	Pankreas	Adipose	Arterie	Vene
$fVnl$	$2.39 * 10^{-2}$	$1.23 * 10^{-2}$	$1.38 * 10^{-2}$	$4.1 * 10^{-2}$	$8.53 * 10^{-1}$		
$fVph$	$1.8 * 10^{-2}$	$2.84 * 10^{-2}$	$3.03 * 10^{-2}$	$9.3 * 10^{-3}$	$2 * 10^{-3}$		
fVw	$6.73 * 10^{-1}$	$7.56 * 10^{-1}$	$7.34 * 10^{-1}$	$7.84 * 10^{-1}$	$1.52 * 10^{-1}$		
Q	$5 * 10^{-3}$	$1.3 * 10^{-2}$	$1.6 * 10^{-2}$	$2 * 10^{-3}$	$6 * 10^{-3}$	$8.3 * 10^{-2}$	$8.3 * 10^{-2}$
V	$4.84 * 10^{-2}$	$2 * 10^{-3}$	$1.03 * 10^{-2}$	$5 * 10^{-4}$	$1.92 * 10^{-2}$	$6.8 * 10^{-3}$	$1.36 * 10^{-2}$
$fvVas$	$1.9 * 10^{-2}$	$1.05 * 10^{-1}$	$1.15 * 10^{-1}$	$1 * 10^{-1}$	$1 * 10^{-2}$	1	1
fvI	$3.02 * 10^{-1}$	$2 * 10^{-1}$	$1.63 * 10^{-1}$	$1.5 * 10^{-1}$	$1.35 * 10^{-1}$	0	0

Tabelle 9: Parameterwerte abhängig vom Organ

Weiter wird ein MixParameterSet „Diazepam-Rat” mit den Werten

fuP	$5 * 10^{-1}$
BP	1.04
CL_{int}	$8.27 * 10^{-2}$

angelegt.

13.3.4 Simulationsobjekt und Ergebnisse

In einem ersten Simulationsobjekt werden die oben genannten Bausteine „fht with adipose”, Wirkstoff „Diazepam”, Individuum „healthy young rat” sowie Mps „Diazepam-Rat” in einem Simulationsobjekt zusammengefügt, wie das bereits im vorangegangenen Kapitel beschrieben wurde. Mit der Endzeit $t=48$ min wurde eine Referenzlösung erzeugt, die zum Vergleich mit weiteren Rechnungen herangezogen werden kann.

13.4 Untersuchungen durch Komponentenwechsel

Natürlich kann man durch Änderungen in den Parametern verschiedene Verläufe der Wirkstoffkonzentrationen untersuchen. Noch interessanter ist es aber, ganze Gruppen von Parameterwerten auszutauschen.

Von dem eben definierten Simulationsobjekt ausgehend kann man auf einfachste Art und Weise verschiedene Fragestellungen der Pharmakokinetik durch Austausch von einem oder mehreren der verwendeten Bausteine bearbeiten. Wir wollen hier einige dieser Fragestellungen aufgreifen und zeigen, mit wie wenigen Aktionen eine Variation geleistet ist.

13.4.1 Vergleich der Auswirkungen der Auswahl verschiedener Individuen

Anwendungsbeispiel: Vergleich der Auswirkungen einer Wirkstoffgabe auf Erwachsene sowie auf Kleinkinder unter der Annahme desselben Organismus, identischer Modellierungsannahme, gleicher oder variiertes Dosierung.

In unserem Beispiel legen wir ein weiteres Ratten-Individuum an („young rat with high pressure“), bei welchem die Blutflusswerte Q doppelt so groß sind wie in der Referenzratte, sowie ein Ratten-Individuum „healthy adult rat“, bei welchem die Volumina der Organe doppelt so groß sind wie die der Referenzratte. Der Austausch eines Individuums im Simulationsobjekt gegen ein anderes wird durch Auswahl des zweiten Individuums in einer Combobox geleistet. Das Ergebnis kann im Vergleich zur Referenzlösung (rote Kurven) in blauen Kurven gezeigt werden. Man sieht auf einen Blick die Unterschiede (wir zeigen hier nur die Grafiken in kleiner Form, da es uns hier nicht um die absoluten Werte der Konzentrationsverläufe, sondern um die sichtbaren Unterschiede bei Verwendung zweier verschiedener Individuen geht; die genauen Daten stehen der Autorin zur Verfügung). Bei Wahl der Ratte mit hohem Blutfluss (Abbildung 32) wird der Wirkstoff schneller durch den Kreislauf transportiert, die Konzentrationswerte liegen also entsprechend niedriger, erreichen aber für große Zeiten denselben Wert wie bei der Referenzratte.

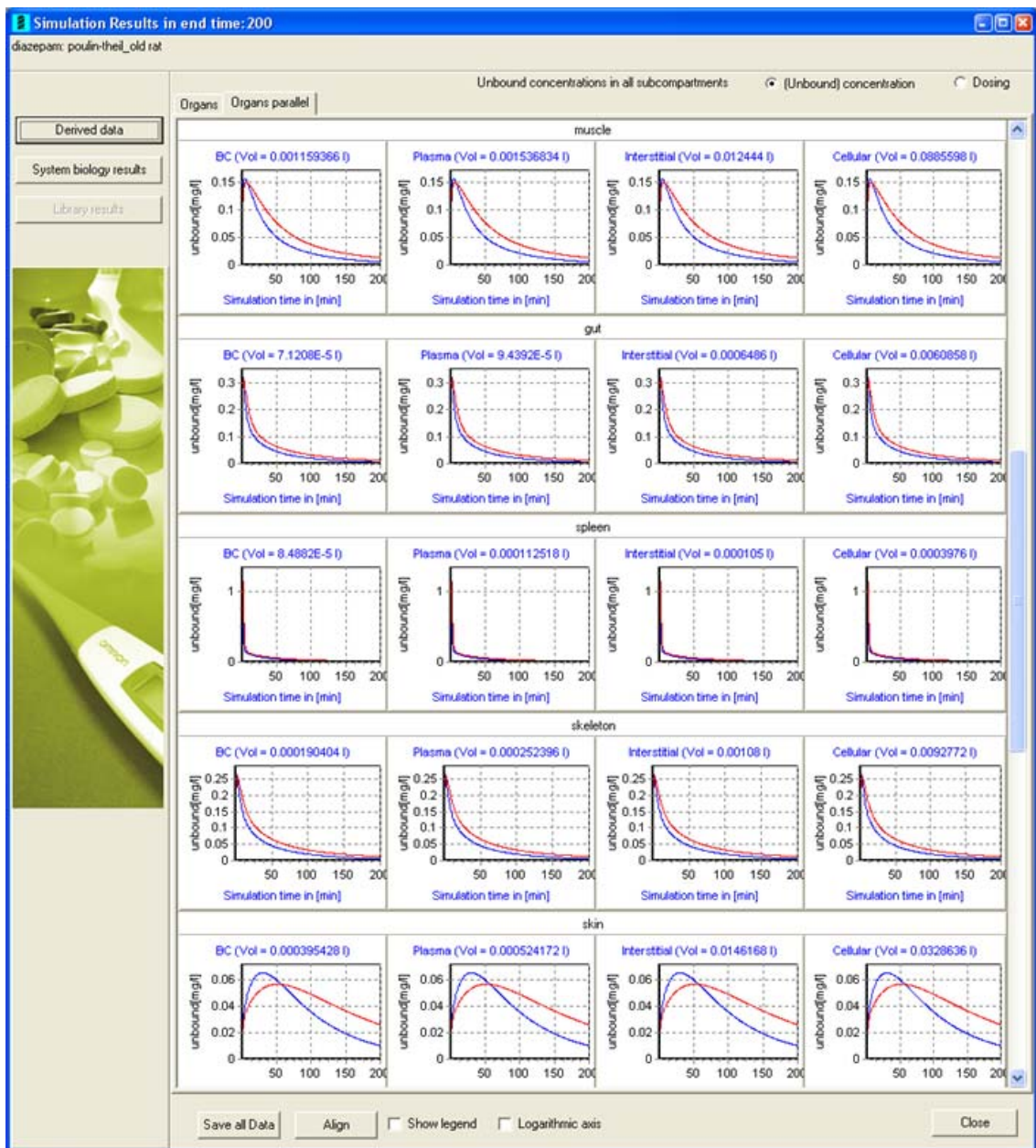


Abbildung 32: Vergleich Referenzratte (rote Kurven) mit young rat high pressure (blaue Kurven), hier nur 5 der 14 Organe gezeigt

Bei Wahl der erwachsenen Ratte (doppelt große Organe) (Abbildung 33) wird die Konzentration zunächst als nur halb so groß wie bei der Referenzratte errechnet. Aufgrund des Metabolismus in der Leber wird aber weniger Wirkstoff abgebaut, so dass sich für große Zeiten die Kurven angleichen.

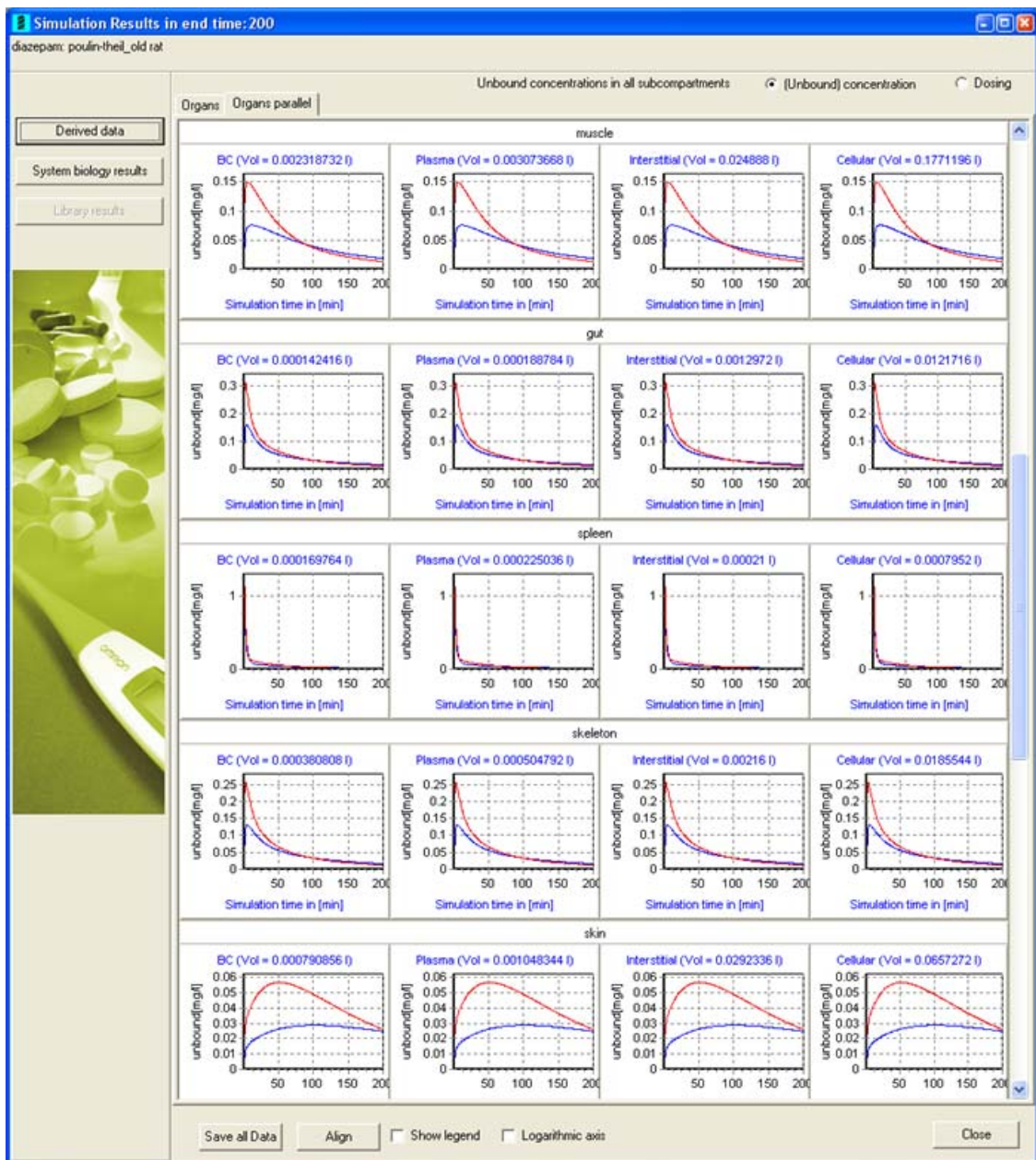


Abbildung 33: Vergleich Referenzratte (rote Kurven) mit healthy adult rat (blaue Kurven), hier nur 5 der 14 Organe gezeigt, Simulationszeit 200 min

13.4.2 Vergleich der Auswirkungen der Auswahl verschiedener Wirkstoffe

Anwendungsbeispiel: Vergleich der Verteilung von verschiedenen Wirkstoffen im selben Organismus, unter derselben Modellierungsannahme, bei gleicher Dosierung im Hinblick auf Dauer des Abbaus in der Leber und Bewertung der Verfügbarkeit, d.h. letztlich der Wirksamkeit.

Dazu kann schnell ein weiterer Compound Diazepam_2 angelegt werden, welcher für den Parameter *CL_{int}* den Wert 0.12 bereithält. Im Simulationsobjekt ersetzt dieser Compound den ursprünglichen. Alle anderen Komponenten bleiben ungeändert. Lösungskurven wie oben gezeigt können ermittelt werden.

13.4.3 Austausch von Elementarprozessen

Anwendungsbeispiel: Vergleich verschiedener Modellierungsansätze in bestimmten Subkompartimenten z.Bsp. betreffs der Abbauleistung der Leber, der Bindungsfähigkeit bestimmter Proteine, der Absortionsdauer einer Dosierung.

Die alternativen Modelle müssen in der Modellbasis angelegt werden. Ein weiteres FullBodyTemplate muss deklariert werden, in welchem die neuen Modelle Verwendung finden. Dieses neue FullBodyTemplate muss im Simulationsobjekt gegen das ursprüngliche (durch Auswahl aus einer Combobox) ausgetauscht werden.