

Michael Wodny

**Eine mathematische Einführung
in das Ein-Kompartiment-Modell
der Pharmakokinetik**

Michael Wodny

**Eine mathematische Einführung in
das Ein-Kompartiment-Modell der Pharmakokinetik**

Shaker Verlag
Aachen 2015

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Copyright Shaker Verlag 2015

Alle Rechte, auch das des auszugsweisen Nachdruckes, der auszugsweisen oder vollständigen Wiedergabe, der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen und der Übersetzung, vorbehalten.

Printed in Germany.

ISBN 978-3-8440-3411-0

Shaker Verlag GmbH • Postfach 101818 • 52018 Aachen
Telefon: 02407 / 95 96 - 0 • Telefax: 02407 / 95 96 - 9
Internet: www.shaker.de • E-Mail: info@shaker.de

Vorwort

In der Pharmakokinetik beschäftigt man sich mit allen Prozessen, die Aufnahme, Verteilung, den Ab- und Umbau bis hin zur Ausscheidung von Wirkstoffen im Körper beinhalten. Als Begründer dieses Zweiges der Pharmazie kann sicher der Kinderarzt Friedrich Hartmut Dost (1910 – 1985) angesehen werden. Grundlage seiner Überlegungen war die Erkenntnis, dass Kinder nicht einfach als „kleine Erwachsene“ angesehen werden dürfen und deshalb die Dosierungsempfehlungen eigenständig ermittelt werden müssen.

In dieser Arbeit sollen alle Prozesse durch ein einfachstes mathematisches Modell, dem Ein-Kompartiment-Modell, beschrieben werden. Betrachtet man z. B. die Aufnahme des Wirkstoffes, muss als erstes über die Darreichungsform nachgedacht werden. Diese hat entscheidenden Einfluss auf die Geschwindigkeit, mit der das Arzneimittel aufgenommen werden kann und auf den Weg der Resorption (Schleimhäute, Magen-Darm-Trakt usw.). Im Modell wird all das in der Dosierungsfunktion $DOS(t)$ zusammengefasst. Sie beschreibt, mit welcher Geschwindigkeit zu jedem Zeitpunkt das Pharmakon an die gewünschte Stelle im Körper gelangt. Dieser Ort ist im Modell das Beobachtungskompartiment oder einfach das Kompartiment. Durch eine einfache Differentialgleichung wird letztlich die Ausscheidung des Wirkstoffes aus diesem Kompartiment modelliert. In dieser Gleichung sind eventuell wieder verschiedene Wege zusammengefasst. Es wird nicht zwischen Diffusion in andere Körperflüssigkeiten oder Gewebearten und dem Abbau (Metabolismus) unterschieden.

Die Menge des im Modell aus dem Beobachtungskompartiment ausgeschiedenen Wirkstoffes wird durch die Eliminationsfunktion $m_e(t)$ zusammenfassend beschrieben. In diesem einfachsten Modell gibt es also keinen *wechselseitigen* Austausch zwischen unterschiedlichen Körperflüssigkeiten oder Gewebearten und dem eigentlichen Beobachtungskompartiment. Diese Situationen müssen durch Mehrfach-

Kompartiment-Modelle modelliert werden. Um wie viel komplizierter und vielfältiger sich schon die Behandlung eines Zwei-Kompartiment-Modells darstellt, ist in der Arbeit von Biebler (1999) ausführlich dargestellt.

Viele der behandelten Aufgabenstellungen sind in den Seminaren für den Bachelor Studiengang der Biomathematik entstanden. Deshalb richtet sich dieser Beitrag nicht in erster Linie an den Pharmazeuten oder Mediziner, sondern an Biomathematiker oder allgemein an Studenten und Forscher, die mit der Erarbeitung, Überprüfung und Anwendung von mathematischen Modellen befasst sind. Aus diesem Grund wird auch nicht näher auf pharmakologischen Größen wie Clearance, Bioverfügbarkeit oder Verteilungsvolumen eingegangen.

Der Verfasser wollte ganz bewusst am Beispiel des Ein-Kompartiment-Modells die verschiedenen Schritte bei einer Modellbildung und Anwendung aufzeigen. Diese gehen über die Prüfung der Konsistenz bis zum Ausloten eventueller Grenzen. Es wird das Zusammenspiel von Modell und konkreten Daten behandelt, bis zu möglichen Verallgemeinerungen oder Erweiterungen des bestehenden Modells.

Greifswald, im Frühling 2015

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung.....	7
2 Die Modellbildung.....	8
2.1 Das Ein-Kompartiment-iv-Modell.....	14
2.2 Die Infusion	17
2.3 Das Ein-Kompartiment-ev-Modell.....	31
2.4 Dosierung mit konstanter Beschleunigung.....	39
3 Grenzen des Modells	41
4 Mehrfachapplikationen.....	45
4.1 Mehrfachapplikationen und das iv-Modell	45
4.2 Mehrfachapplikationen und das ev-Modell	49
5 Schätzung des Individualparameters k	61
5.1 Die Methode der kleinsten Fehlerquadrate (KFQ)	63
5.2 Verweilzeitverteilungen, statistische Schätzverfahren und Modelltestung.....	71
6 Eine mögliche Erweiterung des Modells	85
7 Populationskinetik oder mittlere Kinetiken	98
8 Das Zwei-Kompartiment-Modell	106
Literatur.....	109
Index.....	111