

Pharmakokinetik, mathematisch erfasst



Ruprecht – Karls – Universität Heidelberg

Mathematik für Biotechnologen, 2. Semester

Dozenten: Moritz Diehl, Thorsten Fischer

von: Aram Sayadian, Helge Frebel,
Mirjam Geibel, Moritz Menacher
und Steffen Wolff

Gliederung

- Vorwort.....1
 - Was ist Pharmakokinetik
 - Abgrenzung zur Pharmakodynamik

- Erklärung allgemeiner Grundbegriffe.....1
 - Absorption
 - Verteilung
 - Metabolisierung
 - Elimination
 - Kompartiment – Modelle
 - Prozess nullter und erster Ordnung
 - Halbwertszeit
 - Clearance
 - Bioverfügbarkeit
 - Lineare, nichtlineare Pharmakokinetik
 - Verteilungsvolumen
 - steady state

- spezifische Einflussfaktoren auf die Pharmakokinetik.....3
 - Gewicht und Körpergröße
 - Alter
 - Niereninsuffizienz

- das Ein-Kompartiment-Modell.....5
 - Was ist ein Ein-Kompartiment-Modell
 - mathematische Erfassung
 - Problematik des steady state
 - Erweiterung des Ein-Kompartiment-Modells
 - begrenzte Anwendungsmöglichkeit des Ein-Kompartiment-Modells

- Multikompartimentmodelle.....10
 - Was ist ein Multikompartiment-Modell
 - Mathematische Erfassung
 - Laplace- Transformation allgemein
 - Beispiel am Zweikompartimentmodell
 - Abschätzung von λ , $T_{1/2}$ und Verteilungsvolumen
 - Peripheres Kompartiment
 - Elimination über Urin

- Zusammenfassung.....21

Pharmakokinetik

Vorwort:

Die Pharmakokinetik ist Teilgebiet der Pharmakologie, welche generell die Wirkung körperfremder / - eigener Stoffe auf einen Organismus beschreibt, wobei man zwischen der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik differenziert.

Ersteres beschreibt bezogen auf Wirkstoffe den Effekt des Organismus auf ein Pharmakon und letzteres den Effekt des Pharmakons auf den Organismus. Da hier die Kinetik ausschließlich Subjekt des Interesses ist, spielt die Wirkung keinerlei Rolle, sondern lediglich das Schicksal der Arznei im Körper.

Die Pharmakokinetik besitzt bei der Entwicklung neuer Therapeutika eine sehr tragende Bedeutung, da sie die Dynamik mitkonditioniert und damit einen Einfluss auf den Effekt der Arznei hat. Beispielsweise bedingt die applizierte Menge und deren Verteilung im Körper, ob die gegebene Substanz nun subtherapeutisch oder toxisch wirkt (s. Paracelsus: „die Menge macht das Gift“, therapeutische Breite) !

Die bei der Pharmakokinetik hauptsächlich zum Einsatz kommenden Beobachtungsmethoden sind hierbei das Überwachen von Konzentrationsverläufen bzw. Ausscheidungsmengen und das Erstellen von Modellen mit pharmakokinetischen Parametern.

Das primäre Ziel ist letztlich die Evaluierung eines optimalen Dosierungsschemas für das betreffende Pharmakon!

Erklärung allgemeine Grundbegriffe:

Absorption: Alle Stoffe, die nicht intravenös (oral, rektal, sublingual, intramuskulär, transdermal, subkutan, per Inhalation) appliziert werden, müssen zuerst in den Blutkreislauf aufgenommen bzw. resorbiert werden. Dies hängt je nach dem Ort der Absorption z.B. von der Löslichkeit, der Molekulargröße oder den pH – Eigenschaften des Stoffes ab. Des weiteren spielt die Größe der resorbierenden Fläche eine wichtige Rolle.

Verteilung: Die Verteilung beschreibt die nach der Resorption stattfindende Wanderung und den Verbleib der applizierten Arznei. Sie hängt u. a. von Gewebedurchblutung oder der Bindung des Stoffes an Plasmaproteinen bzw. anderen Gewebestrukturen ab, was zum pharmakokinetischen Phänomen der Depotbildung führen kann.

Metabolisierung: Dieser mit der Leber im Zusammenhang stehende Schritt der Pharmakokinetik benennt die Biotransformation eines Therapeutikums per Enzymaktivität, um dieses in der Regel für die Elimination (s.u.) vorzubereiten.

Elimination: Dies ist die Bezeichnung für die Ausscheidung oft vorher durch Biotransformation hydrophil gestalteter Stoffe durch die Niere. Sie hängt natürlich im Wesentlichen von der renalen Durchblutung und der optimalen Funktionstüchtigkeit der Niere ab, welche gerade im Alter nicht unbedingt gewährleistet sein muss, und es somit zu der Akkumulation einer Arznei und zum Erreichen eines toxischen Wirkstoffspiegels kommen kann.

Kompartiment – Modelle: Dies ist DAS klassische Modell zur Berechnung der Konzentration in bestimmten Volumina / Kompartimenten zu festen Zeitpunkten. I. d. R. werden nie mehr als drei Kompartimente als Aufenthaltsorte für ein Pharmakon in dieser Art von Modell verwendet, da die Berechnungsmethodik und damit die exakte Vorhersehbarkeit der Konzentration sonst zu komplex bzw. ungenau werden könnten. Dazu wird den einzelnen Kompartimenten unterschiedliche Relevanz zugeteilt. (z.B. zentrales Kompartiment: Blutplasma)

Prozess nullter und erster Ordnung: In den Anfängen der Erforschung pharmakokinetischer Vorgänge stellte man schnell fest, dass die Veränderung der Konzentration eines Stoffes manchmal von seiner bereits im Volumen vorhandenen Konzentration abhängt.

Mathematische Darstellung : $dC(P)/dt = k \times C(P)$ (erste Ordnung). In dieser Darstellung steht „k“ für die Geschwindigkeit, mit der ein Stoff aus einem Kompartiment eliminiert oder hinein resorbiert wird (pos. oder neg.). Sollte die angesprochene Abhängigkeit nicht bestehen, so wird die Arznei konstant eliminiert bzw. resorbiert. Mathematische Darstellung: $dC(P)/dt = k$. (nullte Ordnung). Eine Gleichung, welche eine Lösung der oben angegebenen Differentialgleichung darstellt, lautet folgendermaßen: $C(P) = C_0 \times e^{-kt}$. Mit ihr ist es nun möglich, die Konzentration eines Stoffes in Abhängigkeit der Zeit zu berechnen.

Halbwertszeit: In Anlehnung an die oben aufgeführte Lösungsgleichung der Differentialgleichung ist es nun möglich, die Halbwertszeit $T(1/2)$ zu definieren, nach der ein Therapeutikum zu 50% aus einem bestimmten Volumen beispielsweise eliminiert worden ist. Mathematische Darstellung:

$T(1/2) = \ln(2) / k$. Diese ist logischerweise abhängig von der Geschwindigkeitskonstante k!

Clearance: Der Begriff Clearance CL beschreibt die Menge an Verteilungsvolumen, die in einer spezifischen Zeit von einer Arznei gesäubert wurde. Somit kann sie u. U ein Maß für die Eliminierungsleistung eines Organismus sein oder eine Beschreibung der Eliminierbarkeit eines Stoffes. Die Leistungsfähigkeit renaler Elimination wird im Allgemeinen durch die

Clearance eines körpereigenen Stoffes, des Creatinin, gemessen.

Mathematische Darstellung: $CL = dE/dt / C$; $dE/dt = k \times D$

$\Rightarrow CL = k \times V$. (E = Menge des eliminierten Stoffes)

Bioverfügbarkeit: Die Bioverfügbarkeit einer Arznei bezieht sich auf die Geschwindigkeit und das Ausmaß mit dem sie absorbiert wird und schließlich am Wirkungsort verfügbar ist.

lineare, nichtlineare Pharmakokinetik: : Sollte die Kinetik eines Pharmakons durch einen Prozess erster Ordnung beschrieben werden können, so spricht man von linearer Pharmakokinetik. Ist dies nicht der Fall, so spricht man von nichtlinearer PK.

Verteilungsvolumen: Das Verteilungsvolumen V_d stellt einen Zusammenhang zwischen der eingenommenen Dosis D eines Pharmakons und seiner später in einem Volumen gemessenen Konzentration C her.

Mathematische Darstellung: $V_d = D / C$. Abhängig ist das Verteilungsvolumen von Parametern wie der Art der Verteilung eines Stoffen, ob homogen oder inhomogen, plasma – oder eher gewebegebunden z.B. Aus den eben aufgeführten Gründen hat das Verteilungsvolumen eine große Relevanz bei der Bestimmung einer einzunehmenden Dosis eines Medikamentes, denn möchte man z. B. eine Plasmakonzentration von 10 mg/l erhalten und man weiß, dass das Verteilungsvolumen des Stoffes für Blutplasma 20l beträgt, so lässt sich durch $D = V_d \times C$ eine Sättigungsdosis von 200mg berechnen!

Steady – State: Als Steady State bezeichnet man einen Zustand konstanter Mengenverhältnisse bzw. konstanter Umsatzgeschwindigkeit gekoppelt mit korrespondierender Eliminationsgeschwindigkeit in einem System wie z.B. der Blutbahn. Diese Begrifflichkeit kommt u.a. häufig bei mehrfach oraler oder auch intravenöser Applikation per Infusion vor.

Spezifische Einflussfaktoren auf die Pharmakokinetik:

Bei unserer bisherigen Betrachtung pharmakokinetischer Systeme wurde der Zustand des Patienten immer als konstant vorausgesetzt. Dies kommt aber den realen Voraussetzungen, denen sich Pharmaka gegenübergestellt sehen, nicht sehr nahe. Genauer gesagt besteht bei jedem Organismus, auf den eine spezielle Dosis appliziert wird, eine gewisse individuelle Variabilität. *Hierbei* wird wiederum differenziert zwischen der pharmakokinetischen und - dynamischen Variabilität, wobei uns erneut nur der kinetische Fall zu interessieren hat. Im Folgenden werden einige physische Einflussfaktoren betrachtet, die jene Variabilität ausmachen können und damit kinetische Eigenschaften bzw. Parameter eines Pharmakons u. U. entscheidend verändern können.

Gewicht und Körpergröße: Die Konzentrationsverhältnisse von applizierten Therapeutika hängen in der Regel mit dem zur Verfügung stehenden

Verteilungsvolumen zusammen. Dies variiert aber mit Größe und Gewicht von Patient zu Patient. Um das Idealgewicht eines Patienten zu berechnen, bedient man sich folgender Formel:

IBW (ideal body weight) [kg] = 50 (männlich, sonst 45) + 0.9 x (cm > 150)

Sollte das Gewicht des Patienten also mehr als 50% nach oben von dem berechneten IBW abweichen, so muss eine Dosiserhöhung vorgenommen werden. Dabei kann aber nicht von einem um 50% erhöhten Verteilungsvolumen ausgegangen werden bzw. falls dies der Fall wäre, könnte man trotz alledem die Dosis nicht um 50% erhöhen, weil dies schlicht zuviel wäre. Aus diesem Grund relativiert man das Vd durch folgende Formel:

$V_d = 0.25 \times (\text{IBW} + 0.4 \times (\text{TBW} - \text{IBW}))$ (TBW, total (reales) body weight);
(x 0.25, da man davon ausgeht, dass nur 25% des zur Verfügung stehenden Verteilungsvolumens in Frage kommen)

Alter: Das Alter eines Menschen darf bei der Reflektion bezüglich der anzuwendenden Arzneydosis unter keinen Umständen außer Acht gelassen werden, denn die renale Eliminierung ist bei Säuglingen beispielsweise noch nicht 100%ig entwickelt im Gegensatz zu Kindern, die oft schneller eliminieren als Erwachsene. Somit muss ein allgemeingültiger Weg erdacht werden, dieses Problem mathematisch zu lösen, was über die Körpereigenschaft SA (Körperfläche) mathematisch zu bewältigen ist:

$SA = (\text{Gewicht} / 70)^{0.7} \times 1,73$.

Die Werte 70, 0.7 entsprechen empirischen Beziehungen und 1,73 m² ist die durchschnittliche Körperoberfläche eines Erwachsenen.

Kinderdosen ergeben sich aus: Kinderdosis = SA / 1,73 x Erwachsenendosis.

Niereninsuffizienz: Bei Patienten, deren Niere nicht innerhalb normaler Parameter funktioniert, kann selbiges natürlich auch von der renalen Eliminierung vorausgesetzt werden. Unter solchen Umständen muss die Funktionsfähigkeit mathematisch erfasst werden, damit die zu applizierende Dosis erfasst werden kann. Dies geschieht durch die Betrachtung der Clearance (s.o.) eines spezifischen körpereigenen Stoffes, welcher für die Klassifizierung der Funktionstüchtigkeit der Niere aus Gründen, auf die nicht weiter eingegangen wird, besonders geeignet ist. Der Index RF für die Nierenfunktion ist der Quotient aus der so genannten Creatinin – Clearance des Insuffizienten $CL_{R(p)}$ und der eines Gesunden Patienten $CL_{R(N)}$.

Dazu kommt, dass die renale Clearance nur einen Teil der Gesamtkörperclearance ausmacht und deswegen der Faktor $f_R = CL_R / CL$ eine weitere Rolle spielt. (renale durch Gesamtkörpercl.).

Schließlich kann die zu applizierende Dosis, die proportional zu der Veränderung der Gesamtkörperclearance variiert wird, mathematisch folgendermaßen berechnet werden : $D_{\text{Patient}} = D_{\text{Normal}} \times (1 - f_R \times (1 - RF))$. Die Formel ist recht simpel zu verstehen, denn die Normaldosis (D_{Normal}) wird einfach auf den nicht renalen Teil der Gesamtkörperclearance relativiert ($1 - f_R$), wobei wiederum der renale Teil hier auf den Insuffizienten beschränkt wurde ($1 - RF$).

Das Ein-Kompartiment-Modell

Um die pharmakokinetischen Abläufe im Körper genauer zu verstehen und verfolgen bzw. vorhersagen zu können, bedient man sich pharmakokinetischer Modelle.

Diese können sehr grob, aber auch sehr detailliert sein und die Realität somit unterschiedlich genau beschreiben.

Als erste grobe Annäherung an die wirklichen Gegebenheiten benutzt man sogenannte Ein-Kompartiment-Modelle. Bei diesen Modellen nimmt man ganz bewusste Vereinfachungen vor, die jedoch in Kauf genommen werden, um sich zunächst einen Überblick über die Gegebenheiten zu verschaffen. Die Ein-Kompartiment-Modelle können anschließend auf viele Arten erweitert und somit verbessert werden.

Diese Modelle sind oftmals schon ein erstaunlich gutes Instrument bei der Betrachtung pharmakokinetischer Vorgänge.

Um sich der Realität noch weiter anzunähern, geht man dann schließlich zu Mehr-Kompartiment-Modellen über, die wir später noch beschreiben werden.

Was ist ein Ein-Kompartiment-Modell?

Bei dieser Art von Modellen wird der gesamte Körper als ein einziger zusammenhängender Raum – als ein Kompartiment – betrachtet. Das Kompartiment wird dabei als Body oder Blood (B) bezeichnet. Alle Organe und Gewebe sind hierbei gleichwertig. Man geht davon aus, dass sich das applizierte Pharmakon schnell und homogen im gesamten Organismus verteilt. Aufgrund dieser Annahme kann man davon ausgehen, dass die Konzentration des Pharmakons im Blut repräsentativ für den gesamten Körper ist und somit auch für die Konzentration am Wirkort.

Bei diesem Modell wird im einfachsten Fall eine rasche intravenöse Injektion des Pharmakons angenommen. Außerdem fasst man alle Eliminationswege zu einem einzigen zusammen.

Die Metabolisierung des Pharmakons wird in diesem Modell vernachlässigt, bzw. in die Elimination eingerechnet.

Man kann sich das Ganze also so vorstellen: (hydraulisches Analogon)
Das Pharmakon wird schnell in einen Behälter gegeben, der am Boden einen Abfluß hat. Wenn wir den Abfluß zunächst geschlossen halten, erreichen wir nach Einfüllen der gesamten Wirkstoffmenge, die Ausgangsmenge nach i.v. Injektion. Öffnen wir den Abfluß, kommt dies der Elimination gleich. Der Wirkstoff wird aus dem Behälter – unserem Kompartiment – entfernt.

Wichtig für die Menge des Pharmakons im Kompartiment sind also drei Größen – der Eingang des Pharmakons, die Verteilung im Kompartiment und der Ausgang aus dem Kompartiment.

Bei unserem simplen Beispiel geschehen sowohl der Eingang, als auch die Verteilung sehr rasch. Entscheidend für die Menge ist hier also die Geschwindigkeit des Ausgangs, der Elimination.

Wie können wir dies mathematisch erfassen?

Uns interessiert eine Veränderung der Menge in unserem Kompartiment in Abhängigkeit von der Zeit. Entscheidender Faktor bei dieser Mengenveränderung ist die Elimination, die in unserem Modell einem Zeitgesetz erster Ordnung gehorcht.

Wir können die Veränderung der Menge nun mit Hilfe einer einfachen Differentialgleichung darstellen:

$$db/dt = -k_e * b$$

db/dt ist dabei die Ableitung der Stoffmenge b im Kompartiment B.

k_e ist die Eliminationskonstante, die die zusammengefasste Eliminationsgeschwindigkeit aller Eliminationswege repräsentiert.

Da die Stoffmenge in unserem Kompartiment durch die Elimination abnimmt, muss der Term auf der rechten Seite der Gleichung negativ sein.

Diese Differentialgleichung gibt uns also an, dass die Pharmakonmenge in B mit der Zeit proportional zur Eliminationskonstanten (und zur Eingangsdosis) abnimmt.

Durch Integration dieser Differentialgleichung erhalten wir die Lösung für b zum Zeitpunkt t :

$$b(t) = b(0) * e^{-k_e * t}$$

Wir sehen also, dass es sich bei der Stoffmengenveränderung um einen exponentiellen Abfall handelt.

Die Ausscheidung des Pharmakons wird in diesem einfachen Modell als renal angenommen. Die Menge des Pharmakons im Urin muss der aus dem Kompartiment eliminierten Menge entsprechen. Somit gilt für die Menge im Urin zum Zeitpunkt t :

$$u(t) = b(0) - b(t)$$

Außerdem gilt:

$$-db/dt = du/dt$$

Somit gilt für die Stoffmenge im Urin:

$$u(t) = b(0) * (1 - e^{-k_e * t})$$

Man erkennt, dass bei diesem einfachen Modell die Stoffmengen im Kompartiment und im Urin genau gegenläufig sind.

Eine weitere interessierende Größe ist die Konzentration des Pharmakons im Blut. Diese Konzentration zum Zeitpunkt t kann aus dem Verhältnis der Stoffmenge zur scheinbaren Verteilungsvolumen berechnet werden:

$$c(t) = b(t) / V$$

Mit Hilfe der Gleichungen und Graphen kann die fiktive Ausgangskonzentration des Pharmakons extrapoliert werden.

Das scheinbare Verteilungsvolumen, das wie beschrieben nicht dem tatsächlichen Volumen des Kompartiments entsprechen muss, lässt sich aus der applizierten Dosis und der fiktiven Anfangskonzentration berechnen:

$$V = D / c(0)$$

Schließlich kann auch bei diesem einfachen Modell die Eliminationshalbwertszeit berechnet werden. Dies ist die Zeit, in der die Hälfte der Stoffmenge aus dem Kompartiment entfernt wurde.

Sie berechnet sich folgendermaßen:

$$b(0)/2 = b(0) * e^{-k_e * t_{1/2}}$$

$$1/2 = e^{-k_e * t_{1/2}}$$

$$\ln(1/2) = -k_e * t_{1/2}$$

$$\ln 2 = k_e * t_{1/2}$$

$$t_{1/2} = \ln(2) / k_e$$

$$t_{1/2} = 0,693 / k_e$$

Das vorgestellte Ein-Kompartiment-Modell ist sehr simpel. Es erfasst zwar durchaus einige grundlegende Größen der Pharmakokinetik, kann aber in der Regel nicht wirklich zur Beschreibung eines realen Pharmakon-Verhaltens genutzt werden.

Um den Realitätsbezug zu verbessern, kann das Ein-Kompartiment-Modell Schritt für Schritt erweitert werden.

Als erste Erweiterung gehen wir nun von zwei parallelen Eliminationswegen aus. Zu der renalen Ausscheidung kommt eine Ausscheidung über die Galle hinzu. Auch diese soll nach einem Zeitgesetz 1. Ordnung verlaufen. Der Effekt auf unser Modell ist im Prinzip der gleiche wie der der renalen Ausscheidung – die Stoffmenge im Zentralkompartiment nimmt ab. Als Unterschied wird das Pharmakon jetzt eben auf zwei Wegen eliminiert, d.h. auch, dass sich die Ausscheidungsprodukte in zwei Bereichen sammeln.

Betrachten wir die Differentialgleichungen, die unser Modell beschreiben:

$$db/dt = -k_1 * b - k_2 * b = -(k_1 + k_2) * b = k_e * b$$

$$du/dt = k_1 * b$$

$$dg/dt = k_2 * b$$

Es gilt weiterhin:

$$u(\infty) / b(0) = k_1 / k_e$$

$$g(\infty) / b(0) = k_2 / k_e$$

$$k_1 / k_2 = u(\infty) / g(\infty)$$

Das bedeutet, dass sich die auf verschiedenen Wegen ausgeschiedenen Stoffmengen so zueinander verhalten, wie die zugehörigen Geschwindigkeitskonstanten. Dieser Sachverhalt kann auch für mehr als 2 Eliminationswege beobachtet werden.

Bei den meisten Medikamenten reicht es nicht aus, wenn ein einziges Mal der nötige Wirkspiegel erreicht wird, um einen tatsächlichen Effekt zu erzielen. In der Regel muss der Wirkspiegel über eine längere Zeit konstant aufrecht erhalten werden. Dies kann auf verschiedene Weisen erreicht werden, die auch durch entsprechende Erweiterungen unserer einfachen Ein-Kompartiment-Modelle beschrieben werden können.

Möglich, aber nicht sinnvoll wäre es, einmalig eine größere Dosis zu verabreichen. Man würde sich dann zwar länger im therapeutischen Bereich befinden, allerdings könnte es dabei zu toxischen Konzentrationen und entsprechenden Folgen kommen.

Eine praktikable Möglichkeit, die Konzentration des Wirkstoffs im Körper im therapeutischen Fenster zu halten, ist die intravenöse Infusion. Hierbei wird dauerhaft eine bestimmte Dosis des Pharmakons appliziert.

Diese konstante Zufuhr des Pharmakons hängt also weder von der Zeit noch von der schon applizierten Menge ab und lässt sich dadurch mit einem Zeitgesetz 0. Ordnung beschreiben. Die Geschwindigkeit dieser Dauerinfusion entspricht der Infusionskonstanten bzw. dem Verhältnis von applizierter Dosis zu Infusionszeit:

$$v = k_i = D / T$$

Mit dieser Information lässt sich die Differentialgleichung für das Kompartiment B aufstellen:

$$db/dt = k_i - k_e * b$$

Beachten muss man hierbei, dass k_i eine Konstante 0. Ordnung, k_e jedoch eine Konstante 1. Ordnung ist.

Die Differentialgleichung beschreibt wie schon erwähnt die Änderung der Stoffmenge im Kompartiment B. Wenn wir diese Änderung gleich 0 setzen, so erhalten wir einen Ausdruck für den „steady state“, also den Gleichgewichtszustand. Es ergibt sich für den „steady state“ ein Wert von:

$$b' = k_i / k_e$$

Damit können wir unsere Differentialgleichung so schreiben:

$$db/dt = k_e * (b' - b)$$

Wir erkennen also, dass die Änderungsrate der Menge des Pharmakons in B proportional zu der Differenz zwischen dem augenblicklichen Wert b und dem „steady state“ Wert b' ist. Die Änderung von b verringert sich mit kleiner werdenden Differenzen. Die Menge b nähert sich schließlich asymptotisch dem Wert b' an.

Eine wichtige Konsequenz hieraus ist die Erkenntnis, dass sich der „steady state“ Wert nicht direkt mit dem Beginn der Infusion einstellt. Erst nach genügend langer Wartezeit ist der „steady state“ erreicht und erst dann befindet man sich bei der gewünschten Wirkstoff-Konzentration.

Um den „steady state“ sofort bei Beginn der Infusion zu erreichen, kann man zunächst eine höhere Initialdosis verabreichen, so dass sich die Pharmakomenge gleich auf der gewünschten Höhe befindet.

Da die Dauerinfusion in vielen Situationen praktisch nicht durchführbar, ein Einhalten des „steady states“ aber dennoch wichtig ist, kann auch die Methode der Mehrfach-Applikation angewandt werden. Hierbei wird in festgelegten Zeitabständen eine gleiche Dosis des Pharmakons appliziert. Diese Mehrfach-Applikation wird in der Regel oral vorgenommen, so dass sie in der Praxis leicht durchführbar ist. Entscheidend bei diesem Vorgehen ist die Kumulation des Pharmakons im Körper. Wird die nächste Dosis appliziert, bevor die vorherige komplett eliminiert wurde, so kommt es eben zur Kumulation des Pharmakons im Körper (im Kompartiment). Dies kann zwar zu Problemen führen, falls die toxische Dosis überschritten wird, hierauf beruht aber auch der gewünschte Effekt. Durch die Kumulation wird der Wirkspiegel erhöht. Je mehr Wirkstoff sich im Kompartiment befindet, desto mehr wird auch eliminiert, wenn wir wieder von einem Zeitgesetz 1. Ordnung ausgehen. Durch diese Kumulation und Elimination kommt es schließlich zur Einstellung eines Fließgleichgewichts. Hierbei stellt sich nicht ein „steady state“ wie bei der Dauerinfusion ein, sondern es kommt zur Ausbildung von Maxima und Minima der Stoffmenge. Somit oszilliert die Wirkstoffmenge im Kompartiment um den „steady state“ Wert. Der gewünschte Effekt, nämlich die Aufrechterhaltung eines konstanten Spiegels, um die Wirkung zu optimieren wird durch diese Methode also recht gut angenähert.

Schließlich soll noch eine Erweiterung der Ein-Kompartiment-Modelle erwähnt werden. Bei der peroralen Applikation (sowie bei allen systemischen Formen), gelangt der Wirkstoff nicht direkt in das Blut bzw. in das Zentralkompartiment. Stattdessen befindet sich der Stoff zuerst in einem Depot, wie z.B. dem Verdauungstrakt. Aus diesem Depot geht der Stoff in das Zentralkompartiment über, um dann schließlich eliminiert zu werden. Der Übergang wird als Invasion bezeichnet.

Dieses Modell kann durch die drei Differentialgleichungen

$$dm/dt = -k_i * m$$

$$db/dt = k_i * m - k_e * b$$

$$du/dt = k_e * b$$

beschrieben werden.

Durch diese Variation des Modells kann man sich den Gegebenheiten bei nicht intravenöser Applikation annähern.

Wir haben uns jetzt mit verschiedenen Möglichkeiten beschäftigt, wie das einfache Ein-Kompartiment-Modell erweitert werden kann, um der Realität eher gerecht zu werden. Als Grundlage für die Betrachtung pharmakokinetischer Vorgänge sind diese Modelle durchaus akzeptabel. Detaillierte Beschreibungen oder gar Vorhersagen sind auf diese Weise jedoch nicht durchführbar. Die Vereinfachungen sind zu stark und können den komplizierten wirklichen Verhältnissen nicht in ausreichendem Maße gerecht werden. Aus diesem Grund geht man in der Praxis zu den Mehr-Kompartiment-Modellen über. Diese bieten aufgrund der Aufteilung des Körpers in verschiedene Bereiche bessere Möglichkeiten zur Modellierung.

Mit der nächsten Stufe, den Zwei-Kompartiment-Modellen werden wir uns im nächsten Kapitel beschäftigen.

Multikompartimentmodelle

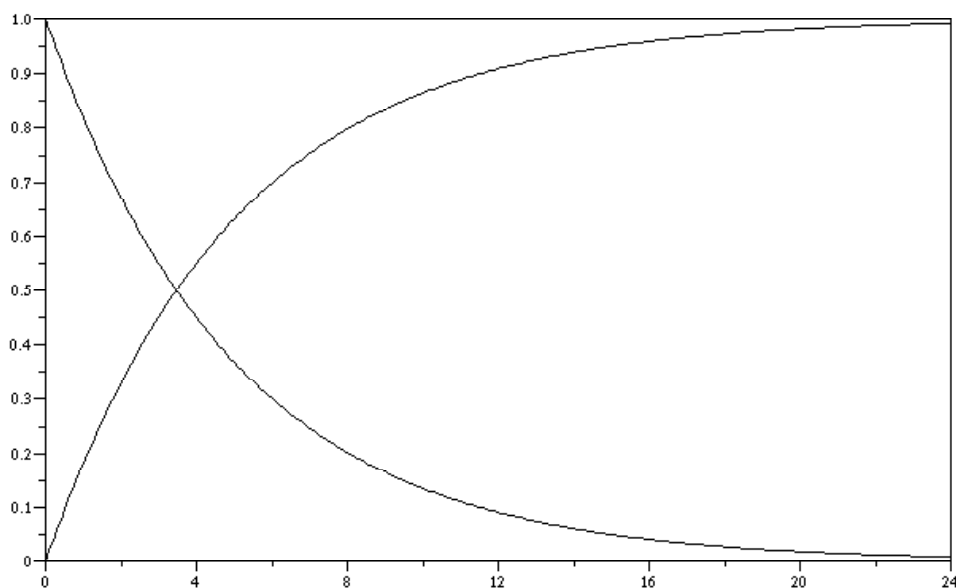
Einführung

Multikompartimentmodelle beschreiben die Kinetik einer Substanz in zwei oder mehreren sich unterschiedlich verhaltenden Organen bzw. Organsystemen.

Im Allgemeinen werden die Organe abhängig vom Blutdurchfluss in zwei Kompartimente eingeteilt. Der Blutkreislauf und die stark durchbluteten Organe werden im zentralen Kompartiment zusammengefasst. In ihnen ist die Konzentration zwar selten überall absolut gleich groß, doch ihre Änderung verläuft quantitativ gleichwertig.

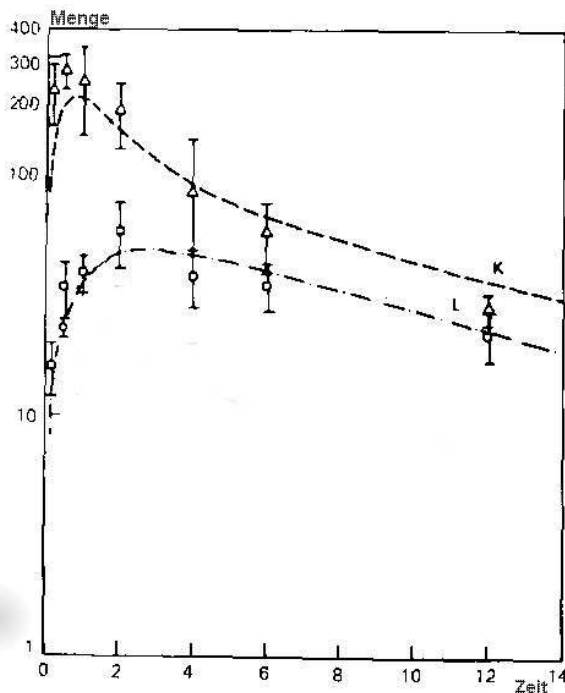
Die wichtigsten Organe sind hier Leber und Niere, die aufgrund ihrer Rolle im Metabolismus (Leber: Biotransformation, Niere: Elimination) ja auch entscheidend für die Kinetik einer Substanz sind. Auch die gute Durchblutung ist hier gewährleistet, denn die Niere besitzt drei eigene kleine Blutkreisläufe, und die Leber wird durch die Pfortader vom Darm aus versorgt.

Bei intravenöser Gabe gelangt die Substanz direkt in die Blutbahn, so dass dort gleich zu Anfang die höchste Konzentration herrscht; sie nimmt dann im weiteren Verlauf exponentiell ab und steigt entsprechend im Zufluß-kompartiment:



Bei intramuskulärer oder peroraler Gabe muss die Substanz erst durch das periphere Kompartiment (in diesem Fall der Muskel) ins Blut transportiert bzw.

aus dem Darm resorbiert werden. Hier steigt die Konzentration folglich erst an, um dann erst abzunehmen:



*Verändert entnommen aus
Quelle 4, Seite 47*

Im Folgenden betrachten wir nur die intravenöse Gabe, da sich die Berechnung für intramuskuläre und perorale Gabe wesentlich verkomplizieren.

Das periphere Kompartiment umfasst die weniger stark durchbluteten Organe wie Muskeln, Fleisch- und Fettgewebe. Bei intravenöser Gabe muss hier die Substanz erst aus dem Blut in die ja schlechter durchbluteten Organe gelangen. Daher steigt die Konzentration hier allmählich an, um nach dem Erreichen des Maximums dann abzusinken.

Nach einiger Zeit stellt sich ein Pseudoverteilungsgleichgewicht zwischen dem zentralen und dem peripheren Kompartiment ein. Die Diffusion aus dem zentralen Kompartiment erfolgt homogen für alle zugehörigen Organe, und wie oben schon erwähnt in einem monoexponentialen Prozess.

Die verschiedenen weniger gut durchbluteten Organe sind allerdings unterschiedlich gut zugänglich für die Substanz. Die jeweiligen Diffusionsraten erscheinen jedoch oft sehr ähnlich, weshalb man alle diese Organe im peripheren Kompartiment zusammenschließen kann. Es muss jedoch beachtet werden, dass die durch mathematische Analysis determinierte Funktion rein hypothetischer Art ist und nicht den realistischen Konzentrationsverlauf in den peripheren Organen widerspiegelt. Das periphere Kompartiment ist allenfalls eine Hybridisierung aus verschiedenen funktionellen Einheiten und reagiert keineswegs homogen wie die Organe des Zentralkompartiments!

Die Zuteilung zum jeweiligen Kompartiment hängt jedoch nicht nur vom Blutdurchfluss ab, sondern auch von den spezifischen Eigenschaften einer Substanz, vor allem der Zugänglichkeit zum jeweiligen Organ.

Das Hirn beispielsweise zählt meist zum zentralen Kompartiment, da es sehr gut durchblutet ist. Allerdings müssen alle Stoffe erst die nur für lipophile Moleküle durchlässige Bluthirnschranke überwinden. Somit zählt das Hirn für unpolare (lipophile) Substanzen zwar zum zentralen Kompartiment, für polare, also lipophobe Stoffe jedoch zum peripheren Kompartiment, da sie nur sehr langsam oder gar nicht die Bluthirnschranke passieren können.

Die verschiedenen heute üblichen Mehrkompartimentmodelle unterscheiden sich vor allem durch verschiedene Eliminationswege. Die Elimination kann entweder vom zentralen oder vom peripheren Kompartiment ausgehen, oder auch von einer Kombination aus beiden.

Im Allgemeinen und so auch in dieser Betrachtung wird von einer Elimination aus dem Zentralkompartiment ausgegangen, da Leber und Niere ja die entscheidende Rolle bei der Biotransformation und Ausscheidung spielen und zudem auch sehr gut durchblutet sind.

Mathematische Erfassung

Wie beim Einkompartimentmodell bereits gezeigt, wären Differentialgleichungen auch hier eine Möglichkeit ein Mehrkompartimentmodell mathematisch darzustellen.

Eine weitere Methode die hier zur Modellbeschreibung mehrerer Kompartimente dient, ist die der Fouriertransformation verwandte Laplacetransformation.

Sie dient dazu, relativ einfache Differentialgleichungen, die wie gezeigt überall in der Pharmakokinetik zur Anwendung kommen, zu lösen.

Die Grundidee besteht darin, die unabhängige Variable der Gleichung (in der Pharmakokinetik immer die Zeit t) durch den sogenannten Laplaceoperator s zu ersetzen. Das so entstandene Laplacetransform erlaubt das Aufstellen komplexer „rate expressions“, die aber sehr gut in Hinsicht der Anfangsbedingungen verändert werden können.

So kann beispielsweise der Einfluss der Applikationsform, also orale oder parenterale Gabe, relativ einfach untersucht werden. Da nun resultierende neue Laplacetransform kann wieder in eine von t abhängige Gleichung umgewandelt werden.

Wir werden nun zuerst das Aufstellen eines Laplacetransforms vorführen, und später dann eine Beispielsrechnung anhand der intravenösen Injektion durchführen.

Laplace-Transformation

Die zeitabhängige Gleichung wird durch das Lösen des Laplaceintegrals $Lf(t)$ welches durch

$$Lf(t) = \int_0^{\infty} e^{-st} \cdot f(t) dt$$

definiert ist, in das Laplacetransform umgewandelt. Der Term e^{-st} dient dazu, die Variable t der betrachteten Funktion $f(t)$ wie oben erwähnt durch s zu ersetzen.

Im Folgenden wird das Transform der Funktion $f(t) = e^{-at}$ durch einfaches Lösen des Integrals berechnet:

$$L(e^{-at}) = \int_0^{\infty} e^{-st} \cdot e^{-at} dt = \int_0^{\infty} e^{-(s+a)t} dt = -\frac{1}{s+a} \cdot e^{-(s+a)t} \Big|_0^{\infty}$$

$$L(e^{-at}) = \frac{1}{s+a}$$

Dies ist bereits das von s abhängige Laplacetransform.

Oft ist die betrachtete Funktion auch eine Differentialgleichung, für die eine allgemeine Lösung berechnet werden kann:

$$\begin{aligned} L \frac{df(t)}{dt} &= \int_0^{\infty} e^{-st} \cdot \frac{df(t)}{dt} dt \\ &= e^{-st} \cdot f(t) \Big|_0^{\infty} - \int_0^{\infty} -s \cdot e^{-st} f(t) dt = -f(0) + s \cdot \int_0^{\infty} e^{-st} \cdot f(t) dt \\ &= \boxed{-f(0) + s \cdot Lf(t)} \end{aligned}$$

Die allgemeine Lösung für eine Differentialgleichung lautet also:

$$Lf'(t) = s \cdot Lf(t) - f(0)$$

Der Term $-f(0)$ beschreibt dabei den Anfangswert, und $f(t)$ die gesuchte Funktion.

Um die Gleichung für einen Prozess nullter Ordnung zu transformieren, berechnet man das Laplacetransform beider Seiten der Gleichung:

$$\frac{dx}{dt} = k_0 - Kx \Leftrightarrow$$

$$s \cdot Lf(x) - x(0) = \frac{k_0}{s} - K \cdot Lf(x)$$

Der linke Term entspricht der allgemeinen Lösung für Differentiale, im Term Kx kann die Konstante K aus dem Laplaceintegral herausgezogen werden, und die k_0/s erhält man durch lösen des zugehörigen Integrals.

Zur Vereinfachung der Gleichung wird jetzt $Lf(x) = \bar{x}$ gesetzt, dann wird für $x(0)=0$ nach \bar{x} umgestellt.

$$s\bar{x} - x(0) = \frac{k_0}{s} - K\bar{x}$$

$$\bar{x} = \frac{k_0}{s \cdot (s + K)}$$

Die von t abhängige Lösung der ursprünglichen Differentialgleichung kann nun mit Hilfe einer Tabelle für allgemeine Funktionen und ihrem zugehörigen Laplacetransform ermittelt werden:

Function, F(t)	Laplace Transform, f(s)
1	$\frac{1}{s}$
A	$\frac{A}{s}$
t	$\frac{1}{s^2}$
t ^m	$\frac{m!}{s^{m+1}}$
Ae ^{-at}	$\frac{A}{s+a}$
Ate ^{-at}	$\frac{A}{(s+a)^2}$
$\frac{A}{a}(1 - e^{-at})$	$\frac{A}{s(s+a)}$
$\frac{A}{a}e^{-(b/a)t}$	$\frac{A}{as+b}$
$\frac{(B - Aa)e^{-at} - (B - Ab)e^{-bt}}{b - a}$ (b ≠ a)	$\frac{As + B}{(s+a)(s+b)}$
$\frac{A}{b-a}(e^{-at} - e^{-bt})$	$\frac{A}{(s+a)(s+b)}$
e ^{-at} [A + (B - Aa)t]	$\frac{As + B}{(s+a)^2}$
$-\frac{1}{PQR} [P(Aa^2 - Ba + C)e^{-at} + Q(Ab^2 - Bb + C)e^{-bt} + R(Ac^2 - Bc + C)e^{-ct}]$ (P = b - c, Q = c - a, R = a - b)	$\frac{As^2 + Bs + C}{(s+a)(s+b)(s+c)}$
A $\left[\frac{1}{ab} + \frac{1}{a(a-b)} e^{-at} - \frac{1}{b(a-b)} e^{-bt} \right]$	$\frac{A}{s(s+a)(s+b)}$
$\frac{A}{a}t - \frac{A}{a^2}(1 - e^{-at})$	$\frac{A}{s^2(s+a)}$
$\frac{B}{ab} - \frac{Aa - B}{a(a-b)} e^{-at} + \frac{Ab - B}{b(a-b)} e^{-bt}$	$\frac{As + B}{s(s+a)(s+b)}$
$\frac{B}{ab} - \frac{a^2 - Aa + B}{a(b-a)} e^{-at} + \frac{b^2 - Ab + B}{b(b-a)} e^{-bt}$	$\frac{s^2 + As + B}{s(s+a)(s+b)}$ *)

*) entnommen aus Quelle 4, Appendix A, S. 422

Es gilt:
$$\frac{A}{s \cdot (s + a)} \Rightarrow \frac{A}{a} \cdot (1 - e^{-at})$$

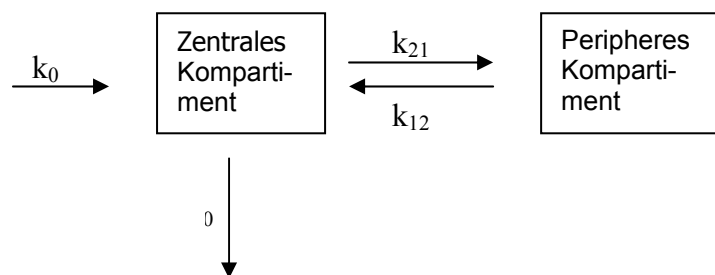
und damit erhält man die komplette Lösung der obigen Differentialgleichung:

$$x = \frac{k_0}{K} \cdot (1 - e^{-kt})$$

Nach dieser kurzen Einführung in die Methode der Laplacetransformation möchten wir diese nun anhand eines Beispiels aus der Pharmakokinetik illustrieren.

Beispiel am Zweikompartimentmodell

In diesem Modell werden die Organe und Gewebe wie anfangs erklärt je nach Erreichbarkeit für die jeweilige Substanz zum peripheren oder zentralen Kompartiment gezählt. Außerdem geht man von einer Elimination aus dem zentralen Kompartiment aus:



Anfangs werden zwei Laplacetransformen entsprechende Funktionen aufgestellt, die aus Gleichungen, die den Stoffmengenverlauf beschreiben stammen. Einerseits die Dispositionsfunktion, welche die Stoffmenge im zentralen Kompartiment unter Berücksichtigung der Elimination und dem Gleichgewicht mit dem peripheren Kompartiment beschreibt, und dann die Inputfunktion, welche die von der Applikationsform abhängige Zuführung der Substanz beschreibt.

Für die Dispositionsfunktion mit den hier genannten Prämissen gilt:

$$d(s)_K = \frac{s + E_2}{(s + E_1) \cdot (s + E_2) - k_{12}k_{21}}$$

Dabei beschreiben E_1 und E_2 : $E_1 = k_{10} + k_{12}$ und $E_2 = k_{21}$ den Gleichgewichtszustand zwischen peripherem und zentralem Kompartiment. In dieser Gleichung befindet sich nun ein Term zweiten Grades von s im Nenner, daraus kann man schließen, dass die Dispositionsfunktion für das Zentralkompartiment durch eine biexponentiale Endfunktion beschrieben wird.

Der Nenner wird zur Vereinfachung in eine besser lösbare Form umgeschrieben:

$$\lambda_1 + \lambda_2 = E_1 + E_2$$

$$\lambda_1 \cdot \lambda_2 = E_1 E_2 - k_{12} k_{21}$$

$$d(s)_K = \frac{s + E_2}{s^2 + s \cdot (E_1 + E_2) + E_1 E_2 - k_{12} k_{21}}$$

$$d(s)_K = \frac{s + E_2}{s^2 + s \cdot (\lambda_1 + \lambda_2) + \lambda_1 \lambda_2}$$

$d(s)_K = \frac{s + E_2}{(s + \lambda_1)(s + \lambda_2)}$

Da die Inputfunktion von der Art der Applikation abhängt, gibt es hier verschiedene Grundformen:

Bei einer intravenösen Injektion befindet sich die ganze Dosis sofort im Blutssystem. Daher lautet die hier zugehörige Gleichung:

$$in(s) = k_0$$

Bei oraler Gabe erfolgt die Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt nach einem Prozess 1. Ordnung, ebenso bei intramuskulärer Injektion die Absorption aus dem Muskelgewebe. Diese Vorgänge werden durch die

$$in(s) = \frac{k_a \cdot k_0}{s + k_a} \text{ beschrieben.}$$

Bei der intravenösen Infusion ist zu beachten, dass die Substanz auch nach Beenden der Infusion noch verteilt wird. Zu der normalen Zeitvariable t kommt somit noch die Infusionszeit T hinzu. Sie verändert sich nur während der Infusion mit der Zeit t, nach Beenden der Infusion geht sie nur noch als Konstante in die Gleichung ein:

$$in(s) = \frac{k_a \cdot (e^{-t_0 s} - e^{-Ts})}{s}. \text{ Da im allgemeinen gilt, dass } t_0 = 0, \text{ kann die Gleichung}$$

zu

$$in(s) = \frac{k_a \cdot (1 - e^{-Ts})}{s} \text{ vereinfacht werden.}$$

Vor allem bei Notfällen wird zuerst durch eine intravenöse Injektion dafür gesorgt, dass eine ausreichende Substanzmenge im Blut vorhanden ist, und eine darauf folgende Infusion sorgt für den Erhalt des Blutspiegels. Hier werden also zwei Applikationsarten kombiniert, und somit ist auch die Inputfunktion eine kombinierte Gleichung:

$$in(s) = k_0 + \frac{k_a \cdot (1 - e^{-Ts})}{s}.$$

Das Produkt der Dispositions- und der Inputfunktion ergeben ein weiteres Laplacetransform, dessen Lösung die gesuchte endgültige Funktion beschreibt.

Wir haben als Beispiel den Fall der intravenösen Injektion gewählt. Die Lösung des resultierenden Laplacetransforms lautet daher

$$a(s)_K = k_0 \cdot \frac{s + E_2}{(s + \lambda_1)(s + \lambda_2)}$$

und kann nun entweder in der obiger Tabelle gesucht werden, es existiert aber auch eine weitere Lösungsmöglichkeit.

Entspricht das Laplacetransform der Form $\frac{P(s)}{Q(s)}$, wobei P(s) und Q(s)

polynomiale Terme sind und Q(s) höheren Grades als P(s) ist und genau einmal den Faktor $s - \Lambda_i$ enthalten muss.

Dann gilt: $x_K = \sum_{i=1}^n \frac{P(\Lambda_i)}{Q_i(\Lambda_i)} \cdot e^{\Lambda_i t}$, wobei Λ_i Lösungen des Nenners von Q(s)

sind. s wird durch diese Lösungen ersetzt wobei aber der Term in Q_i entfällt, der das jeweilige Λ_i bereits enthält, da er sonst =0 wäre.

Diese Voraussetzungen sind in dem von uns gewählten Beispiel erfüllt, denn

in der Gleichung $a(s)_K = \frac{k_0 \cdot (s + E_2)}{(s + \lambda_1)(s + \lambda_2)}$ befindet sich im Nenner eine Funktion

2. Grades von s, während sich im Zähler nur eine Funktion ersten Grades befindet. Die Lösungen für den Nenner lauten hier:

$$\Lambda_1 = -\lambda_1$$

$$\Lambda_2 = -\lambda_2$$

womit auch bewiesen ist, dass der Faktor $s - \Lambda_i$ für jedes i genau einmal vorhanden ist. Nach der oben genannten Lösungsformel lautet unsere endgültige Gleichung nun

$$x_K = \frac{k_0 \cdot (E_2 - \lambda_1)}{\lambda_2 - \lambda_1} \cdot e^{-\lambda_1 t} + \frac{k_0 \cdot (E_2 - \lambda_2)}{\lambda_1 - \lambda_2} \cdot e^{-\lambda_2 t}$$

Diese biexponentielle Gleichung beschreibt nun den Verlauf der Stoffmenge im zentralen Kompartiment.

Da es aber praktischer ist, die Konzentration einer Substanz statt ihrer Menge im Kompartiment zu kennen, geht man davon aus, dass zwischen Stoffmenge und Konzentration eine feste Beziehung besteht. Denn das Zentralkompartiment ist zwar nicht homogen, aber aufgrund der guten Durchblutung der zugehörigen Organe und Gewebe kann man doch davon ausgehen, dass die Konzentration so gut wie gleich verläuft. Ist V_K das Volumen des Zentralkompartiments und C die Stoffkonzentration, so gilt

$$x_K = V_K \cdot C$$

Stellt man nach C um und substituiert x_K durch die oben berechnete Funktion, so erhält man

$$c = \frac{k_0}{V_K} \cdot \left(\frac{(E_2 - \lambda_1)}{(\lambda_2 - \lambda_1)} \cdot e^{-\lambda_1 t} + \frac{(E_2 - \lambda_2)}{(\lambda_1 - \lambda_2)} \cdot e^{-\lambda_2 t} \right),$$

die Gleichung für den Konzentrationsverlauf im Zentralkompartiment.

Zur Vereinfachung wird

$$A_1 = \frac{k_0}{V_K} \cdot \frac{(E_2 - \lambda_1)}{(\lambda_2 - \lambda_1)} \quad \text{und} \quad A_2 = \frac{k_0}{V_K} \cdot \frac{(E_2 - \lambda_2)}{(\lambda_1 - \lambda_2)}$$

gesetzt, und man erhält wiederum eine multiexponentielle Funktion:

$$c = A_1 \cdot e^{-\lambda_1 t} + A_2 \cdot e^{-\lambda_2 t}$$

wobei $A_1 + A_2$ zur Anfangszeit $t_0 = 0$ der Anfangskonzentration entspricht.

Abschätzung von λ , $T_{1/2}$ und Verteilungsvolumen

Definiert man λ_1 und λ_2 so, dass λ_1 den einen absolut größeren Wert hat als λ_2 , dann nähert sich $A_1 \cdot e^{-\lambda_1 t}$ schon 0, während $A_2 \cdot e^{-\lambda_2 t}$ noch einen festen größeren Wert besitzt.

Daher wird die Gleichung für den Konzentrationsverlauf für die folgenden Berechnungen auf $c = A_2 \cdot e^{-\lambda_2 t}$ vereinfacht.

Logarithmiert man, so ergibt sich $\log c = \log A_2 - \frac{\lambda_2 t}{e}$ wobei $-\frac{\lambda_2 t}{e}$ der geschwindigkeitsbestimmende Term ist, da A_2 ja konstant ist. Durch diese Gleichung lässt sich außerdem λ abschätzen, wenn man die Anfangskonzentration und die Konzentration zu einer bestimmten Zeit t kennt.

Die *Halbwertszeit* erhält man wie bereits erwähnt durch $T_{1/2} = \frac{\ln 2}{\lambda_2}$.

Auch eine Abschätzung des *Verteilungsvolumens* ist möglich, wenn man die Anfangskonzentration in diesem Volumen betrachtet:

$$c_0 = A_1 + A_2 = \frac{k_0}{V_K} \cdot \left(\frac{(E_2 - \lambda_1)}{(\lambda_2 - \lambda_1)} + \frac{(E_2 - \lambda_2)}{(\lambda_1 - \lambda_2)} \right) = \frac{k_0}{V_K}$$

Daraus folgt für das Verteilungsvolumen: $V_K = \frac{x_0}{A_1 + A_2}$

Peripheres Kompartiment

Für den Stoffmengenverlauf im peripheren Kompartiment folgt aus dem Schaubild auf Seite 15 die Differentialgleichung:

$$\frac{dx_p}{dt} = k_{12} \cdot x_c - k_{21} \cdot x_p$$

Um diese zu lösen, wird nun die Laplacetransformation auf beiden Seiten der Gleichung angewandt, woraus sich $s(a(s)_p) = k_{12} \cdot a(s)_K - k_{21} \cdot a(s)_p$ ergibt.

Nun wird diese Gleichung nach $a(s)_p$ umgestellt, denn dies ist das Laplace-Transform für das periphere Kompartiment:

$$(s + k_{21}) \cdot a(s)_p = k_{12} \cdot a(s)_K$$

$$a(s)_p = \frac{k_{12} \cdot a(s)_K}{(s + k_{21})}$$

Ersetzt man $a(s)_K$ durch die oben ermittelte Gleichung ergibt sich

$$a(s)_p = \frac{k_{12} \cdot k_0 \cdot (s + E_2)}{(s + k_{21})(s + \lambda_1)(s + \lambda_2)}$$

Mit $E_2 = k_{21}$ folgt
$$a(s)_p = \frac{k_{12} \cdot k_0}{(s + \lambda_1)(s + \lambda_2)}$$

Auch in dieser Gleichung sind die oben genannten Voraussetzungen für die aufgezeigte Lösungsmethode erfüllt.

Die Lösungen des Terms im Nenner sind $\Lambda_1 = -\lambda_1$ und $\Lambda_2 = -\lambda_2$.

Substituiert man so erhält man die endgültige Lösung, die den Stoffmengenverlauf im peripheren Kompartiment beschreibt:

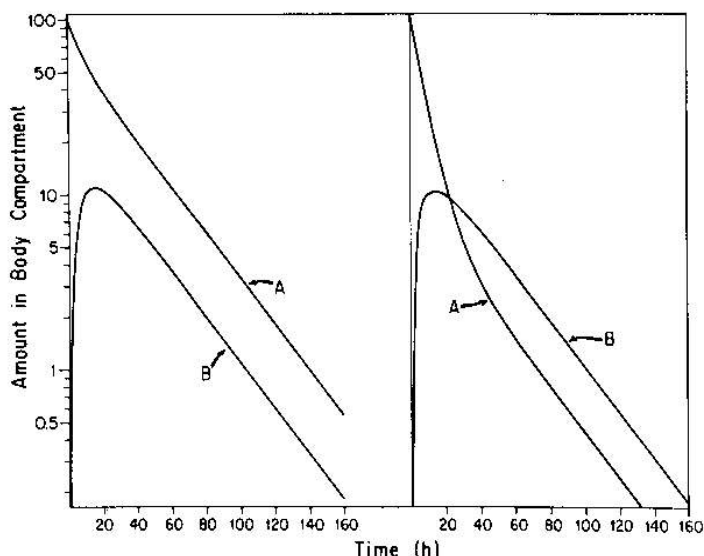
$$x_p = \frac{k_{12} \cdot k_0}{\lambda_2 - \lambda_1} \cdot e^{-\lambda_1 t} + \frac{k_{12} \cdot k_0}{\lambda_1 - \lambda_2} \cdot e^{-\lambda_2 t}$$

Auch hier kann man für einige Berechnungen die Annahme gelten lassen, dass mit $\lambda_1 < \lambda_2$ nach einiger Zeit nur noch der Term mit λ_2 eine Rolle spielt,

und die Gleichung daher auf $x_p = \frac{k_{12} \cdot k_0}{\lambda_1 - \lambda_2} \cdot e^{-\lambda_2 t}$ vereinfacht werden kann.

Logarithmiert man beide Seiten, so erhält man einen Ausdruck der dem des zentralen Kompartimentes entspricht, und wieder ist der geschwindigkeitsbestimmende Term $\frac{-\lambda_2 t}{e}$, durch den wiederum λ_2 abgeschätzt werden kann.

Da dieser Term nach einiger Zeit sowohl für das zentrale als auch für das periphere Kompartiment gilt, muss die Stoffmenge in beiden Kompartimenten parallel zueinander abnehmen, wie in der folgenden Graphik für zwei verschiedene Substanzen verdeutlicht wird.



A ist hier der Verlauf im Zentralkompartiment und B im peripheren Kompartiment

Entnommen aus Quelle 4, Seite 54

Elimination über Urin

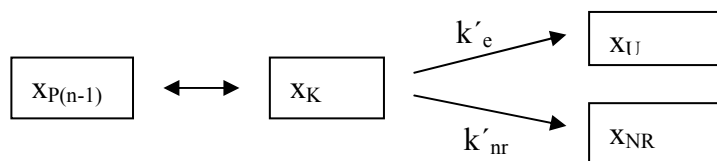
Oft können über Urinproben Rückschlüsse auf die pharmakokinetischen Parameter einer Substanz gezogen werden.

Im folgenden Schema und allen Berechnungen wird von einer Substanz ausgegangen, die zum Teil auch durch nicht renale Prozesse ausgeschieden wird, denn dies ist der häufigste Fall.

Im folgenden Schema gilt dass

x_U ... Stoffmenge im Urin

x_{NR} ... Stoffmenge in anderen eliminierenden Organen



und außerdem entsprechen $k'_e + k'_{nr} = k_{10}$ aus dem Schema für das Zweikompartmentmodell. Die Konstante k'_e beschreibt die renale Elimination die nach einem Prozess erster Ordnung verläuft und k'_{nr} die Summe anderer Eliminationswege, die ebenfalls nach Prozessen erster Ordnung verlaufen.

Für den Stoffmengenverlauf im Urin folgt also die Differentialgleichung

$$\frac{dx_U}{dt} = k'_e \cdot x_K \quad \text{Für } x_K \text{ setzt man nun } x_K = \frac{k_0 \cdot (E_2 - \lambda_1)}{\lambda_2 - \lambda_1} \cdot e^{-\lambda_1 t} + \frac{k_0 \cdot (E_2 - \lambda_2)}{\lambda_1 - \lambda_2} \cdot e^{-\lambda_2 t}$$

ein, und mit den Anfangsbedingungen

$$A_1 = k'_e \cdot k_0 \cdot \frac{E_2 - \lambda_1}{\lambda_2 - \lambda_1} \quad \text{und} \quad A_2 = k'_e \cdot k_0 \cdot \frac{E_2 - \lambda_2}{\lambda_1 - \lambda_2}$$

resultiert

$$\begin{aligned} \frac{dx_U}{dt} &= k'_e \cdot k_0 \cdot \left(\frac{E_2 - \lambda_1}{\lambda_2 - \lambda_1} \cdot e^{-\lambda_1 t} + \frac{E_2 - \lambda_2}{\lambda_1 - \lambda_2} \cdot e^{-\lambda_2 t} \right) \\ &= \boxed{A_1 \cdot e^{-\lambda_1 t} + A_2 \cdot e^{-\lambda_2 t}} \end{aligned}$$

Auch hier erhält man wie im Falle der beiden Kompartimente mittels Vereinfachen und Logarithmieren den geschwindigkeitsbestimmenden Term mit $\frac{-\lambda_2}{e}$, durch den man λ bestimmen kann.

Um die Eliminationsrate k'_e zu bestimmen, müssen A_1 , A_2 und k_0 bekannt sein. Betrachtet man das System zur Zeit $t_0 = 0$ so ergibt sich

$$A_1 + A_2 = k'_e \cdot k_0 \left(\frac{E_2 - \lambda_1}{\lambda_2 - \lambda_1} + \frac{E_2 - \lambda_2}{\lambda_1 - \lambda_2} \right) = k'_e \cdot k_0$$

$$\boxed{k'_e = \frac{A_1 + A_2}{k_0}}$$

Zusammenfassung:

Die Pharmakokinetik erforscht und beschreibt als wissenschaftliches Teilgebiet der Pharmakologie hauptsächlich die Wirkung des Körpers auf ein appliziertes Pharmakon bzw. anders ausgedrückt dessen zeitlichen Verlauf in einzelnen Körperregionen.

Sie spielt gerade bei der Entwicklung neuer Wirkstoffe eine tragende Rolle, da sie einen gravierenden Effekt auf die Wirkung des Pharmakons im Körper (Pharmakodynamik) hat. Dabei wird die Kinetik von speziellen Einflussfaktoren wie z.B. Organinsuffizienzen konditioniert.

Um den Verlauf bestimmter Arzneimittelkonzentrationen exakter vorherzusagen bzw. berechnen zu können, bedient man sich der Vereinfachung in Form von Ein- / Mehrkompartimentmodellen.

Bei dieser Methodik werden verschiedene Aufenthaltsorte im Organismus als unabhängige Kompartimente definiert, deren Stoffaustausch per Differentialgleichung mathematisch erfasst wird.

Die Lösungen dieser Gleichungen und das Wissen um die den Kompartimenten entsprechenden Eliminationskonstanten ermöglicht schließlich die exakte Berechnung der gesuchten Arzneimittelkonzentration in jedem Kompartiment zu gewissen Zeitpunkten nach der Applikation.

Als wichtiges Manko des Einkompartiment-Modells sei zu berücksichtigen, dass die Detailtiefe in den meisten Fällen nicht ausreicht, um die komplexen realen Verhältnisse zufrieden stellend zu modellieren, weswegen man sich in erster Linie der Zweikompartiment-Modelle bedient.

Eine interessante Weise zur Lösung der allgegenwärtigen Differentialgleichungen ist die Laplacetransformation, welche Verwandtschaft zur Fouriertransformation besitzt. Sie basiert auf der Erstellung eines so genannten Laplacetransforms, was dem Ersetzen der unbekanntenen Variablen durch den Laplaceoperator s entspricht. Diese Form der Schreibweise erleichtert insbesondere Berechnungen mit Einflüssen bezüglich verschiedener Applikationsarten und grundsätzlich die Lösung auch anspruchsvollerer Differentialgleichungssysteme!

Literaturverzeichnis

1. **Knorre, W.** Pharmakokinetik. 1. Auflage, *Frider. Viewg & Sohn Verlagsgesellschaft mbH, Braunschweig, 1981*
ISBN 3-528-06862
2. **Gugeler, N. & Klotz, U.** Einführung in die Pharmakokinetik. 2. Auflage, *Govi-Verlag Pharmazeutischer Verlag GmbH, Eschborn, 2000*
ISBN 3-7741-0846-3
3. **Gibaldi, M.** Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics. *Third Edition, Lea & Febiger, Philadelphia, 1984*
ISBN 0-8121-0896-5
4. **Gibaldi, M. & Perrier, D.** Pharmacokinetics. *Second Edition, Marcel Dekker, Inc., 1982*
ISBN 0-8247-1042-8
5. **Meibohm, B. & Derendorf, H.** Basic concepts of pharmacokinetic/ pharmacodynamic (PK/PD) modelling. *International Journal of Clinical and Pharmacology and Therapeutics, Vol. 35, No. 10, 401-413, 1997*