

Teil III

Anhang

17 EULSIM-Anwendung auf Pharmakokinetische Problemstellung

Für den Solver EULSIM muss das pharmakokinetische Gesamtproblem folgendes bereitstellen:

1. Definition der Zustandsgrößen
2. „rechte Seite“ $f(x, t)$ des Differentialgleichungssystems
3. Ableitung der rechten Seite nach jeder auftretenden Zustandsgröße $f_x(x, t)$
4. Genauigkeitsanforderung, Schrittweitenbegrenzung

17.1 Rechte Seite und Dimensionen

Gegeben seien k Wirkstoffe, deren Konzentrationsverläufe C_i in einem Organismus, der aus n Organen mit jeweils m Subkompartimenten besteht, parallel gerechnet werden sollen. Es wird für jeden Wirkstoff in jedem Organ in jedem Subkompartiment jeweils eine Differentialgleichung aufgestellt, so dass diese auf diese Art betrachteten Wirkstoffe auch die Zustandsgrößen bilden. Daher ergibt sich die Dimension von $f(x, t)$ (wir schreiben im folgenden auch kurz $f(x)$) zu $k \cdot m \cdot n$. Werden noch für weitere Substanzen, die (nicht notwendig) nur lokal in einem Subkompartiment auftreten, Konzentrationsverläufe berechnet, so erweitert sich die Dimension entsprechend um eine Anzahl n_{add} , die sich aus dem Auftreten dieser Substanzen (Anzahl k_{add}^i) in bestimmten Subkompartimenten i additiv zusammensetzt.

Implementiert ist folgende Belegung:

$$\begin{aligned} & f((i_m - 1) \cdot k \cdot n + (i_k - 1) \cdot n + i_n) \\ = & \text{ rechte Seite für die Konzentration des } i_k \text{ Wirkstoffes} \\ & \text{ im } i_n \text{ Organ im } i_m \text{ Subkompartiment} \\ & f(i) \\ = & \text{ rechte Seite} \\ & \text{ für die Konzentrationen zusätzlicher Systembiol. Größen} \\ i = & k \cdot m \cdot n + 1, \dots, k \cdot m \cdot n + n_{add} \end{aligned}$$

Die Funktion f setzt sich in ihren Einträgen additiv aus Massenänderungen, beschrieben durch die Modelle der betrachteten physiologischen Effekte Flow, Transfer, Bin-

dung und Metabolismus, zusammen.

$$\begin{aligned}
V_{ref} \cdot f(i) &= f_{flow}(i_m, k, i_n, I, C, v_f) \\
&+ f_{Transfer}(i_m, k, i_n, C, p_{T_i}) \\
&+ f_{Binding}(i_m, k, i_n, C, C_{add}, CP_{add}, p_{B_i}) \\
&+ f_{Metabol}(i_m, k, i_n, C, C_{add}, CP_{add}, p_{M_i})
\end{aligned}$$

17.2 Ableitung

Die Ableitung von $f(x)$ nach allen Zustandsgrößen hat entsprechend die Dimension $(k \cdot m \cdot n + n_{add}) \times (k \cdot m \cdot n + n_{add})$. (In der Indizierung kürzen wir ab zu kmn bzw. definieren $dim = kmn + n_{add}$)

$$A = \begin{bmatrix}
a_{1,1} & \dots & a_{1,kmn} & a_{1,kmn+1} & \dots & a_{1,dim} \\
\vdots & & & & & \\
a_{kmn,1} & \dots & a_{kmn,kmn} & a_{kmn,kmn+1} & \dots & a_{kmn,dim} \\
a_{kmn+1,1} & & a_{kmn+1,kmn} & a_{kmn+1,kmn+1} & & a_{kmn+1,dim} \\
\vdots & & & & & \vdots \\
a_{dim,1} & & & & & a_{dim,dim}
\end{bmatrix}$$

wobei der linke obere Quadrant der Dimension $k \cdot m \cdot n$ Einträge nach der vorgegebenen Organ/Subkompartiment-Struktur aufweist.

Da sich f additiv zusammensetzt, gilt auch für die Ableitung

$$\left(\frac{\partial f_i}{\partial x_j} \right) = (a_{ij}) = A = A_{Flow} + A_{Transfer} + A_{Binding} + A_{Metabol}$$

wobei mit den A_i die vollständige Ableitung des Summanden f^p , $p \in \{flow, transfer, binding, metabol\}$ gemeint ist. (Dosierung wird vernachlässigt, da die Ableitung Null ist, siehe im weiteren). Die A_i sind voneinander unabhängig, und haben nur unter den indices Eintragungen, die zu Subkompartimenten gehören, in denen der zugehörige Effekt modelliert wird. Daher liegt es nahe, die Ableitung auch nur dann auszurechnen, wenn der Funktionswert ausgewertet wird.

Im folgenden betrachten wir (wenn möglich) die Ableitungsmatrix in dem vereinfachten Fall des Vorliegens von nur einem Wirkstoff in n Organen und 4 Subkompartimenten, d.h. auch ohne weitere lokal zu betrachtende systembiologische Größen. Die betrachteten Zustandsgrößen liegen in der folgenden Reihenfolge vor, wobei wir vernachlässigen, dass in der Implementation die Organe Arterie und Vene grundsätzlich nur mit 2 Subkompartimenten (BC und Plasma) ausgestattet sind:

$$\left[\begin{array}{l} \left[\begin{array}{l} \text{Organ}_1, \text{Subkompartiment}_1 = \text{BC} \\ \text{Organ}_1, \text{Subkompartiment}_2 = \text{Plasma} \\ \text{Organ}_1, \text{Subkompartiment}_3 = \text{Interstitial} \\ \text{Organ}_1, \text{Subkompartiment}_4 = \text{BC} \\ \dots \\ \text{Organ}_n, \text{Subkompartiment}_1 = \text{BC} \\ \text{Organ}_n, \text{Subkompartiment}_2 = \text{Plasma} \\ \text{Organ}_n, \text{Subkompartiment}_3 = \text{Interstitial} \\ \text{Organ}_n, \text{Subkompartiment}_4 = \text{BC} \end{array} \right] \end{array} \right]$$

17.2.1 Ableitung Flow

Mehrere Wirkstoffe innerhalb eines Organismus werden beim Flow getrennt betrachtet, so dass sie sich nicht beeinflussen. Daher genügt es, wenn wir uns auf die Betrachtung eines Wirkstoffes zurückziehen. Der Flow hängt von der Konzentration des Wirkstoffes im betrachteten Subkompartiment, aber auch von Konzentrationen der vorgeschalteten Organe bzw. der nachgeschalteten Organe ab. Wir müssen nur die ersten $n \cdot 4$ Ableitungen beachten, für lokale Substanzen, die nicht am Flow teilnehmen, fügen wir 0-Spalten ein.

$$A_{Flow} = \left(\begin{array}{cccc} \frac{df_{low}}{dx_1} & \frac{df_{low}}{dx_2} & \dots & \frac{df_{low}}{dx_{n \cdot 4}} \\ a_{11} & a_{22} & & * \\ & & 0 & * \\ & & & 0 \\ * & & & a_{55} \\ & * & & a_{66} \\ & & & 0 \\ & & & 0 \\ & & & a_{99} \\ \dots & & & \dots \\ & 0 & & \end{array} , 0 \right)$$

Die Matrix ist, je nach Organanzahl und Topologie, schwach besetzt. Die Diagonale ist an den Stellen belegt, an denen das zugehörige Subkompartiment *flowfähig* ist, d.h. es findet überhaupt ein Flow statt (BC und Plasma). Beispielhaft sind die „*“ an Stellen eingetragen, an denen aufgrund der Verschaltung der Organe ein Beitrag und eine Änderung des Beitrags einzutragen sein könnte (im Beispiel sind Organ 1 und Organ 5 verknüpft, Austausch findet in BC und Plasma statt).

Bei einer 1:1-Topologie gilt:

$$V_j \cdot \frac{dC_j(t)}{dt} = v_f \cdot (C_i(t) - C_j(t)) \quad (83)$$

$$a_{j,j} = \frac{d}{dC_j} \left(\frac{dC_j(t)}{dt} \right) = -\frac{v_f}{V_j}$$

$$a_{j,i} = \frac{d}{dC_i} \left(\frac{dC_j(t)}{dt} \right) = \frac{v_f}{V_j}$$

Treten weitere Substanzen (systembiologische Substanzen) nur lokal auf, so ist die Ableitung Null:

$$\frac{d}{dC_i^{add}} \left(\frac{dC_j(t)}{dt} \right) = 0$$

Flow aus mehreren Subkompartimenten in ein Subkompartiment Für die Änderung eines Wirkstoffes gilt dann:

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

$$a_{j,j} = \frac{d}{dC_j} \left(\frac{dC_j(t)}{dt} \right) = -\frac{1}{V_j} \sum_{t=1}^{t=m} v_e^t$$

$$a_{j,i} = \frac{d}{dC_i^t} \left(\frac{dC_j(t)}{dt} \right) = \frac{v_e^t}{V_j}, t = 1, \dots, m$$

17.2.2 Ableitung Transfer

Mehrere Wirkstoffe innerhalb eines Organismus können beim Transfer getrennt betrachtet werden, sie können sich aber auch beeinflussen. Unter der Annahme, dass sie getrennt betrachtet werden und wir nur einen Wirkstoff betrachten, hat die Jacobi-Matrix folgende Einträge:

$$A_{Transfer} = \left(\begin{array}{cccc} \frac{df_{transfer}}{dx_1} & \frac{df_{transfer}}{dx_2} & \dots & \frac{df_{transfer}}{dx_{n \cdot 4}} \\ 0 & & & \\ a_{21} & a_{22} & & \\ & a_{32} & a_{33} & \\ & & a_{43} & a_{44} \\ & & & 0 & & \\ & & & a_{65} & a_{66} & \\ & & & & & \dots \\ & & & & & \dots \\ & & & & & a_{4n,4n-1} & a_{4n,4n} \end{array} \right), 0$$

Wie beim Flow müssen wir nur die ersten $n \cdot 4$ Ableitungen beachten, für lokale Substanzen, die nicht am Flow teilnehmen, fügen wir 0-Spalten ein.

Nur die Diagonale sowie die Subdiagonale können von Null verschiedene Einträge haben; nach unserer Vorgabe, dass wir 4 Subkompartimente betrachten, von denen das oberste (BC) keinen nach oben gerichteten Transfer modelliert, gibt es an den entsprechenden Diagonalstellen weitere Nulleinträge.

Transfer eines Wirkstoffs

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

Daher gilt für die Ableitung

$$\begin{aligned} a_{j,j} &= \frac{d}{dC} \left(\frac{dC(t)}{dt} \right) = \frac{1}{V_j} \frac{df_{Transfer}^C}{dC} \\ a_{j,j-1} &= \frac{d}{dC} \left(\frac{dC_{next}(t)}{dt} \right) = -\frac{1}{V_{next}} \frac{df_{Transfer}^C}{dC} \end{aligned}$$

Treten weitere Substanzen nur lokal auf, d.h. auch, dass sie nicht am Transfer teilnehmen, so ist die Ableitung Null:

$$\begin{aligned} \frac{d}{dC_i^{add}} \left(\frac{dC(t)}{dt} \right) &= 0 \\ \frac{d}{dC_i^{add}} \left(\frac{dC_{next}(t)}{dt} \right) &= 0 \end{aligned}$$

17.2.3 Ableitung Bindung

Die allgemeine Form der Bindung benötigt zusätzliche Substanzen wie körpereigene Proteine, an die sich die Wirkstoffmoleküle binden können. Hier müssen wir die volle Dimension von f und entsprechend von A betrachten:

$$A_{Binding} = \begin{pmatrix} \frac{df_{binding}}{dx_1} & \frac{df_{binding}}{dx_2} & \dots & \frac{df_{binding}}{dx_{n \cdot 4}} & \frac{df_{binding}}{dx_{n \cdot 4+1}} & \dots & \frac{df_{binding}}{dx_{n \cdot 4+n_{add}}} \\ a_{11} & & & & * & & \\ & a_{22} & & & & & ** \\ & & \dots & & & & \\ & & & a_{4n,4n} & & & \\ & & & & a_{4n+1,4n+1} & & \\ * & & & & & \dots & \\ & & ** & & & & \\ & & & & & & a_{dim,dim} \end{pmatrix} =$$

Neben den Diagonaleinträgen wird es in Abhängigkeit von den bindenden Substanzen symmetrisch Eintragungen in der Matrix geben.

Bindung eines Wirkstoffes an ein Protein

$$V_j \cdot \frac{dC(t)}{dt} = f_{\text{Bindung}}^C(C(t), P(t), CP(t) \dots, p_{B_i})$$

Betrachten wir das Protein und das Bindungsprodukt als zusätzliche Substanzen, so können wir auch schreiben

$$V_j \cdot \frac{dC(t)}{dt} = f_{\text{Bindung}}^C(C(t), C^{\text{add1}}(t), C^{\text{add2}}(t) \dots, p_{B_i})$$

und für die Ableitung gilt:

$$\begin{aligned} a_{j,j} &= \frac{d}{dC_j} \left(\frac{dC_j(t)}{dt} \right) = \frac{1}{V_j} \frac{df_{\text{Bindung}}^C}{dC_j} \\ a_{j,\text{add1}} &= \frac{d}{dC_j^{\text{add1}}} \left(\frac{dC_j(t)}{dt} \right) = \frac{1}{V_j} \frac{df_{\text{Bindung}}^C}{dC_j^{\text{add1}}} \\ a_{j,\text{add2}} &= \frac{d}{dC_j^{\text{add2}}} \left(\frac{dC_j(t)}{dt} \right) = \frac{1}{V_j} \frac{df_{\text{Bindung}}^C}{dC_j^{\text{add2}}} \end{aligned}$$

17.2.4 Ableitung Metabolismus

Die allgemeine Form des Metabolismus benötigt zusätzliche Wirkstoffe und/oder körpereigene Substanzen. Hier müssen wir die Dimension von f und entsprechend von A erhöhen

$$A_{\text{Metabolism}} = \begin{pmatrix} \frac{df_{\text{meta}}}{dx_1} & \frac{df_{\text{meta}}}{dx_2} & \dots & \frac{df_{\text{meta}}}{dx_{n \cdot 4}} & \frac{df_{\text{meta}}}{dx_{n \cdot 4 + 1}} & \dots & \frac{df_{\text{meta}}}{dx_{n \cdot 4 + n_{\text{add}}}} \\ a_{11} & & & & & & * \\ & a_{22} & & & & & \\ & & \dots & & & & ** \\ & & & a_{4n,4n} & & & \\ & & & & a_{4n+1,4n+1} & & \\ * & & & & & \dots & \\ & & ** & & & & a_{\text{dim},\text{dim}} \end{pmatrix} =$$

Neben den Diagonaleinträgen wird es in Abhängigkeit von den interagierenden Substanzen symmetrisch Eintragungen in der Matrix geben.

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

$$\begin{aligned} V_j \cdot \frac{dC_1(t)}{dt} &= f_{Metabolismus,1}(C_1(t), \dots, C_k(t), p_{M_i}) \\ &\dots \\ V_j \cdot \frac{dC_k(t)}{dt} &= f_{Metabolismus,k}(C_1(t), \dots, C_k(t), p_{M_i}) \end{aligned}$$

daher die Ableitung

$$\begin{aligned} a_{1,1} &= \frac{d}{dC_1} \left(\frac{dC_1(t)}{dt} \right) = \frac{1}{V_j} \frac{df_{Metabolismus,1}}{dC_1} \\ a_{1,n*4+nadd+add1} &= \frac{d}{dC_1^{add}} \left(\frac{dC_1(t)}{dt} \right) = \frac{1}{V_j} \frac{df_{Metabolismus,1}}{dC_1} \\ &\dots \end{aligned}$$

17.2.5 Ableitung der zusätzlichen systembiologischen Größen

Unabhängig von Wirkstoffen im Organismus können noch weitere systembiologische Größen berechnet werden. Diese werden innerhalb eines Modells zur Bindung oder zum Metabolismus wie körpereigene Stoffe definiert. Ist das Vorhandensein bzw. die Konzentration solcher Größen unabhängig von der Konzentration der Wirkstoffe, so werden in der Ableitungsmatrix nur Eintragungen im rechten unteren Quadranten (Dimension $nadd$) erzeugt. Erst die Interaktion zwischen diesen Substanzen und den Wirkstoffen ist für Untersuchungen der Pharmakokinetik interessant; diese Interaktionen wurden unter Metabolismus bereits beleuchtet.

17.2.6 Ableitung Dosierung

Wir haben die Dosierung in den vorangegangenen Betrachtungen nicht berücksichtigt. In den häufigsten Fällen ist eine Dosierung eine Zugabe an Wirkstoff, die unabhängig von Änderungen innerhalb des Organismus ist. Daher muss hier keine Ableitung betrachtet werden.