

Anwendung von Kompartimentmodellen
und Identifikationsmethoden
auf den Gebieten des Metabolismus und der Pharmakokinetik

Diplomarbeit

Clemens Berchtold

Diplomarbeit

Anwendung von Kompartimentmodellen
und Identifikationsmethoden
auf den Gebieten des Metabolismus und der Pharmakokinetik

Clemens Berchtold

Institut für Mathematik
Universität Innsbruck
eingereicht im August 1997
bei Univ. Prof. Dr. Bernhard Quatember

Inhaltsverzeichnis

1	Überblick über die Kompartimentmodelle	6
2	Lineare, zeitinvariante Kompartimentmodelle	13
2.1	Analytische Lösung	13
2.1.1	Mathematische Vorbereitungen	13
	Abriß der Laplacetransformation	13
	Abriß der Partialbruchzerlegung	19
	Abriß der Matrixalgebra und Eigenwerttheorie	20
2.1.2	Ermittlung der analytischen Lösung bei Kompartimentmodellen	22
2.1.3	Beispiele und Spezialfälle	24
	Systeme mit einem Kompartiment	24
	Systeme mit zwei Kompartimenten	26
	Systeme mit drei Kompartimenten	27
2.2	Numerische Lösung	28
	Allgemeine Bemerkungen zu numerischen Verfahren	28
	Runge-Kutta Verfahren	29
3	Identifikationsmethoden	31
3.1	Ordinary Least Square Fitting	31
	Gewichtete Methode der kleinsten Fehlerquadrate	33
3.2	Nonlinear Least Square Fitting	34
	Die Methode von Hooke and Jeeves	34
4	Metabolismus des Bilirubins	37
4.1	Einleitung	37
4.2	Modellbildung	38
	Zwei-Kompartimentmodell [10]	38
	Drei-Kompartimentmodell [10, 4]	39
	Sechskompartimentmodell [4]	41
4.3	Simulationsergebnisse und Vergleiche	42
	Zwei- vs. Drei- Kompartimentmodell	42
	Pathologische Situationen beim Bilirubinstoffwechsel	44
	Simulationsergebnisse beim Sechs- Kompartimentmodell	46
5	Kohlenhydratstoffwechsel	50
5.1	Einleitung	50
5.2	Modelle des Kohlenhydratstoffwechsels	52
5.2.1	Modell von Bolie [12]	52
5.2.2	Modell von Berger und Rodbard [24]	52
5.2.3	Das Modell von Cobelli [8]	54
	Glukoseproduktion der Leber (F_1)	56
	Glukoseaufnahme in der Leber (F_2)	57

Renale Ausscheidung der Glukose (F_3)	58
Insulinabhängiger Glukoseverbrauch (F_4)	58
Insulinunabhängiger Glukoseverbrauch (F_5)	59
Insulinsynthese (w) und Insulinsekretion (F_6)	60
Glukagonsekretion (F_7)	60
Die Modellgleichungen	61
Kritische Anmerkungen zum Modell von Cobelli	61
5.2.4 Das Modell von Cramp and Carson [7]	62
Die Glykolyse $f_1(x_1, x_5, x_7)$	64
Die Glukoneogenese $f_2(x_4, x_5)$	64
Die Glykogenese $f_3(x_4, x_3, x_6, x_8)$	64
Die Glykogenolyse $f_4(x_4, x_8, x_9)$	66
Die Modellgleichungen	67
5.3 Simulationsstudien anhand des Modells von Cramp and Carson	70
5.4 Zusammenfassung und Ausblick	73
A Anhang	75
A.1 Tabelle für Laplacetransformierte	75
A.2 Einheiten für Masse, Stoffmenge und Konzentration	75
B ACSL-Programme	75
B.1 ACSL-Programme für den Metabolismus des Bilirubin	75
Zwei- und Drei- Kompartimentmodell	75
Sechs- Kompartimentmodell	80
B.2 ACSL-Programme für den Kohlenhydratstoffwechsel	82
B.3 ACSL-Programm für die metabolischen Prozesse beim Kohlenhydratstoffwechsel	87
Literatur	90

Abbildungsverzeichnis

1	Beispiel Kompartimentmodell für Drug Kinetics	6
2	Beispiel Tygstrup-Modell vom Galaktosestoffwechsel	8
3	Modell mit zwei Kompartimenten	9
4	Mammillary und Catenary System	12
5	Schema zur Lösung von gewöhnlichen Differentialgleichungen mittels der \mathcal{L} - transformation [32].	14
6	SISO System	22
7	Ein-Kompartimentmodell	24
8	Zwei-Kompartimentmodell	26
9	Ein Mammillarysystem mit drei Kompartimenten	27
10	Runge Kutta Verfahren vierter Stufe.	30
11	Flußdiagramm zum Verfahren von Hooke and Jeeves.	36
12	Bilirubinkonjugierung in der Leber [18]	37
13	Zwei-Kompartimentmodell des Bilirubinstoffwechsels.	39
14	Drei-Kompartimentmodell beim Normalgesunden und bei einem Patienten mit dem Gilbertschen Syndrom	40
15	Modifiziertes Drei-Kompartimentmodell für einen Patienten mit dem Crigler- Najjar Syndrom	40
16	Sechs-Kompartimentmodell des Bilirubinstoffwechsels.	42
17	Simulationsergebnisse für das Drei-Kompartimentmodell mit Werten für den Normalgesunden im Zeitraum von vier Stunden.	43
18	Simulationsergebnisse für das Zwei-Kompartimentmodell mit Werten für den Normalgesunden im Zeitraum von vier Stunden.	44
19	Unterschied in den Konzentrationsverläufen des unkonjugierten Bilirubins im Plasma zwischen den Zwei- und dem Drei- Kompartimentmodell.	44
20	Tabelle mit gemessenen und berechneten Werte des unkonjugierten Bilirubins im Plasma	45
21	(a) Konzentrationsverläufe des unkonjugierten Bilirubins im Plasma bei einem Normalgesunden, einem Patienten mit dem Gilbertschen Syndrom und einem Menschen mit dem Crigler-Najjar Syndrom, (b) Unterschiede in den Plasma- konzentrationen.	46
22	Bilirubinmasse im Plasma, in der Leber und im Extravasculärem Gewebe beim Drei- Kompartimentmodell (Normalgesunder und Patient mit dem Gilbertschen Syndrom).	47
23	Bilirubinmasse im Plasma, in der Leber und im Extravasculärem Gewebe beim Drei- Kompartimentmodell (Normalgesunder und Patient mit dem Crigler- Najjar-Syndrom).	47
24	Bilirubinmasse in der Leber, die konjugiert wird (beim Drei- Kompartiment- modell).	48
25	Bilirubinmasse (konjugiert und unkonjugiert) im Plasma, in der Leber und in der Galle (beim Sechs- Kompartimentmodell).	48

26	Parameter beim Drei- Kompartimentmodell für den Normalgesunden und für einen Menschen mit dem Gilbertschen Syndrom	48
27	Parameter beim Drei- Kompartimentmodell für einen Patienten mit dem Crigler-Najjar Syndrom.	49
28	Parameter für das Sechs- Kompartimentmodell.	49
29	Stoffwechselwege der Glukose.	50
30	Modell nach Berger und Rodbard für den Kohlenhydratstoffwechsel nach einer subcutanen Insulininjektion.	53
31	Insulinabsorption und Insulinkonzentration nach einer subcutanen Injektion von 24 U Insulin, berechnet mit den Gleichungen (19) und (20).	53
32	Modell von Cobelli für den Kohlenhydratstoffwechsel. Strichlierte Linien representieren Kontrollmechanismen, Pfeile mit ausgefüllter Spitze symbolisieren die physiologischen Prozesse und Pfeile mit einfacher Spitze bedeuten einen proportionalen Fluß.	55
33	Glukoseproduktion F_1 und Glukoseaufnahme F_2 in der Leber.	57
34	Peripherer Glukoseverbrauch F_4 und Insulinsynthese w	59
35	Glukagonsekretion.	61
36	Modell von Cramp and Carson.	63
37	Die Glykolyse.	65
38	Die Glukoneogenese.	65
39	Die Glykogenese und die Glykogenolyse.	66
40	Tabelle zum Insulinabbau.	68
41	Intravenöse Glukosetoleranz-Test.	70
42	Oraler Glukosetoleranz-Test.	71
43	Wiederholte orale Glukosezufuhr.	72
44	Intravenöser Insulintoleranz-Test und Glukagoninjektion.	72
45	Adrenalinzufuhr.	73
46	Verringerte Glukokinaseaktivität beim IVGTT.	73

Einleitung

Soweit sich die Gesetze der Mathematik auf die Wirklichkeit beziehen, sind sie nicht gewiß, und soweit sie gewiß sind, beziehen sie sich nicht auf die Wirklichkeit.

Albert Einstein

In dieser Arbeit werden Kompartimentmodelle und ihre Anwendung im medizinischen Bereich behandelt. Diese Kompartimentmodelle können insbesondere als Basis für Simulationen physiologischer Prozesse dienen. Durch Simulation ist es dann auch möglich, quantitative Ergebnisse des Metabolismus im menschlichen Körper zu erhalten, die mit rein intuitiven Überlegungen nicht erzielt werden können. Besonders ausführlich wurden zwei Themengebiete behandelt, nämlich der Metabolismus des Bilirubin und der Kohlenhydratstoffwechsel. Es wird dabei gezeigt, daß durch solche Simulationen Aussagen gewonnen werden können, die für die Lösung klinisch diagnostischer Probleme herangezogen werden können. Es ist natürlich nicht möglich, das metabolische Geschehen im Körper bis ins letzte Detail zu beschreiben. Die Bildung von Modellen erfolgt immer im Zusammenhang mit einer vorgegeben konkreten Problemstellung. Man strebt also bei der Modellierung einen nur so großen Detaillierungsgrad an, der dieser konkreten Fragestellung angemessen ist.

In der vorliegenden Arbeit wird in Kapitel eins ein Überblick über die im Bereich des Metabolismus zum Einsatz kommenden Systeme gegeben.

Das zweite Kapitel behandelt ausführlich die linearen, zeitinvarianten Kompartimentmodelle, deren mathematische Beschreibung durch ein System von gewöhnlichen Differentialgleichungen mit konstanten Koeffizienten erfolgt. Es werden zuerst Methoden zur analytischen Lösung der Systeme gewöhnlicher Differentialgleichungen mithilfe der Laplacetransformation besprochen. Anschließend wird auf die numerische Lösung solcher Differentialgleichungssysteme eingegangen, wobei bei der Erörterung das Verfahren von Runge-Kutta verwendet wurde.

In Kapitel drei wird die Vorgehensweise bei der Parameteridentifikation beschrieben. Es wird dabei die Methode der kleinsten Fehlerquadrate zugrunde gelegt und für die Minimumsuche das auch im nichtlinearen Fall anwendbare Verfahren von Hooke and Jeeves ausgewählt.

Die Kapitel vier und fünf betreffen spezielle Kompartimentmodelle auf dem Gebiet des Metabolismus und zwar Kompartimentmodelle für den Stoffwechsel des Bilirubin (Kapitel vier) und Kompartimentmodelle des Kohlenhydratstoffwechsels (Kapitel fünf). In diesen beiden Kapiteln werden Simulationen durchgeführt. Es werden die dabei erhaltenen Ergebnisse in Diagrammform präsentiert und die Aussagekraft dieser Ergebnisse kritisch diskutiert. Die erwähnten Modelle des Bilirubinstoffwechsels (Kapitel vier) sind linear. In diesem Fall können die Differentialgleichungssysteme analytisch gelöst werden, es erwies sich aber als wesentlich zweckmäßiger bei der vorliegenden Arbeit, dafür numerische Verfahren anzuwenden. Die in Kapitel fünf behandelten Modelle sind hauptsächlich nichtlinear, die ebenfalls auf numerischen Weg gelöst werden. In diesem Fall wäre an eine analytische Lösung nicht zu denken.

Für alle Simulationen wurde ACSL (Advanced Continuous Simulation Language) zum Einsatz gebracht, wobei als numerisches Verfahren das in dieser Sprache verfügbare Verfahren von Runge-Kutta (zweiter und vierter Stufe) gewählt wurde.

1 Überblick über die Kompartimentmodelle

Ein **Kompartimentmodell** ist ein Modell, das aus einer endlichen Anzahl ideal durchmischter, also homogener Teilsystemen, den **Kompartimenten**, besteht. Ein Kompartiment stellt eine Ansammlung von Materie dar. Ein Austausch von Materie kann sowohl zwischen den Kompartimenten als auch zwischen den Kompartimenten und der Systemumgebung erfolgen. Die Stoffmenge oder Konzentration jedes Kompartiments wird durch eine Differentialgleichung erster Ordnung beschrieben.

Ein Kompartimentmodell heißt **offen**, wenn ein Materieaustausch mit der Systemumgebung erfolgt, ist dagegen kein Materieaustausch zwischen der Systemumgebung und den Kompartimenten gegeben, spricht man von einem **geschlossenen System**.

Es werden nun einige Beispiele für Kompartimentmodelle angeführt, um ihre Möglichkeiten zur Anwendung in der klinischen Praxis aufzuzeigen (noch ohne Angabe der Lösung¹).

Beispiel 1 (Drug Kinetics) In diesem Beispiel [2] werden Stoffwechselvorgänge nach einer oralen Einnahme eines Medikaments untersucht. Nach der Einnahme gelangt das Arzneimittel in den Gastrointestinalen Trakt (GI-Trakt), geht in den Kreislauf über und wird auf diese Weise verteilt. Dort wird es metabolisiert und schließlich eliminiert (siehe Abbildung 1). Im

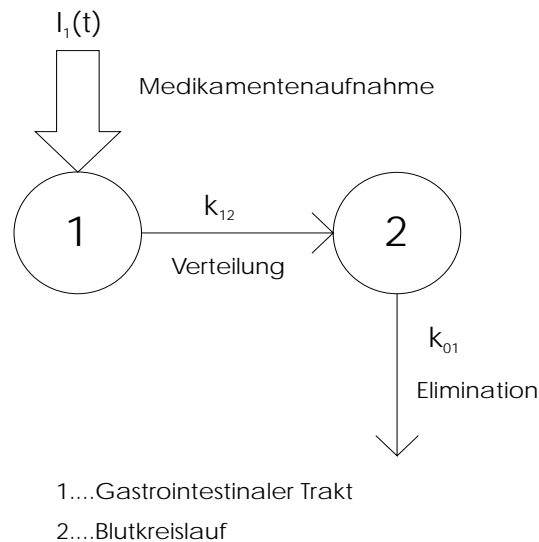


Abbildung 1: Beispiel Kompartimentmodell für Drug Kinetics

folgenden wird das Kompartimentmodell in Form eines Differentialgleichungssystems formuliert:

¹Die Lösungsmethoden werden in Kapitel zwei vorgestellt

- $x_1(t)$ bezeichne die Stoffmenge des Medikaments in Kompartiment 1 (Gastrointestinaler Trakt).
- $x_2(t)$ sei die Stoffmenge des Medikaments in Kompartiment 2 (Blutkreislauf).
- $I_1(t)$ stellt die Zufuhr rate des Medikaments dar.
- k_{21} ist der konstante Koeffizient, der die Verteilungsrate von Kompartiment 1 nach Kompartiment 2 angibt (GI-Trakt - Blutkreislauf).
- k_{02} ist der konstante Koeffizient für die Angabe der Eliminationsrate.

Mithilfe der Gleichung für die Massenerhaltung gelangt man zu folgendem Differentialgleichungssystem:

$$\frac{dx_1}{dt} = I_1 - \text{Verteilungsrate von 1 nach 2}$$

$$\frac{dx_2}{dt} = \text{Zufuhr rate} - \text{Eliminationsrate}$$

und damit:

$$\frac{dx_1}{dt} = I_1(t) - k_{21}x_1$$

$$\frac{dx_2}{dt} = k_{21}x_1 - k_{02}x_2$$

In Matrixschreibweise erhält man ($\dot{x}_1 := \frac{dx_1}{dt}$, $\dot{x}_2 := \frac{dx_2}{dt}$)

$$\begin{pmatrix} \dot{x}_1(t) \\ \dot{x}_2(t) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -k_{21} & 0 \\ k_{21} & -k_{02} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_1(t) \\ x_2(t) \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} I_1(t) \\ 0 \end{pmatrix}$$

Von besonderer klinischer Bedeutung ist die Variable x_2 , also die Stoffmenge des Medikaments im Blutkreislauf. Auf der Basis dieses Kompartimentmodelles lassen sich Simulationen durchführen, mit denen die Auswirkungen infolge der Änderungen von $I_1(t)$ (Dosierung der Einnahme des Medikaments), $x_1(0)$, $x_2(0)$ (Anfangswerte), k_{21} und k_{02} auf den Stoffmengenverlauf von x_2 dargestellt werden können. \diamond

Beispiel 2 (Modifiziertes TYGSTRUP-Modell über den Galaktosemetabolismus)

Dieses Beispiel (aus [4]) betrifft ein Modell mit zwei Kompartimenten (intravasculär und extravasculär) für den Metabolismus der Galaktose (siehe Abbildung 2). Mit V_I und V_E werden die Volumina und mit c_I , c_E die Konzentrationen bezeichnet. Der Materieaustausch zwischen den Kompartimenten erfolgt durch Diffusion, die durch die konstanten Koeffizienten k_{ei} und k_{ie} beschrieben wird. Die Aufnahme Φ der intravasculären Konzentration von Galaktose durch die Leber wird mit einer Michaelis-Menten-Dynamik modelliert:

$$\Phi = \frac{V_m c_I}{K_m + c_I}$$

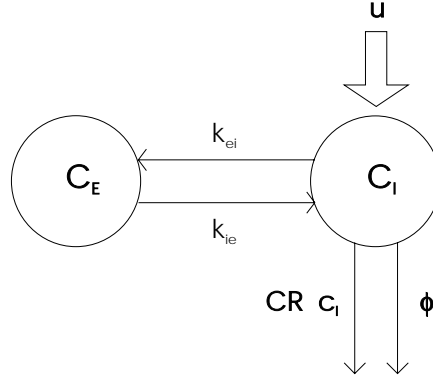


Abbildung 2: Beispiel Tygstrup-Modell vom Galaktosestoffwechsel

wobei V_m die maximale Geschwindigkeit der Enzymreaktion ist, durch die die Galaktose in den Leberzellen metabolisiert wird.

K_m ist derjenige Wert der Konzentration, bei dem $\Phi = \frac{1}{2}V_m$ gilt.

CR gibt die Rate der „Renal Clearance“ an und wird als konstant angenommen.

u ist eine Injektion von Galaktose.

Die mathematische Formulierung lautet:

$$\dot{c}_I = -\frac{1}{V_I} \left[\frac{V_m c_I}{K_m + c_I} + CR * c_I + d(c_I - c_E) - u \right]$$

$$\dot{c}_E = -\frac{d}{V_E} (c_E - c_I)$$

d ist der Diffusionskoeffizient, der so gewählt wird, daß $d = k_{ei}V_I = k_{ie}V_E$ gilt.

In Matrixschreibweise:

$$\begin{pmatrix} \dot{c}_I \\ \dot{c}_E \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -\frac{1}{V_I} \left(\frac{V_m}{K_m/c_I + 1} + CR + d \right) & \frac{1}{V_I} d \\ \frac{1}{V_E} d & -\frac{1}{V_E} d \end{pmatrix} \begin{pmatrix} c_I \\ c_E \end{pmatrix} + \frac{1}{V_I} \begin{pmatrix} u \\ 0 \end{pmatrix}$$

Es kann mit diesem Kompartimentmodell der Konzentrationsverlauf von der intravasculären Galaktose berechnet werden, der nach einer Galaktoseinjektion erfolgt. \diamond

Beispiel 3 (Zwei Kompartimente) Abbildung 3 zeigt eine graphische Darstellung eines Modells mit zwei Kompartimenten. Die Matrixschreibweise für ein Modell mit zwei Kompartimenten lautet: ($\dot{x}_i := \frac{dx_i}{dt}$, $i = 1, 2$)

$$\begin{pmatrix} \dot{x}_1 \\ \dot{x}_2 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} f_{11} & f_{12} \\ f_{21} & f_{22} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_1 \\ x_2 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} f_{10} \\ f_{20} \end{pmatrix}$$

wobei

$$f_{ii} := - \sum_{j=0, j \neq i}^2 f_{ji}$$

Also wird mit f_{ii} der Output definiert. Das System ist geschlossen, wenn $f_{0i} = 0, \forall i$. \diamond

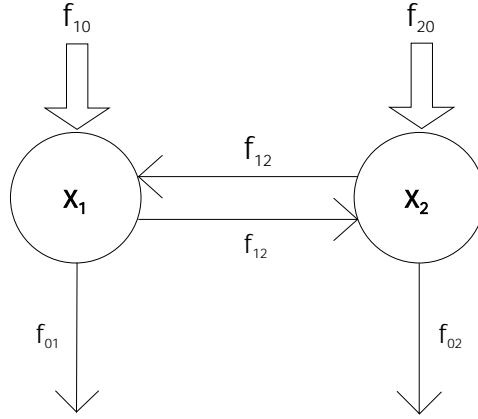


Abbildung 3: Modell mit zwei Kompartimenten

Im ersten Beispiel (Drug Kinetics) und im dritten Beispiel (Zwei- Kompartimentmodell) waren die Kompartimentmodelle lineare, zeitinvariante Kompartimentmodelle, hingegen wurden im zweiten Beispiel (Galaktose) nichtlineare Funktionen (Michaelis-Menten-Dynamik) verwendet.

Im folgenden wird nun eine allgemeine Formulierung eines Kompartimentmodells dargestellt. Es sei ein Modell mit n Kompartimenten aufgestellt. Wenn man nun die Dynamik des Materieaustausches des i -ten Kompartiments betrachtet, so kann diese Dynamik mithilfe der Gleichung der Massenerhaltung wiedergegeben werden. Somit gilt:

$$\frac{dx_i}{dt} = \text{Inputrate} - \text{Outputrate}$$

Mit $\vec{x} = [x_1, x_2, \dots, x_n]^T$ wird der „Massenvektor“ und mit $\vec{p} = [p_1, p_2, \dots, p_\nu]^T$ der Vektor der Parameter, die bekannt oder unbekannt sein können, notiert. f_{ij} ist der *Fractional-Transfer-Koeffizient* und gibt die Transferrate der Materie von Kompartiment j zu Kompartiment i an ($i \neq j$). f_{ij} ist eine nichtnegative Größe. Die Zeitvariable t durchläuft zum Beispiel ein endliches Intervall $[0, t_{end}]$. Die allgemeinste Form der Gleichungen eines Kompartimentmodells kann man nun folgendermaßen anschreiben:

$$\frac{dx_i}{dt} = f_{i0}(t) + \sum_{j=1, j \neq i}^n f_{ij}(\vec{x}(t), t, \vec{p})x_j(t) - \sum_{j=0, j \neq i}^n f_{ji}(\vec{x}(t), t, \vec{p})x_i(t) \quad (1)$$

Der Index 0 symbolisiert die Systemumgebung. Zur Lösung dieser Differentialgleichungen, sei es nun analytisch oder numerisch, müssen noch die Anfangsbedingungen für \vec{x} angegeben werden. Der Vektor der Anfangsbedingungen wird mit $\vec{x}_0 = \vec{x}(t_0, \vec{p})$ bezeichnet. Oft gibt man noch einen *Outputvektor* $\vec{y} = [y_1, y_2, \dots, y_m]^T$ an. \vec{y} kann zum Beispiel gemessene Werte oder Konzentrationen (statt Stoffmengen, also $y_i = x_i/V_i$) beinhalten und kann wiederum, im allgemeinen Fall, eine Funktion von \vec{x} und \vec{p} sein. Also

$$\vec{y} = g(\vec{x}(t, \vec{p}), \vec{p})$$

Mit diesem Outputvektor kann ein Kompartimentmodell in folgender Form angeschrieben werden:

$$\begin{bmatrix} \dot{\vec{x}}(t) &= & \mathbf{F}\vec{x}(t) &+ & \vec{u}(t) \\ \vec{y}(t) &= & g(\vec{x}(t), p) \end{bmatrix} \quad (2)$$

$$\mathbf{F} = (f_{ij})_{i=1, \dots, n}^{j=1, \dots, n}$$

$$\vec{u} = (f_{i0})_{i=1, \dots, n}$$

$$f_{ii} = - \sum_{j=0, j \neq i}^n f_{ji}$$

g ist ein funktionaler Zusammenhang zwischen $\vec{y}(t)$ und $\vec{x}(t)$

Man kann nun ausgehend vom allgemeinen Modell einige Spezialisierungen und Vereinfachungen vornehmen, indem die Transferkoeffizienten spezifiziert werden. Es werden hier zwei Unterscheidungen getroffen:

1. Die Koeffizienten der Transferrate sind Funktionen nur vom „Geberkompartiment“
2. f_{ij} können Funktionen mehrerer x_i sein, meistens jedoch Funktionen von „Geber“- und „Empfängerkompartiment“

ad 1. :

Der einfachste Fall ist die *lineare Form*, d.h., die f_{ij} sind Konstante k_{ij} . Gleichung (1) kann dann angeschrieben werden:

$$\frac{dx_i}{dt} = k_{i0} + \sum_{j=1, j \neq i}^n k_{ij}x_j - \sum_{j=0, j \neq i}^n k_{ji}x_i \quad (3)$$

Einen großen Raum in der Literatur über die Kompartimentmodelle nimmt auch dieser lineare, zeitinvariante Fall ein. Für viele Anwendungen in der Biomedizin und Physiologie reicht eine lineare Modellierung aus, um die Dynamik eines Systems zu beschreiben. Ein Beispiel, das später näher untersucht wird, ist der Metabolismus des Bilirubin, der durch ein Modell mit drei oder sechs Kompartimenten formuliert wird, je nachdem, ob nur das unkonjugierte Bilirubin untersucht wird, oder auch das konjugierte Bilirubin mit in die Modellierung einbezogen wird. Ebenfalls einen großen Anteil in der Fachliteratur nimmt die Auffindung einer analytischen Lösung von linearen, zeitinvarianten Kompartimentmodellen ein. Dieser Lösungsweg wird im nächsten Kapitel dargelegt.

Sei weiterhin der Koeffizient der Transferrate f_{ij} nur vom Geberkompartiment x_j abhängig, diesmal aber nicht linear. Ein häufiger nichtlinearer Fall stellt zum Beispiel die *Michaelis-Menten-Dynamik* dar. Hier ist

$$f_{ij}(t)x_j(t) = \frac{\alpha_{ij}}{\beta_{ij} + x_j(t)}x_j(t) \quad (4)$$

mit: α_{ij} ist eine Konstante der Dimension $(Zeit)^{-1}$ und β_{ij} eine Konstante mit der gleichen Einheit wie $x_j(t)$.

Eine Anwendung der Michaelis-Menten-Dynamik wurde schon im Galaktosebeispiel aufgezeigt, eine weitere Anwendung wird an einem Modell für den Glukosestoffwechsel (siehe Kapitel fünf, Modell von Cramp and Carson) erörtert.

ad 2. :

Hier wird die sigmoidartige Relation erwähnt, die in einem Modell mit Kontrollsystem eingesetzt werden kann. Sie lautet:

$$f_{ij} = f_{i,j_0} + \alpha_{ij} * \tanh[\beta_{ij}(x_j - x_{j_0})] \quad (5)$$

wobei

$$f_{i,j_0} = (f_{i,j_h} + f_{i,j_l})$$

$$\left. \begin{array}{l} f_{i,j_h} = f_h(x_a, x_b, \dots) \\ f_{i,j_l} = f_l(x_a, x_b, \dots) \end{array} \right\} x_a, x_b, \dots \text{ sind Kontrollvariable}$$

$$\alpha_{ij} = \frac{(f_{i,j_h} - f_{i,j_l})}{2}$$

$$\left. \frac{df_{ij}}{dx_j} \right|_{x_j = x_{j_0}} = \alpha_{ij} \beta_{ij}$$

f_{i,j_h} und f_{i,j_l} sind also Funktionen einer oder mehrerer Kontrollvariablen. Wenn f_{i,j_h} und f_{i,j_l} als Konstante gewählt werden, erhält man ein Kompartimentmodell, in dem die Transferraten nicht mehr Funktionen von mehreren Variablen sind. Eine Anwendung wird später anhand eines Modells über den Glukosestoffwechsel (Kapitel fünf, Modell von Cobelli et al.) behandelt, in dem neben der Glukose auch die *Kontroll- und Regelungshormone Insulin und Glukagon* Berücksichtigung finden.

Zum Abschluß dieses einleitenden Kapitels werden noch zwei spezielle Strukturen eines Kompartimentmodelles herausgegriffen, nämlich das **Mammillary System** und das **Catenary System**. Ein *Mammillary System* besteht aus einem zentralen Kompartiment oder *Mutterelement*, das von (n-1) peripheren Kompartimenten (*Tochterkompartimenten*) umgeben wird. Ein Austausch von Materie erfolgt nur zwischen dem Mutterkompartiment und den Tochterkompartimenten, jedoch ist kein Materiefluß zwischen den peripheren Kompartimenten gegeben. Eine Anwendung eines solchen Systems wird am Beispiel des Bilirubinstoffwechsels demonstriert. Außerdem wird im nächsten Kapitel die analytische Lösung eines Mammillary Systems mit drei Kompartimenten untersucht.

Bei einem *Catenary System* sind die Kompartimente in Form einer Kette angeordnet, ein Austausch von Materie erfolgt nur zwischen *benachbarten* Kompartimenten. Abbildung 4 zeigt ein Mammillary und ein Catenary System.

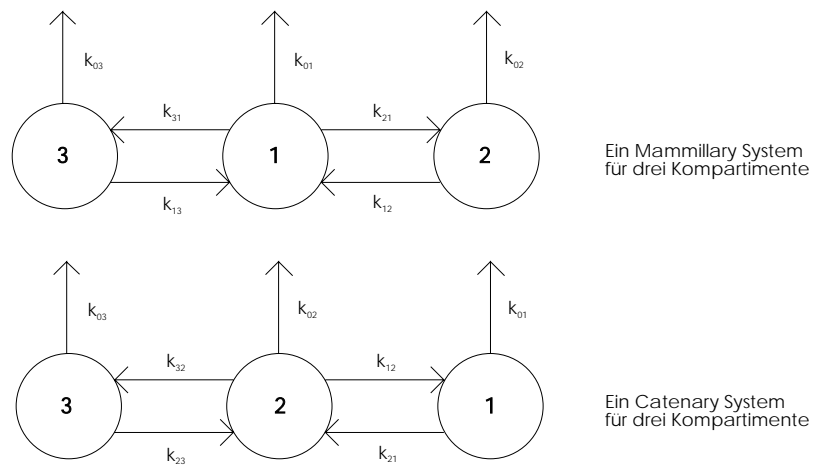


Abbildung 4: Mammillary und Catenary System

2 Lineare, zeitinvariante Kompartimentmodelle

In diesem Kapitel geht es um die linearen, zeitinvarianten Systeme von Kompartimenten. Für ein Modell mit p Kompartimenten, m Inputs sowie n Outputs wird folgende Notation eingeführt:

$$\begin{bmatrix} \dot{\vec{x}} = \mathbf{A}\vec{x} + \mathbf{B}\vec{u} \\ \vec{y} = \mathbf{C}\vec{x} \end{bmatrix} \quad (6)$$

$$\mathbf{A} = (a_{ij})_{i=1, \dots, p}^{j=1, \dots, p}, \quad (a_{ii} := - \sum_{j=0, i \neq j}^p a_{ji}), \quad \mathbf{B} = (b_{ij})_{i=1, \dots, p}^{j=1, \dots, m}, \quad \mathbf{C} = (c_{ij})_{i=1, \dots, n}^{j=1, \dots, p}.$$

$$\dot{\vec{x}} = [\dot{x}_1, \dot{x}_2, \dots, \dot{x}_p]^T, \quad \vec{x} = [x_1, x_2, \dots, x_p]^T, \quad \vec{u} = [u_1, u_2, \dots, u_p]^T, \quad \vec{y} = [y_1, y_2, \dots, y_p]^T.$$

Die a_{ij} , b_{ij} und c_{ij} sind Konstante.

Es wird von einer *Kompartimentmatrix* gesprochen, wenn \mathbf{A} folgende Eigenschaften hat:

- $a_{ii} \leq 0$
- $a_{ij} \geq 0$, ($i \neq j$)
- $\sum_{i=1}^p a_{ij} = -a_{oj}$

Außerdem gilt:

$$|a_{ii}| \geq \sum_{j=1, j \neq i}^p |a_{ji}|$$

Für ein solches System wird nun bei gegebenen \mathbf{A} , \mathbf{B} , \vec{u} , \mathbf{C} eine Lösung $x(t)$ gefunden.

2.1 Analytische Lösung

Der Beschreibung zur Gewinnung einer analytischen Lösung wird ein Abriss der Laplacetransformation vorangestellt. Mit der Laplacetransformation lassen sich nämlich die linearen, zeitinvarianten Kompartimentmodelle besonders vorteilhaft lösen. Die Ausführungen über die Partialbruchzerlegung, über die Matrixalgebra und über die Eigenwerttheorie sollen für den mathematisch nicht so gut vorgebildeten Leser die Verständlichkeit verbessern.

2.1.1 Mathematische Vorbereitungen

Abriss der Laplacetransformation Die *Laplacetransformation* kann vorteilhaft verwendet werden, um gewöhnliche, lineare Differentialgleichungen zu lösen. Bei Anfangswertproblemen, die bei Kompartimentmodellen gestellt sind, besteht der große Vorteil der Lösung der Differentialgleichung mithilfe der Laplacetransformation darin, daß man die gesuchte spezielle Lösung direkt erhält und nicht zuerst eine allgemeine Lösung den Anfangswerten anpassen muß. Abbildung 5 zeigt den schematischen Rechengang zur Lösung von gewöhnlichen Differentialgleichungen mittels Laplacetransformation. Bei der Lösung der Differentialgleichungssysteme

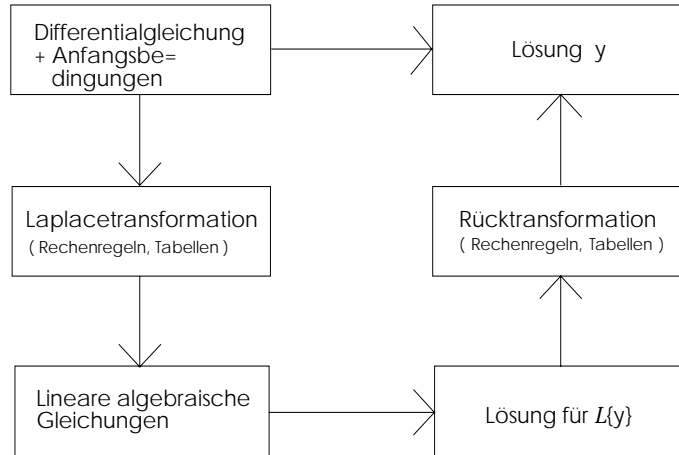


Abbildung 5: Schema zur Lösung von gewöhnlichen Differentialgleichungen mittels der \mathcal{L} -transformation [32].

von Kompartimentmodellen mithilfe der Laplacetransformation erhält man oft gebrochenrationale Funktionen. Diese Funktionen zerlegt man in ihre Partialbrüche (siehe Partialbruchzerlegung) und führt dann nach dem Additionssatz die Umkehrtransformation der Partialbrüche durch. Die Inverse-Laplace-Transformation dieser Partialbrüche entnimmt man Tabellen (siehe Anhang).

Definition 1 (Laplace-Transformation) Die Laplace-Transformation wird auf eine komplexwertige Funktion $f(t)$ angewendet, und die **Laplace-transformierte** $F(s) := \mathcal{L}[f(t)]$ ist für $t \geq 0$ (für $t < 0$ wird $f(t) = 0$ vereinbart) definiert durch (falls das folgende Integral konvergent ist):

$$\mathcal{L}[f(t)] := F(s) := \int_0^\infty f(t)e^{-st} dt \tag{7}$$

Die **Umkehrtransformation** (Rücktransformation, inverse \mathcal{L} -Transformation) ist eindeutig gegeben durch ($s = \sigma + i\omega$):

$$f(t) = \mathcal{L}^{-1}[F(s)] = \frac{1}{2\pi i} \oint_{\sigma - i\omega}^{\sigma + i\omega} F(s)e^{st} ds \tag{8}$$

Es gelten folgende Sätze (ohne Beweis) [32]:

Satz 1 (Additionssatz) a, b seien reell. Dann gilt:

$$\mathcal{L}[af_1(t) + bf_2(t)] = a\mathcal{L}[f_1(t)] + b\mathcal{L}[f_2(t)]$$

Satz 2 (Dämpfungssatz) Sei $\alpha > 0$

$$\mathcal{L}[e^{\alpha t} f(t)] = F(s + \alpha)$$

Satz 3 (Differentiationssatz)

$$\mathcal{L}[f^{(n)}(t)] = s^n F(s) - s^{n-1} f(+0) - \dots - s f^{(n-2)}(+0) - f^{(n-1)}(+0)$$

wobei $f^{(\nu)}(+0) = \lim_{t \rightarrow +0} \frac{d^\nu f(t)}{dt^\nu}$.

Also erhalten wir für die erste Ableitung:

$$\mathcal{L}\left[\frac{df(t)}{dt}\right] = sF(s) - f(+0)$$

Satz 4 (Faltungssatz)

$$\mathcal{L}\left[\int_0^t f_1(t-\tau)f_2(\tau)d\tau\right] = \mathcal{L}[f_1(t)]\mathcal{L}[f_2(t)]$$

das heißt, das Faltungsprodukt im Originalbereich entspricht dem gewöhnlichen Produkt im Bildbereich.

Satz 5 (Ähnlichkeitssatz) Sei $\alpha > 0$.

$$\mathcal{L}[f(\alpha t)] = \frac{1}{\alpha} F\left(\frac{s}{\alpha}\right)$$

Satz 6 (Verschiebungssatz)

$$\mathcal{L}[f(t-a)] = e^{-as} F(s) = e^{-as} \mathcal{L}[f(t)]$$

mit $f(t-a) = 0$ für $t < a$.

Satz 7 (Integrationsatz) σ sei eine komplexe Variable.

$$\mathcal{L}\left[\int_0^t f(\tau)d\tau\right] = \frac{1}{s} F(s)$$

$$\mathcal{L}\left[\frac{f(t)}{t}\right] = \int_s^\infty F(\sigma)d\sigma$$

Satz 8 (Multiplikationssatz)

$$\mathcal{L}[t^n f(t)] = (-1)^n F^{(n)}(s)$$

Satz 9 (Divisionssatz)

$$\mathcal{L}\left[\frac{1}{t} f(t)\right] = \int_0^\infty F(q)dq$$

Jetzt wird die Laplacetransformation einiger Funktionen berechnet, die in den Kompartimentmodellen dieser Arbeit zum Teil verwendet wurden.

Beispiel 4 Dieses Beispiel betrifft die Laplacetransformation der Funktion

$$f(t) = \begin{cases} 0 & \text{für } t < 0 \\ k_i & \text{für } t \geq 0 \end{cases}$$

wobei k_i eine Konstante ist.

Nach Definition ist:

$$F(s) = \int_0^{\infty} k_i e^{-st} dt$$

Der Integrationssatz liefert:

$$\frac{k_i}{s} e^{-st} \Big|_{t=0}^{\infty} = \frac{k_i}{s}$$

◇

Beispiel 5 In diesem Beispiel wird die Laplacetransformierte der folgenden Funktion berechnet:

$$f(t) = \begin{cases} 0 & \text{für } t < 0 \\ k_i e^{-k_i t} & \text{für } t \geq 0 \end{cases}$$

Mit der Lösung:

$$F(s) = k_i \int_0^{\infty} e^{-(s+k_i)t} dt = -\frac{k_i}{s+k_i} e^{-(s+k_i)t} \Big|_{t=0}^{\infty} = \frac{k_i}{s+k_i}$$

◇

Beispiel 6 (Diracsche-Delta-Funktion) Besondere Bedeutung in den Kompartimentmodellen besitzt die sogenannte Dirac- δ -Funktion, die eigentlich keine Funktion ist und daher oft als Diracmaß bezeichnet wird. Sie ist umschrieben mit

$$\delta(t) = \begin{cases} 0 & \text{für } t \neq 0 \\ \infty & \text{für } t = 0 \end{cases}$$

Außerdem gilt

$$\int_{-\infty}^{\infty} \delta(t) dt = 1$$

Mit dieser Diracschen- δ -Funktion kann man gut einen Impuls modellieren wie zum Beispiel eine Glukoseinjektion. Finden wir nun die Laplacetransformation für $f(t) = D\delta(t)$, D ist eine Konstante.

$$F(s) = \int_0^{\infty} D\delta(t)e^{-st} dt$$

Mit der Definition von $\delta(t)$ bekommen wir:

$$= D e^{-st} \Big|_{t=0} = D$$

◇

Beispiel 7 In [33] wird das folgende Anfangswertproblem gestellt:

$$\begin{cases} \dot{y}(t) + 2y(t) = f(t) \\ y(0) = 1 \end{cases}$$

wobei $f(t) = 2((t+1)e^{t^2} + (1+2t))$. Die Lösung dieser Differentialgleichung sieht folgendermaßen aus:

Laplace-Transformation:

$$sY(s) - 1 + 2Y(s) = \mathcal{L}[f(t)]$$

\implies :

$$Y(s) = \frac{1}{s+2} + \frac{\mathcal{L}[f(t)]}{s+2}$$

Tabellen, Faltungssatz:

$$y(t) = e^{-2t} + 2 \int_0^t e^{-2(t-\tau)} [(\tau+1)e^{\tau^2} + (1+2\tau)] d\tau$$

Auswertung des Integrals ergibt:

$$y(t) = e^{t^2} + 2t$$

◇

Beispiel 8 Dieses Beispiel betrifft eine Differentialgleichung zweiten Grades (aus [32]):

$$\begin{cases} \ddot{y}(t) + 5\dot{y}(t) + 4y(t) = t \\ y(0) = \dot{y}(0) = 0 \end{cases}$$

Der Differentiationssatz liefert:

$$s^2 \mathcal{L}[y(t)] - sy(0) - \dot{y}(0) + 5s \mathcal{L}[y(t)] - 5y(0) + 4 \mathcal{L}[y(t)] = \mathcal{L}[t]$$

nach Einsetzen der Anfangswerte:

$$s^2 \mathcal{L}[y(t)] + 5s \mathcal{L}[y(t)] + 4 \mathcal{L}[y(t)] = \mathcal{L}[t]$$

Tabelle:

$$\mathcal{L}[y(t)] = \mathcal{L}[t] \frac{1}{s^2 + 5s + 4} = \frac{1}{s^2} \frac{1}{s+1} \frac{1}{s+4}$$

Rücktransformation:

$$y(t) = \mathcal{L}^{-1} \left[\frac{1}{s^2(s+1)(s+4)} \right]$$

Umwandlung in eine Summe durch Partialbruchzerlegung:

$$\frac{1}{s^2(s+1)(s+4)} = \frac{A}{s^2} + \frac{B}{s} + \frac{C}{s+1} + \frac{D}{s+4}$$

$$\frac{1}{s^2(s+1)(s+4)} = \frac{A(s+1)(s+4) + Bs(s+1)(s+4)}{s^2(s+1)(s+4)} + \frac{Cs^2(s+4) + Ds^2(s+1)}{s^2(s+1)(s+4)}$$

Koeffizientenvergleich liefert:

$$A = \frac{1}{4}, \quad B = -\frac{5}{16}, \quad C = \frac{1}{3}, \quad D = -\frac{1}{48}$$

\Rightarrow :

$$y(t) = \frac{1}{4}\mathcal{L}^{-1}\left[\frac{1}{s^2}\right] - \frac{5}{16}\mathcal{L}^{-1}\left[\frac{1}{s}\right] + \frac{1}{3}\mathcal{L}^{-1}\left[\frac{1}{s+1}\right] - \frac{1}{48}\mathcal{L}^{-1}\left[\frac{1}{s+4}\right]$$

Tabelle liefert die Lösung:

$$y(t) = \frac{t}{4} - \frac{5}{16} + \frac{1}{3}e^{-t} - \frac{1}{48}e^{-4t}$$

◇

Beispiel 9 In diesem Beispiel (aus [32]) wird das folgende Anfangswertproblem aufgestellt:

$$\begin{cases} \dot{y}_1(t) + y_2(t) = e^t \\ \dot{y}_2(t) - y_1(t) = -e^t \\ y_1(0) = y_2(0) = 1 \end{cases}$$

Differentiationssatz, Tabelle:

$$sY_1(s) + Y_2(s) = \frac{1}{s-1} + 1 = \frac{s}{s-1}$$

$$sY_2(s) - Y_1(s) = -\frac{1}{s-1} + 1 = \frac{s-2}{s-1}$$

\Rightarrow :

$$Y_1(s) = \frac{s^2 - s + 2}{(s-1)(s^2+1)}$$

$$Y_2(s) = \frac{s}{s^2+1}$$

Umwandlung in eine Summe durch Partialbruchzerlegung:

$$\frac{s^2 - s + 2}{(s-1)(s^2+1)} = \frac{A}{s-1} + \frac{Bs+C}{s^2+1}$$

Koeffizientenvergleich:

$$A = 1, \quad B = 0, \quad C = -1$$

\implies :

$$Y_1(s) = \frac{1}{s-1} - \frac{1}{s^2+1}$$

Table ergibt:

$$\begin{aligned}y_1(t) &= e^t - \sin t \\y_2(t) &= \cos t\end{aligned}$$

◇

Eine Tabelle für die Laplacetransformation einiger wichtiger Funktionen wird im Anhang angegeben. Wie diese Methode zur Lösung von den Differentialgleichungen bei Kompartimentmodellen eingesetzt werden kann, wird im Abschnitt über die Ermittlung der analytischen Lösung bei Kompartimentmodellen erläutert.

Abriß der Partialbruchzerlegung In den Beispielen bei der Lösung von Differentialgleichungen mittels Laplacetransformation wurde schon die Partialbruchzerlegung benutzt, um gebrochen-rationale Funktionen in eine Summe ihrer Partialbrüche zu zerlegen, damit man dann aus jenen Brüchen die Inverse Laplacetransformierte aus Tabellen ablesen kann. In einer allgemeineren Form, als die Partialbruchzerlegung bisher in den Beispielen durchgeführt wurde, ist der Sachverhalt im folgenden Satz festgehalten.

Satz 10 (Partialbruchzerlegung) $f(x) := g(x)h^{-1}(x)$. Für $h(x)$ gelte die Zerlegung:

$$h(x) = \sum_{\mu=0}^m a_{\mu}x^{\mu} = \prod_{\rho=1}^r l_{\rho}(x)^{c_{\rho}} \prod_{\sigma=1}^s q_{\sigma}(x)^{d_{\sigma}}$$

wobei die $l_{\rho}(x)$, $q_{\sigma}(x)$ paarweise verschiedene lineare bzw. nullstellenfreie quadratische Funktionen sind.

Dann gibt es eine rationale Funktion $k(x)$ und reelle Zahlen $A_{\rho\kappa}$, $B_{\sigma\lambda}$, $C_{\sigma\lambda}$ mit $\rho \in \{1, \dots, r\}$, $\kappa \in \{1, \dots, c_{\rho}\}$, $\sigma \in \{1, \dots, s\}$, $\lambda \in \{1, \dots, d_{\sigma}\}$, sodaß gilt:

$$f(x) = k(x) + \sum_{\rho=1}^r \sum_{\kappa=1}^{c_{\rho}} \frac{A_{\rho\kappa}}{l_{\rho}(x)^{\kappa}} + \sum_{\sigma=1}^s \sum_{\lambda=1}^{d_{\sigma}} \frac{B_{\sigma\lambda} + C_{\sigma\lambda}x}{q_{\sigma}(x)^{\lambda}}$$

Zur Verdeutlichung dieses Satzes wird ein Beispiel angefügt, in dem nun auch quadratische Funktionen auftreten.

Beispiel 10 Aus [39]. $f(x) = g(x)h^{-1}(x) = (x+1)(x^4 - 2x^3 + 2x^2 - 2x + 1)^{-1}$

Für $h(x)$ gilt die Zerlegung:

$$h(x) = x^4 - 2x^3 + 2x^2 - 2x + 1 = (x^2 + 1)(x - 1)$$

Nach Satz:

$$\frac{x+1}{x^4 - 2x^3 + 2x^2 - 2x + 1} = \frac{B+Cx}{x^2+1} + \frac{A_1}{x-1} + \frac{A_2}{(x-1)^2}$$

Nun bleibt noch das Problem der Koeffizientenbestimmung. Durch den Koeffizientenvergleich erhält man:

$$x + 1 = (Cx + B)(x^2 - 1)^2 + A_1(x^2 + 1)(x - 1) + A_2(x^2 + 1)$$

Einsetzen von $x=1$ in die Gleichung:

$$1 + 1 = 0 + 0 + A_2(1 + 1) \Rightarrow A_2 = 1$$

$$x+1 = (Cx+B)(x-1)^2 + 0 + 0 \Rightarrow x+1 = (Cx+B)(x^2-2x+1) = 2C-2Bx \Rightarrow C = \frac{1}{2}, B = -\frac{1}{2}$$

Differenzieren an der Stelle $x = 1$:

$$\frac{d}{dx}(1) = 1 = 0 + A_1(1 + 1) + A_2 \cdot 2 \Rightarrow 2A_1 = 1 - 2 = -1 \Rightarrow A_1 = -\frac{1}{2}$$

Und somit erhält man die Partialbruchzerlegung von f :

$$f(x) = \frac{x + 1}{x^4 - 2x^3 + 2x^2 - 2x + 1} = \frac{x - 1}{2(x^2 + 1)} - \frac{1}{2(x - 1)} + \frac{1}{(x - 1)^2}$$

◇

Die Partialbruchzerlegung findet auch Anwendung in der Integration von rationalen Funktionen.

Abriß der Matrixalgebra und Eigenwerttheorie Als letztes mathematisches Werkzeug wird die Matrixalgebra und die Eigenwerte einer Matrix betrachtet. Bei der analytischen Lösung für die Differentialgleichungen der Kompartimentmodelle steht man vor allem vor dem Problem, die Matrix $(s\mathbf{I} - \mathbf{A})$ zu invertieren. Diese Aufgabe kann man durch eine Formel mit der adjungierten Matrix lösen, für die der Begriff der Determinante eingeführt wird. Im Besonderen wird auch eine Verbindung zu den Eigenwerten einer Matrix hergestellt.

Die **Determinante** ist eine multilineare Funktion und ordnet eindeutig jeder quadratischen Matrix eine Zahl zu. Die Determinante einer Matrix A ($\det(A)$) wird nun rekursiv definiert. Für eine 2×2 Matrix gilt

$$\det(A) = \det \begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} \\ a_{21} & a_{22} \end{pmatrix} = a_{11}a_{22} - a_{12}a_{21}$$

Weiters führt man eine *Streichungsmatrix* $A^{(k,l)}$ ein, die durch Weglassen der k -ten Zeile und l -ten Spalte entsteht. Dann definiert man für eine $n \times n$ Matrix A

$$\det(A) = \sum_{k \text{ oder } l} (-1)^{k+l} a_{kl} \det(A^{(k,l)})$$

Damit eine Formel für A^{-1} angegeben werden kann, muß noch der Begriff der adjungierten Matrix eingeführt werden. Die **adjungierte Matrix** $\text{adj}(A)$ ist definiert durch

$$\text{adj}(A)_{k,l} := (-1)^{k+l} \det(A^{(l,k)})$$

wobei $A^{(l,k)}$ wieder die Streichungsmatrix ist, diesmal allerdings werden die Zeilen und Spalten vertauscht. Mit dieser Definition gilt $A \operatorname{adj}(A) = \operatorname{adj}(A) A = \det(A) I_n$ und somit erhält man

$$A^{-1} = \frac{1}{\det(A)} \operatorname{adj}(A)$$

Für eine 2x2 Matrix folgt

$$A^{-1} = \frac{1}{a_{11}a_{22} - a_{12}a_{21}} \begin{pmatrix} a_{22} & -a_{12} \\ -a_{21} & a_{11} \end{pmatrix}$$

Als Folgerung kann die *Cramersche Regel* angeschrieben werden, die eine Aussage über die Lösung eines linearen Gleichungssystem gibt. Mit dieser Cramerschen Regel kann man oft schneller und leichter eine Lösung finden, als daß man die Matrix $(s\mathbf{I} - \mathbf{A})^{-1}$ berechnen muß, besonders wenn der Vektor $\mathbf{BU}(s)$ (siehe später) dünn besetzt ist.

Satz 11 (Cramersche Regel) Sei A eine $n \times n$ Matrix und $\det(A) \neq 0$, so besitzt das System $Ax = b$ genau eine Lösung, und zwar $x = A^{-1}b$, und x_k läßt sich berechnen durch

$$x_k = \frac{1}{\det(A)} \det \begin{pmatrix} a_{11} & \cdots & a_{1,k-1} & b_1 & a_{1,k+1} & \cdots & a_{1n} \\ \vdots & & \vdots & \vdots & \vdots & & \vdots \\ a_{n1} & \cdots & a_{n,k-1} & b_n & a_{n,k+1} & \cdots & a_{nn} \end{pmatrix}$$

Zur Veranschaulichung wird folgendes Beispiel angeführt:

Beispiel 11 [34] Zu lösen sei das Gleichungssystem

$$\begin{aligned} 5x_1 + 7x_2 + 15x_3 &= 6 \\ x_1 + 2x_2 + 4x_3 &= 4 \\ 2x_1 + 3x_2 + 7x_3 &= 5 \end{aligned} \quad \text{oder} \quad \begin{pmatrix} 5 & 7 & 15 \\ 1 & 2 & 4 \\ 2 & 3 & 7 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_1 \\ x_2 \\ x_3 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 6 \\ 4 \\ 5 \end{pmatrix}$$

Die Determinanten von A ist $\det(A) = 2$. Und somit erhält man nach der Cramerschen Regel:

$$x_1 = \frac{1}{2} \det \begin{pmatrix} 6 & 7 & 15 \\ 4 & 2 & 4 \\ 5 & 3 & 7 \end{pmatrix} = -7 \quad x_2 = \frac{1}{2} \det \begin{pmatrix} 5 & 6 & 15 \\ 1 & 4 & 4 \\ 2 & 5 & 7 \end{pmatrix} = \frac{1}{2}$$

$$x_3 = \frac{1}{2} \det \begin{pmatrix} 5 & 7 & 6 \\ 1 & 2 & 4 \\ 2 & 3 & 5 \end{pmatrix} = \frac{5}{2}$$

◇

Wie man später sehen wird, muß man bei der Lösung der Gleichungen der Kompartimentmodelle die Matrix $(s\mathbf{I} - \mathbf{A})$ invertieren. Wegen dieser speziellen Gestalt kann man die Inverse auch mithilfe der Eigenwerte einer Matrix berechnen. Die **Eigenwerte** λ_i einer $n \times n$ Matrix A sind die n -ten Wurzeln des **charakteristischen Polynoms** $\chi(z) = \det(z\mathbf{I} - \mathbf{A})$. Die Menge der Eigenwerte heißt **Spektrum** und wird mit $\lambda(A)$ angeschrieben. Ist $\lambda(A) = \{\lambda_1, \dots, \lambda_n\}$, dann

folgt daraus $\det(A) = \prod \lambda_i = \lambda_1 \lambda_2 \dots \lambda_n$, das heißt, die Determinante einer Matrix ist gleich dem Produkt ihrer Eigenwerte. Ergo gilt mit der Tatsache, daß $\det(A - B) = \det(A) - \det(B)$ und $\det(I) = 1$

$$(s\mathbf{I} - \mathbf{A})^{-1} = \frac{1}{(s - \lambda_1) \dots (s - \lambda_n)} \text{adj}(s\mathbf{I} - \mathbf{A})$$

wobei die λ_i die Eigenwerte von A sind. Diese Formel wird dann auch bei den späteren Beispielen angewendet.

2.1.2 Ermittlung der analytischen Lösung bei Kompartimentmodellen

Mit diesen mathematischen Vorbereitungen kann eine analytische Lösung für die Gleichungen berechnet werden, die bei linearen, zeitinvarianten Kompartimentmodellen aufgestellt werden. Bei diesen Kompartimentmodellen kann man sich auf gewöhnliche, lineare Differentialgleichungen erster Ordnung beschränken. Außerdem sind die Anfangswerte gegeben, sodaß die Methode der Laplacetransformation angewendet werden kann.

Zunächst wird ein *single-input, single-output (SISO) System* betrachtet, wie es in Abbildung 6 gezeigt ist. Der Zusammenhang zwischen Input $u(t)$ und Output $x(t)$ wird durch das *Konvo-*

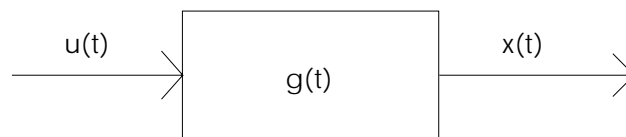


Abbildung 6: SISO System

lutionsintegral

$$x(t) = \int_0^t g(t - \tau)u(\tau)d\tau \tag{9}$$

beschrieben. Oft wird $g(t)$ als *Gewichtsfunktion* bezeichnet, sie gibt also die Beziehung zwischen vergangenen Inputwerten und den aktuellen Outputwerten wieder. Aufgrund des Faltungssatzes der Laplacetransformation kann man Gleichung (9) auch in folgender Form anschreiben:

$$X(s) = G(s)U(s) \tag{10}$$

wobei $X(s), G(s), U(s)$ die jeweiligen Laplacetransformierten von $x(t), g(t), u(t)$ sind. $G(S)$ heißt auch die (*Laplace*) *Transfer- Funktion*, und es gilt:

$$G(s) = \frac{U(s)}{X(s)}$$

Kehren wir nun zum System vom Anfang des Kapitels über lineare, zeitinvariante Kompartimentmodelle zurück. Man hat also wieder:

$$\begin{bmatrix} \vec{x} &= & \mathbf{A}\vec{x} &+ & \mathbf{B}\vec{u} \\ \vec{y} &= & \mathbf{C}\vec{x} && \end{bmatrix}$$

Führt man nun die Laplacetransformation durch, so erhält man:

$$\begin{aligned} s\mathbf{X}(s) - x(0) &= \mathbf{A}\mathbf{X}(s) + \mathbf{B}\mathbf{U}(s) \\ \mathbf{Y}(s) &= \mathbf{C}\mathbf{X}(s) \end{aligned}$$

Der Einfachheit halber wird $x(0) = 0$ angenommen. Man bekommt dadurch:

$$(s\mathbf{I} - \mathbf{A})\mathbf{X}(s) = \mathbf{B}\mathbf{U}(s)$$

und folglich:

$$\mathbf{X}(s) = (s\mathbf{I} - \mathbf{A})^{-1}\mathbf{B}\mathbf{U}(s) \tag{11}$$

Und so für $\mathbf{Y}(s)$:

$$\mathbf{Y}(s) = \mathbf{C}(s\mathbf{I} - \mathbf{A})^{-1}\mathbf{B}\mathbf{U}(s) \tag{12}$$

Das Ergebnis $y(t)$ kann man dann durch die Inverse Laplacetransformation berechnen:

$$y(t) = \mathcal{L}^{-1}\mathbf{Y}(s) = \mathcal{L}^{-1}[\mathbf{G}(s)\mathbf{U}(s)]$$

Die *Transfer-Funktion-Matrix* ist durch die Formel

$$\mathbf{G}(s) = \mathbf{C}(s\mathbf{I} - \mathbf{A})^{-1}\mathbf{B}$$

gegeben.

Betrachten wir noch die Lösung von $\vec{x} = \mathbf{A}\vec{x} + \mathbf{B}\vec{u}$. Sie ist gegeben durch

$$\vec{x}(t) = e^{\mathbf{A}t}\vec{x}(0) + \int_0^t e^{\mathbf{A}(t-\tau)}\mathbf{B}\vec{u}(\tau)d\tau \tag{13}$$

Die Matrix $e^{\mathbf{A}t}$ heißt *Transition Matrix*. Wir wollen nun einen Zusammenhang zwischen (11) und der Transition Matrix finden. Mittels Laplacetransformation erhält man:

$$s\mathbf{X}(s) - \vec{x}(0) = \mathbf{A}\mathbf{X}(s) + \mathbf{B}\mathbf{U}(s)$$

und folglich ergibt sich:

$$\mathbf{X}(s) = (s\mathbf{I} - \mathbf{A})^{-1}\vec{x}(0) + (s\mathbf{I} - \mathbf{A})^{-1}\mathbf{B}\mathbf{U}(s)$$

Durch Inverse Laplacetransformation bekommt man:

$$\vec{x}(t) = \mathcal{L}^{-1}[(s\mathbf{I} - \mathbf{A})^{-1}\vec{x}(0)] + \mathcal{L}^{-1}[(s\mathbf{I} - \mathbf{A})^{-1}\mathbf{B}\mathbf{U}(s)] \tag{14}$$

Vergleicht man jetzt (13) mit (14) und wendet den Faltungssatz an, so sieht man die Beziehung:

$$e^{\mathbf{A}t} = \mathcal{L}^{-1}[(s\mathbf{I} - \mathbf{A})^{-1}]$$

Bei Kompartimentmodellen ist die Transition Matrix $e^{\mathbf{A}t}$ stets positiv.

2.1.3 Beispiele und Spezialfälle

Systeme mit einem Kompartiment Zunächst wird der einfachste Fall eines Kompartimentmodells analysiert, nämlich ein System mit nur einem Kompartiment. In vielen physiologischen Modellen werden Teilsysteme durch ein Kompartiment beschrieben, wie beispielsweise das Glukagon in einem Glukosestoffwechselmodell. Abbildung 7 zeigt ein Ein-Kompartimentmodell. Die Algebra-Differentialgleichungen für dieses System lauten:

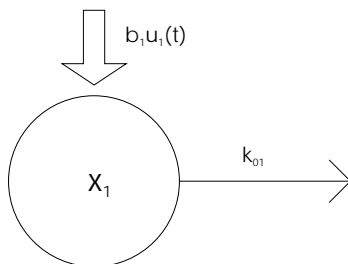


Abbildung 7: Ein-Kompartimentmodell

$$\begin{aligned}\dot{x}_1(t) &= -k_{01}x_1(t) + b_1u_1(t) \\ y_1(t) &= c_1x_1(t)\end{aligned}$$

Aus (11) bekommt man die Lösung:

$$\begin{aligned}X_1(s) &= \frac{b_1U_1(s)}{s + k_{01}} \\ Y_1(s) &= \frac{c_1b_1U_1(s)}{s + k_{01}}\end{aligned}$$

und für die Transfer Funktion ergibt sich die Formel:

$$G(s) = \frac{Y_1(s)}{U_1(s)} = \frac{c_1b_1}{s + k_{01}}$$

Wir führen nun drei gedankliche Experimente durch, denn wir betrachten dieses System bei verschiedenen „Störungen“ $u_1(t)$, nämlich bei einem Impuls, einer Infusion mit konstanter Zufuhr rate und bei einer Impulsfolge.

Impuls Der Impuls wird durch die Diracsche Deltafunktion modelliert. Die Laplace-transformierte dieser Funktion wurde schon im Abschnitt über die Laplacetransformation berechnet. Es werde nun dem System ein „Störimpuls“ der „Stärke“ D_1 versetzt. Somit ist $u_1(t) = D_1\delta(t)$. Die Laplacetransformierte von $u_1(t)$ ist D_1 . Daraus folgt

$$X_1(s) = \frac{b_1D_1}{s + k_{01}}$$

Unter der Annahme $x_1(0) = 0$ und mittels der Inversen Laplacetransformation erhält man die Lösung:

$$y_1(t) = c_1 b_1 D_1 e^{-k_{01} t}$$

Das ergibt einen monoton fallenden Graphen mit dem Maximum $c_1 b_1 D_1$ bei $t = 0$.

Infusion mit konstanter Zufuhrtrate Anstatt eines Impulses geben wir jetzt eine Infusion mit Infusionsrate k als Input zum System, das heißt $u_1(t) = k$. Dann ist $U_1(s) = \frac{k}{s}$ und folglich mittels Partialbruchzerlegung

$$Y_1(s) = \frac{c_1 b_1 k}{s(s + k_{01})} = \frac{c_1 b_1 k}{k_{01}} \left(\frac{1}{s} - \frac{1}{s + k_{01}} \right)$$

Somit ist durch die Inverse Laplacetransformation:

$$y_1(t) = \frac{c_1 b_1 k}{k_{01}} (1 - e^{-k_{01} t})$$

Der Graph von $y_1(t)$ ist monoton steigend und konvergiert gegen $\frac{c_1 b_1 k}{k_{01}}$. Bei $t = 0$ gilt $y_1(0) = 0$. Wenn die Infusion zu einem Zeitpunkt T unterbrochen wird oder vollständig beendet ist, ist $y_1(t) = y_1(T) e^{-k_{01}(t-T)}$, $t \geq T$, womit wieder die Situation des Impulsinputs erreicht wäre, man hat also dann eine fallende Kurve.

Impulsfolge T_0 sei das konstante Zeitintervall zwischen den Impulsen der Stärke D_1 , b_1 sei 1 und $x(0) = 0$. Somit ist $x_1(t) = D_1 e^{-k_{01} t}$ für $0 \leq t < T_0$. Das Maximum im Intervall $[0, T_0)$ ist D_1 und das Minimum ist $D_1 e^{-k_{01} T_0}$.

Nach dem zweiten Impuls ergibt sich: $x_1(t) = D_1 e^{-k_{01} t} + D_1 e^{-k_{01}(t-T_0)}$ für $T_0 \leq t < 2T_0$. Dieses Intervall $[T_0, 2T_0)$ besitzt das Maximum $D_1(1 + e^{-k_{01} T_0})$ so wie das Minimum $D_1 e^{-k_{01} T_0} (1 + e^{-k_{01} T_0})$.

Für das Intervall zwischen dem n -ten und $(n+1)$ -ten Input erhält man

$$x_{1max} = D_1 \frac{1 - e^{-n k_{01} T_0}}{1 - e^{-k_{01} T_0}}$$

$$x_{1min} = e^{-k_{01} T_0} x_{1max}$$

Bei einer großen Anzahl von Impulsen bekommt man das Maximum und das Minimum durch die Limites von x_{1max} und x_{1min} . Also

$$\lim_{n \rightarrow \infty} x_{1max} = \frac{D_1}{1 - e^{-k_{01} T_0}}$$

$$\lim_{n \rightarrow \infty} x_{1min} = \frac{D_1 e^{-k_{01} T_0}}{1 - e^{-k_{01} T_0}}$$

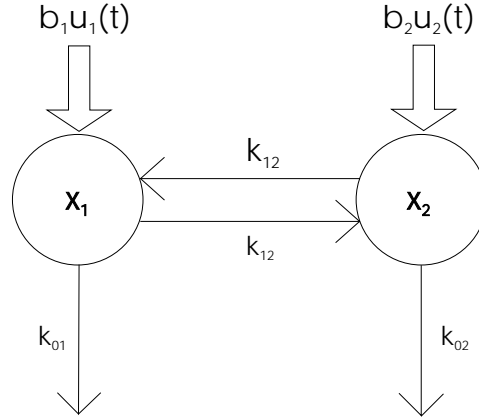


Abbildung 8: Zwei-Kompartimentmodell

Systeme mit zwei Kompartimenten Hier wird ein Modell mit zwei Kompartimenten betrachtet, wie es in Abbildung 8 gezeigt ist. Für dieses System hat \mathbf{A} folgende Gestalt:

$$\mathbf{A} = \begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} \\ a_{21} & a_{22} \end{pmatrix}$$

mit $a_{11} = -(k_{01} + k_{21})$, $a_{12} = k_{12}$, $a_{21} = k_{21}$ und $a_{22} = -(k_{02} + k_{12})$. Weiters ist

$$\mathbf{B}\mathbf{U}(s) = [b_1U_1(s), b_2U_2(s)]^T$$

und $y_1(t) = c_1x_1(t)$, $y_2(t) = c_2x_2(t)$. Aus \mathbf{A} erhält man (mithilfe der Theorie über Matrizen und Eigenwerte)

$$(s\mathbf{I} - \mathbf{A})^{-1} = \frac{1}{(s - \lambda_1)(s - \lambda_2)} \begin{pmatrix} s - a_{22} & a_{12} \\ a_{21} & s - a_{11} \end{pmatrix}$$

wobei λ_1 und λ_2 die Eigenwerte von \mathbf{A} sind. Die Transfer Funktion Matrix ist somit:

$$\mathbf{G} = \begin{pmatrix} G_{11}(s) & G_{12}(s) \\ G_{21}(s) & G_{22}(s) \end{pmatrix} = \frac{1}{(s - \lambda_1)(s - \lambda_2)} \begin{pmatrix} c_1b_1(s - a_{22}) & c_1b_2a_{12} \\ c_2b_1a_{21} & c_2b_2(s - a_{11}) \end{pmatrix}$$

Die Lösung $y(t)$ ist gegeben durch:

$$y(t) = \mathcal{L}^{-1}[\mathbf{G}(s)\mathbf{U}(s)]$$

Geben wir nun einen Impuls in Kompartiment eins und lassen das zweite Kompartiment störungsfrei, das heißt $u(t) = [D_1\delta(t), 0]^T$. Dann ist $\mathbf{U}(s) = [D_1, 0]^T$ und folglich gilt:

$$\mathbf{Y}(s) = \mathbf{G}(s)\mathbf{U}(s) = \frac{1}{(s - \lambda_1)(s - \lambda_2)} \begin{pmatrix} c_1b_1(s - a_{22})D_1 \\ c_2b_1a_{21}D_1 \end{pmatrix}$$

Um die Inverse Laplacetransformierte zu bilden, muß noch die Partialbruchzerlegung von $\mathbf{Y}(s)$ durchgeführt werden. Daher ist

$$\mathbf{Y}(s) = \begin{pmatrix} \left(\frac{\lambda_2 - a_{12}}{\lambda_1 - \lambda_2} \frac{1}{s - \lambda_1} + \frac{\lambda_2 - a_{22}}{\lambda_2 - \lambda_1} \frac{1}{s - \lambda_2} \right) \\ \frac{c_2 b_1 a_{21} D_1}{\lambda_1 - \lambda_2} \left(\frac{1}{s - \lambda_1} - \frac{1}{s - \lambda_2} \right) \end{pmatrix}$$

Schließlich und endlich kann man die Lösung aus Tabellen von Inversen Laplacetransformierten ablesen:

$$y_1(t) = c_1 b_1 D_1 \left(\frac{\lambda_1 - a_{22}}{\lambda_1 - \lambda_2} e^{\lambda_1 t} + \frac{\lambda_2 - a_{22}}{\lambda_2 - \lambda_1} e^{\lambda_2 t} \right)$$

$$y_2(t) = \frac{c_2 b_1 a_{21} D_1}{\lambda_1 - \lambda_2} (e^{\lambda_1 t} - e^{\lambda_2 t})$$

Systeme mit drei Kompartimenten In diesem Abschnitt wird ein Spezialfall für ein Modell mit drei Kompartimenten herausgegriffen, nämlich das Mammillarysystem. Es wird ein Impuls nur am Zentralkompartiment angenommen und läßt auch nur an jenem Kompartiment eine Abgabe an die Systemumgebung zu. In Abbildung 9 wird eine graphische Darstellung für dieses System gegeben. Nun wird ein konkretes Beispiel [1] durchgerechnet. Hier ist $k_{21} =$

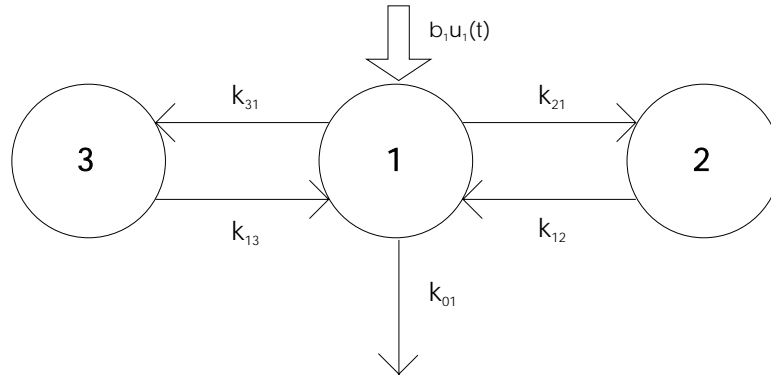


Abbildung 9: Ein Mammillarysystem mit drei Kompartimenten

1.709, $k_{12} = 2.065$, $k_{31} = 1.255$, $k_{13} = 0.325$, $k_{01} = 0.746$ und $b_1 u_1(t) = \delta(t)$. Daher erhält man folgende Gleichungen:

$$\mathbf{BU}(s) = [b_1 U_1(s), 0, 0]^T \tag{15}$$

$$(s\mathbf{I} - \mathbf{A})^{-1}$$

$$= \frac{1}{\Delta s} \begin{pmatrix} (s + k_{12})(s + k_{13}) & k_{12}(s + k_{13}) & k_{13}(s + k_{12}) \\ k_{21}(s + k_{13}) & (s - a_{11})(s + k_{13}) - k_{13}k_{31} & k_{21}k_{13} \\ k_{31}(s + k_{12}) & k_{12}k_{31} & (s - a_{11})(s + k_{12}) - k_{12}k_{21} \end{pmatrix}$$

Wobei $\Delta s = (s - \lambda_1)(s - \lambda_2)(s - \lambda_3)$ gilt.

Aus dem Kapitel über Matrixalgebra und Eigenwerte bekommt man die Eigenwerte des Systems, und zwar $\lambda_1 = -5$, $\lambda_2 = -1$ und $\lambda_3 = -0.1$. Weiters nehmen wir $y_1(t) = x_1(t)$ an. $\mathbf{X}(s)$ ist dann wegen den Gleichungen (11) und (15) die erste Spalte von $(s\mathbf{I} - \mathbf{A})^{-1}$, das ist

$$\mathbf{X}(s) = \frac{1}{(s - \lambda_1)(s - \lambda_2)(s - \lambda_3)} \begin{pmatrix} (s + 2.065)(s + 0.325) \\ 1.709(s + 0.325) \\ 1.255(s + 2.065) \end{pmatrix}$$

Jetzt wird noch die Partialbruchzerlegung bestimmt. Es ist:

$$X_1(s) = \frac{0.7}{s + 5} + \frac{0.2}{s + 1} + \frac{0.1}{s + 0.1}$$

und folglich

$$x_1(t) = 0.7e^{-5t} + 0.2e^{-t} + 0.1e^{-0.1t}$$

Mit dem analogen Rechenvorgang erhält man noch

$$x_2(t) = -0.408e^{-5t} + 0.32e^{-t} + 0.088e^{-0.1t}$$

und

$$x_3(t) = -0.188e^{-5t} - 0.371e^{-t} + 0.559e^{-0.1t}$$

2.2 Numerische Lösung

Im vorigen Abschnitt wurden die Differentialgleichungen oder Systeme von Differentialgleichungen auf analytischem Wege gelöst. Relativ leicht lassen sich die linearen, zeitinvarianten Kompartimentmodelle lösen. In diesem Fall hat man ja die vorteilhafte Methode der Laplacetransformation zur Verfügung. Allerdings wächst der Aufwand bei einer größer werdenden Anzahl an Kompartimenten zunehmend, und es ist an eine Lösung auf numerischem Wege zu denken. Aber auch schon für Systeme mit wenigeren Kompartimenten kann es zweckmäßig sein, numerische Verfahren einzusetzen. Für die im Metabolismus auch auftretenden nicht linearen Kompartimentmodelle (zum Beispiel Enzymreaktionen) lassen sich analytische Lösungen nur schwer oder überhaupt nicht finden. In jenen Fällen wendet man numerische Methoden an, um damit die in dieser Arbeit interessierenden metabolischen Vorgänge zu simulieren. Hier werden wir uns auf die Methode von *Runge Kutta* beschränken, die wir auch ausschließlich in unseren Simulationsprogrammen zum Einsatz brachten.

Allgemeine Bemerkungen zu numerischen Verfahren Es wird das folgende Anfangswertproblem betrachtet:

$$\begin{aligned} \dot{x} &= f(t, x) \\ x(t_0) &= x_0 \end{aligned}$$

Wird nun eine Schrittweite $h \neq 0$ gewählt, so erhält man eine erste Näherung für das Problem mit

$$x(t+h) \approx x(t) + hf(t, x(t))$$

da $f(t, x(t))$ gerade die Steigung $\dot{x}(t)$ der analytischen Lösung $x(t)$ ist und daher mit $\frac{1}{h}[x(t+h) - x(t)]$ approximiert werden kann. Nach jener Wahl von h bekommt man folglich für die äquidistanten Stellen $t_i = t_0 + h$ Näherungswerte \tilde{x}_i für die Werte $x_i = x(t_i)$ der analytischen Lösung $x(t)$, wir schreiben (für $i = 0, 1, 2, \dots$)

$$\begin{aligned}\tilde{x}_0 &= x_0, \quad t_{i+1} = t_i + h \\ \tilde{x}_{i+1} &= \tilde{x}_i + hf(t_i, \tilde{x}_i)\end{aligned}$$

Diese Methode wird auch *Polygonzug Verfahren von Euler* genannt. Sie ist jedoch in den meisten Fällen nicht sehr effizient. Allgemeine Verfahren erhält man durch eine Ansatzfunktion $\phi(t, x, h, f)$, die in obige Formel eingesetzt wird, also

$$\tilde{x}_{i+1} = \tilde{x}_i + h\phi(t_i, \tilde{x}_i, h, f)$$

Zum Beispiel ist beim Polygonzug Verfahren von Euler diese Ansatzfunktion unabhängig von h und $\phi(t, x, f) = f(t, x)$.

Runge-Kutta Verfahren Runge Kutta Verfahren basieren auf Berechnungen der Ableitungen an verschiedenen Stellen des Integrationsintervalls. Man unterscheidet zwischen den Algorithmen zweiter und vierter Stufe, je nachdem wie viele Auswertungen in jedem Iterationsschritt vorgenommen werden.

Beim **Runge Kutta Verfahren zweiter Stufe** setzt man ϕ folgendermaßen:

$$\phi(t_i, \tilde{x}_i, h) = \frac{1}{3}(k_1 + 2k_2), \quad \text{mit}$$

$$k_1 = f(t_i, \tilde{x}_i)$$

$$k_2 = f\left(t_i + \frac{2h}{3}, \tilde{x}_i + \frac{2hk_1}{3}\right)$$

Man nimmt also eine Ableitungsauswertung am Beginn und eine andere bei $2/3$ des Intervalls vor.

Beim **Runge Kutta Verfahren vierter Stufe**, welches ein genaueres Verfahren ist, wird die Ableitung einmal am Beginn, zweimal im Mittelpunkt und einmal am Endpunkt des Intervalls $[t_i, t_{i+1}]$ ausgewertet (cf. Abbildung 10). ϕ definieren wir als $\phi(t_i, \tilde{x}_i, h) = \frac{1}{6}(k_1 + 2k_2 + 2k_3 + k_4)$. Somit wird dieses Verfahren folgendermaßen angeschrieben:

$$\tilde{x}_{i+1} = \tilde{x}_i + \frac{h}{6}(k_1 + 2k_2 + 2k_3 + k_4), \quad \text{mit}$$

$$k_1 = f(t_i, \tilde{x}_i)$$

$$k_2 = f\left(t_i + \frac{h}{2}, \tilde{x}_i + \frac{hk_1}{2}\right)$$

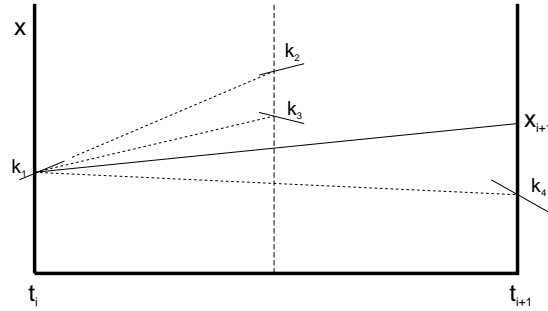


Abbildung 10: Runge Kutta Verfahren vierter Stufe.

$$k_3 = f\left(t_i + \frac{h}{2}, \tilde{x}_i + \frac{hk_2}{2}\right)$$

$$k_4 = f\left(t_i + h, \tilde{x}_i + hk_3\right)$$

Beim Runge Kutta Verfahren zweiter Stufe benötigt man daher eine kleinere Schrittweite als beim Verfahren vierter Stufe, um eine ähnliche Genauigkeit zu erreichen. Der Vorteil beim Algorithmus zweiter Stufe besteht jedoch in der Schnelligkeit der Berechnung der Näherungslösung. So haben wir auch beim Simulationsmodell für den Metabolismus des Bilirubins auf dieses Verfahren zurück gegriffen, wobei wir als Schrittweite $h = 0.005$ wählten. Da die numerischen Verfahren nicht bloß bei linearen, zeitinvarianten Kompartimentmodellen angewendet werden, sondern auch bei nichtlinearen Funktionen eingesetzt werden können, wird auch beim Kohlenhydratstoffwechsel, bei dem ein Modell mit nichtlinearen Funktionen sowie Kontrollfunktionen aufgestellt wird, das Runge Kutta Verfahren zur Berechnung der Systeme von Differentialgleichungen herangezogen.

3 Identifikationsmethoden

Bisher ist davon ausgegangen worden, daß ein erstelltes Kompartimentmodell (System von gewöhnlichen Differentialgleichungen) gegeben war. Häufig liegt aber ein solches Modell noch nicht vor, es muß erst mithilfe von Meßdaten gebildet werden. Das A-Priori-Wissen über ein solches Modell ist oft sehr groß, in vielen Fällen müssen nur noch Parameter durch Messungen und mithilfe von Identifikationsmethoden geschätzt werden. Ein Beispiel dafür ist die Parameteridentifikation bei der Erstellung eines Modells für den radioaktiven Zerfall. Man setzt beim radioaktiven Zerfall $y = e^{-\theta t}$ an. Man kennt also die physikalischen Gesetze, jedoch nicht den Parameter θ , der die Zerfallsgeschwindigkeit angibt. Bei der Parameterschätzung versucht man nun, diesen Parameter θ aus gesammelten Daten, die entweder direkt gemessen werden oder aus früheren Versuchen gewonnen wurden, möglichst so zu berechnen, damit mit der Gleichung $y = e^{-\theta t}$ der Sachverhalt des Radioaktiven Zerfalls eines Stoffes gut dargestellt werden kann. Hierfür werden wir die Methode der kleinsten Fehlerquadrate (Least Square Modell Fitting) zur Anwendung bringen, wobei wir zwischen Ordinary und Nonlinear Least Square Model Fitting unterscheiden.

Wir nehmen an, wir haben n unbekannte Parameter $\theta = (\theta_1, \theta_2, \dots, \theta_n)^T$ und m Beobachtungen oder Versuchsergebnisse $y = (y_1, y_2, \dots, y_m)^T$, die in einer funktionalen Beziehung $y_t = f(a_t, \theta)$ stehen², wobei $a_t = (a_{t_1}, a_{t_2}, \dots, a_{t_n})^T$ ist und auch beschreibende Variable oder Regressor genannt wird. Zum Beispiel kann a_t in der Praxis verschiedene Versuchsbedingungen darstellen. Um die n unbekannt Parameter bestimmen zu können, benötigt man im allgemeinen $m \geq n$ Versuchsergebnisse. Bei $m > n$ erhält man ein überbestimmtes Gleichungssystem, welches im allgemeinen keine Lösung besitzt. Wenn man schon keine exakte Lösung erhält, so will man doch eine möglichst gute Lösung, das heißt, man möchte ein θ finden, das den Ausdruck

$$S := \sum_{t=1}^m ((y_t - f(a_t, \theta))^2) \tag{16}$$

minimiert. Man versucht also die Summe über die Quadrate der Abweichungen möglichst klein zu halten. S wird in der Literatur auch mit Residuum bezeichnet.

3.1 Ordinary Least Square Fitting

Hier wird davon ausgegangen, daß $f(a_t, \theta)$ linear in θ ist, also $y = A\theta$, wobei A eine $m \times n$ Matrix ist. Aus Gleichung (16) erhält man:

$$S = (y - A\theta)^T (y - A\theta)$$

Wir multiplizieren nun aus und formen diese Gleichung folgendermaßen um:

$$(y - A\theta)^T (y - A\theta) = (y^T - \theta^T A^T)(y - A\theta) = y^T y - y^T A\theta - \theta^T A^T y + \theta^T A^T A\theta = y^T y - 2\theta^T A^T y + \theta^T A^T A\theta := f(\theta)$$

Wenn die partiellen Ableitungen $\frac{\partial f(\theta)}{\partial \theta_1}$ existieren, kann eine Bedingung angegeben werden,

²Der Index t steht für die Zeit.

damit $\theta_1, \dots, \theta_n$ das Funktional $S = (y - A\theta)^T (y - A\theta)$ minimiert. Folglich müsse gelten:

$$\frac{\partial S}{\partial \theta} = \left(\frac{\partial S}{\partial \theta_1}, \frac{\partial S}{\partial \theta_2}, \dots, \frac{\partial S}{\partial \theta_n} \right)^T = \frac{\partial f(\theta)}{\partial \theta_i} = 0$$

für $i = 1, \dots, n$. Für diese Berechnung ziehen wir zwei Resultate aus der Vektorrechnung mitein, nämlich ($i = 1, \dots, n$)

$$1. \quad \frac{\partial(a^T \theta)}{\partial \theta} = \frac{\partial}{\partial \theta_i} \sum_{j=1}^n a_j \theta_j = a$$

$$2. \quad \frac{\partial(\theta^T A \theta)}{\partial \theta} = \frac{\partial}{\partial \theta_i} \sum_{j=1}^n \sum_{k=1}^n a_{jk} \theta_j \theta_k = \sum_{k=1}^n a_{ik} \theta_k + \sum_{j=1}^n a_{ji} \theta_j = (A + A^T) \theta$$

Mit diesen Hilfsergebnissen kann man nun, indem man in 1. $a^T = A^T y$ und in 2. $A = A^T A$ setzt, schnell ein θ finden, das S minimiert. Es ist

$$\frac{\partial f(\theta)}{\partial \theta} = 2A^T A \theta - 2A^T y = 0$$

Daraus folgen die *Normalgleichungen* $A^T A \theta = A^T y$ und für das „optimale“ θ erhält man die Formel

$$\boxed{\theta = (A^T A)^{-1} A^T y} \quad (17)$$

Zur Veranschaulichung werden wir ein kleines Beispiel aus der Mechanik vorrechnen.

Beispiel 12 *Wir nehmen an, wir messen von einem sich bewegenden Objekt den Ort $s(t)$ in Abhängigkeit von der Zeit und wollen die unbekannt Parameter der Beschleunigung a und der Geschwindigkeit v bestimmen. Das Modell ist hier $s_i(t) = a + vt_i$ und die gemessenen Werte sind:*

t_i	0	3	5	8	10
$s_i(t)$	2	5	6	9	11

y ist $(s_1(t), s_2(t), \dots, s_5(t))^T = (2, 5, 6, 9, 11)^T$. Der Parametervektor θ ist $(a, v)^T$ und

$$A = \begin{pmatrix} 1 & \dots & 1 \\ t_1 & \dots & t_5 \end{pmatrix}^T = \begin{pmatrix} 1 & 1 & 1 & 1 & 1 \\ 0 & 3 & 5 & 8 & 10 \end{pmatrix}^T.$$

Es wird also das überbestimmte Gleichungssystem gelöst:

$$\begin{pmatrix} 2 & 5 & 6 & 9 & 11 \end{pmatrix}^T \approx \begin{pmatrix} 1 & 1 & 1 & 1 & 1 \\ 0 & 3 & 5 & 8 & 10 \end{pmatrix}^T \begin{pmatrix} a & v \end{pmatrix}^T$$

Man erhält:

$$A^T A = \begin{pmatrix} 5 & 26 \\ 26 & 198 \end{pmatrix} \quad \text{und} \quad A^T y = \begin{pmatrix} 33 \\ 227 \end{pmatrix}$$

daher ergibt sich nach Gleichung (17):

$$\theta = \begin{pmatrix} a & v \end{pmatrix}^T = \begin{pmatrix} 5 & 26 \\ 26 & 198 \end{pmatrix}^{-1} \begin{pmatrix} 33 \\ 227 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 2.01 \\ 0.88 \end{pmatrix}$$

Somit wird $S = \sum_{i=1}^5 (s_i(t) - (a + vt_i))^2$ bei $a = 2.01$ und $v = 0.88$ minimiert.

Gewichtete Methode der kleinsten Fehlerquadrate Bei der Methode von Ordinary Least Square Fitting wird jede Messung gleich gewertet. Wir können aber auch eine Gewichtung einführen, wenn wir zum Beispiel einzelne Messungen mehr Bedeutung geben möchten. Diese Gewichtung wird mathematisch durch eine Diagonalmatrix mit den jeweiligen Gewichtungswerten in der Hauptdiagonale realisiert, also $W = \text{diag}(w_1, w_2, \dots, w_m)$. Zu minimieren ist nun

$$S = \sum_{t=1}^m w_t ((y_t - f(a_t, \theta))^2$$

was im linearen Fall auch mit

$$S = (y - A\theta)^T W (y - A\theta)$$

notiert werden kann. Die Differentiation $\frac{\partial S}{\partial \theta}$ und das Nullsetzen $\frac{\partial S}{\partial \theta} = 0$ ergeben die folgende Formel für die Gewichtete Methode der kleinsten Fehlerquadrate:

$$\theta = (A^T W A)^{-1} A^T W y \tag{18}$$

Beispiel 13 Aus [3]. Ein Objekt wird mit einem Radar beobachtet und die Position in Zeitintervallen von 0.2 Sekunden gemessen. Nun sollen die Anfangsposition x_0 , die Anfangsgeschwindigkeit v_0 und die Beschleunigung a bestimmt werden, die im Modell $x(t) = x_0 + v_0 t + at^2/2$ Eingang finden. Die Beobachtung über das Radar liefert

t_i	0	0.2	0.4	0.6	0.8	1
$x_i(t)$	3	59	98	151	218	264

Hier ist $\theta = (x_0, v_0, a)^T$, $y = (3, 59, \dots, 264)^T$ und

$$A = \begin{pmatrix} 1 & 1 & \dots & 1 \\ 0 & 0.2 & \dots & 1 \\ 0 & 0.02 & \dots & 0.5 \end{pmatrix}^T$$

Außerdem wird folgende Gewichtung vorgenommen: $w_3 = w_4 = w_5 = 1$ und $w_1 = w_2 = w_6 = 4$.

Somit ist

$$A^T W = \begin{pmatrix} 4 & 4 & 1 & 1 & 1 & 4 \\ 0 & 0.8 & 0.4 & 0.6 & 0.8 & 4 \\ 0 & 0.08 & 0.08 & 0.18 & 0.32 & 2 \end{pmatrix}$$

und aus Gleichung (18) bekommt man die Schätzung

$$\theta = \begin{pmatrix} 1.5 & 6.6 & 2.66 \\ 6.6 & 5.32 & 2.412 \\ 2.66 & 2.412 & 1.1428 \end{pmatrix}^{-1} \begin{pmatrix} 1771 \\ 1407.4 \\ 637.5 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 4.59 \\ 250 \\ 19.0 \end{pmatrix}$$

Ohne der Gewichtung ergebe $\theta = (4.79, 234, 55.4)^T$, das heißt, man bekommt mit dieser Gewichtung eine klare Änderung für die Schätzung von Anfangsgeschwindigkeit v_0 und Beschleunigung a .

Wenn wir die Formel $\theta = (A^T A)^{-1} A y$ sowie die gewichtete Variante am Computer implementieren wollen, stellt sich im allgemeinen das Problem, die Inverse der Matrix $A^T A$ zu berechnen, da bei der Gaußschen Eliminationsmethode leicht Rundungsfehler auftreten können. In der Praxis wird man daher versuchen, bessere Methoden einzusetzen, um jene inverse Matrix zu finden. Hier kann man ausnützen, daß $A^T A$ spezielle Eigenschaften besitzt, nämlich $A^T A$ ist symmetrisch und positiv definit ($y^T A y > 0 \forall y$). Eine einfache Methode, das Invertieren zu erleichtern, ist die **CHOLESKY ZERLEGUNG**. Bei dieser Faktorisierung zerlegt man eine positiv definite Matrix P in eine untere Dreiecksmatrix und in die Transponierte dieser unteren Dreiecksmatrix, welche angenehmer zu invertieren sind. Der folgende Satz gibt diesen Sachverhalt wieder.

Satz 12 (Cholesky Zerlegung) Sei P eine positiv definite $n \times n$ Matrix. So existiert auch P^{-1} und P^{-1} ist wieder positiv definit. Zu P gibt es genau eine untere Dreiecksmatrix L , mit $l_{ij} = 0$ für $j > i$ und $l_{ii} > 0$, sodaß

$$P = LL^T \quad \text{und} \quad P^{-1} = (L^T)^{-1} L^{-1}$$

Beweis: siehe Stoer, Numerische Mathematik 1, 1993, p. 162ff

Aus diesem Satz weiß man nun, daß eine solche Zerlegung auffindbar ist, bleibt nur noch, eine Formel für die Berechnung der l_{ij} zu erhalten. Es gelte (für $k = 1, \dots, j$) $a_{ij} = \sum l_{ik} l_{jk}$. Wegen der Symmetrie müssen nur die $i \geq j$ betrachtet werden. Mit den folgenden Formeln kann man für $j = 1, \dots, n$ spaltenweise berechnen:

$$l_{jj} = \left(a_{jj} - \sum_{k=1}^{j-1} l_{jk}^2 \right)^{\frac{1}{2}}$$

und

$$l_{ij} = \frac{1}{l_{jj}} \left(a_{ij} - \sum_{k=1}^{j-1} l_{ik} l_{jk} \right)$$

mit $j + 1 \leq i \leq n$.

Somit kann auch $(A^T A)^{-1}$ gut ausgerechnet werden und die Formel für Ordinary Least Square Fitting angenehm angewendet werden.

3.2 Nonlinear Least Square Fitting

Hier handelt es sich um das Problem, $S := \sum_{t=1}^m ((y_t - f(a_t, \theta))^2$ zu minimieren, wobei diesmal $f(a_t, \theta)$ nicht mehr linear ist. Die unbekannt Parameter kann man im allgemeinen hier nicht mehr mit den Normalgleichungen finden sondern muß iterative Methoden einsetzen. Es wird in diesem Kapitel die Methode von Hooke and Jeeves herausgegriffen.

Die Methode von Hooke and Jeeves Diese Methode benützt im Gegensatz zu den Gradientenverfahren eine Direct-Search Strategie und geht auf das Jahr 1961 zurück. Es werden im folgenden die einzelnen Schritte des Verfahrens angegeben und es wird zur einfacheren Notation $f(\theta_j)$ statt S als die zu minimierende Funktion gesetzt.

1. Wähle einen Startpunkt β_0 und eine Schrittweite h_j für jedes θ_j .
2. Führe folgende Untersuchungen am Startpunkt β_0 durch:
 - (i) Werte $f(\beta_0)$ aus
 - (ii) Berechne $f(\beta_0 + h_1 e_1)$, wobei e_1 ein Einheitsvektor in θ_1 -Richtung ist. Wenn $f(\beta_0 + h_1 e_1) < f(\beta_0)$ ist, ersetze β_0 durch $\beta_0 + h_1 e_1$. Wenn $f(\beta_0 + h_1 e_1) \geq f(\beta_0)$ ist, werte $f(\beta_0 - h_1 e_1)$ aus. Falls nun $f(\beta_0 - h_1 e_1) < f(\beta_0)$ ist, substituiere β_0 durch $\beta_0 - h_1 e_1$. Nun gehe zu θ_2 und führe dieselben Veränderungen durch, das heißt, berechne $f(\beta_0 + h_2 e_2)$ usw. Nachdem für alle θ_j diese Schritte durchgeführt wurden, erhält man einen neuen Ausgangspunkt β_1 .
 - (iii) Ist $\beta_0 = \beta_1$ führe erneut (ii) für β_0 durch, jedoch mit einer geringeren Schrittweite, zum Beispiel mit $0.1 h_j$.
 - (iv) Falls $\beta_0 \neq \beta_1$ mache einen Richtungsschritt (Pattern move)
3. Für den Richtungsschritt wende folgendes Verfahren an:
 - (i) Ermittle den nächsten Ausgangspunkt durch $P_i = \beta_i + 2(\beta_{i+1} - \beta_i)$
 - (ii) Wende 2. auf den neuen Punkt P_i an.
 - (iii) Falls nun der kleinste Wert von 3.(ii) kleiner als $f(\beta_{i+1})$ ist, hat man einen neuen Ausgangspunkt β_{i+2} gefunden und mache einen Richtungsschritt. Ansonsten führe 2. im Ausgangspunkt β_{i+1} durch.
4. Breche das Verfahren ab, wenn die Schrittweite einen vorgegebenen Wert unterschritten hat.

In Abbildung 11 ist ein Flußdiagramm zum Verfahren von Hooke and Jeeves angegeben (nach [31]).

Bei den Kompartimentmodellen sind die mathematischen Beschreibungen als Differentialgleichungen gegeben. Um dieses Verfahren anwenden zu können, müssen also die Differentialgleichungen bei jedem Iterationsschritt zuerst numerisch integriert werden, außer die Lösung ist analytisch bekannt. In der Praxis ist diese numerische Integration der Differentialgleichungen (vgl. Runge Kutta Verfahren) der rechenaufwendigste Teil in der Parameterschätzung.

Der große Vorteil der Direct Search Methoden gegenüber den Gradientenverfahren besteht darin, daß keine Ableitungen berechnet werden müssen. Sind die Ableitungen analytisch nicht bekannt, was bei Kompartimenten häufig der Fall ist, die numerisch behandelt werden, muß bei einem Gradientenverfahren Rechenzeit in die Approximation der Ableitungen durch finite Differenzen investiert werden. Deshalb ist für die Kompartimentmodelle, die in dieser Arbeit noch behandelt werden (Metabolismus des Bilirubin und Kohlenhydratstoffwechsel), die Methode von Hooke and Jeeves zur Minimierung von $S = \sum (y_t - f(\theta_t))^2$ ein effizientes Verfahren und den Gradientenmethoden vorzuziehen.

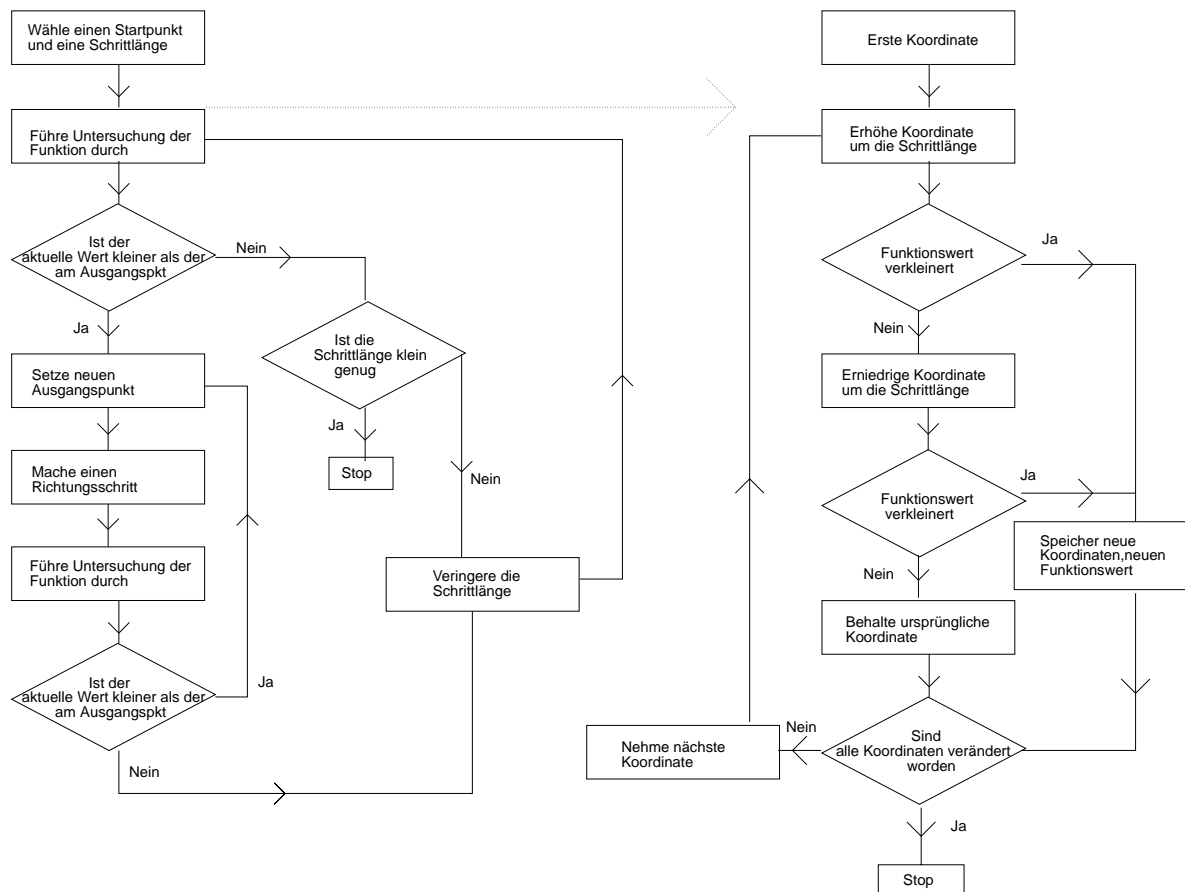


Abbildung 11: Flußdiagramm zum Verfahren von Hooke and Jeeves.

4 Metabolismus des Bilirubins

4.1 Einleitung

Einer der Hauptbestandteile der *Galle* (Verdauungsfunktion) ist neben Steroidhormonen, Gallensäure, Cholesterin, Lecithin, Wasser und Elektrolyte auch *Bilirubin* (bilis Galle, ruber rot), ein gelbbrauner Farbstoff, der beim Abbau des *Hämoglobins* (Hb, sauerstoff- und kohlesäurehaltiger Farbstoff der roten Blutkörperchen) entsteht. Die physiologisch wichtigste Funktion des Hämoglobins ist die Bindung von Sauerstoff und dessen Transport im Blut. 1 mol Hb bindet bei voller O_2 -Sättigung 4 mol O_2 , das entspricht $4 \cdot 22.4$ l. 1 g Hb kann daher bis zu 1.38 ml O_2 transportieren. Bei einer normalen Hämoglobinkonzentration von 150 g/l kann daher ein maximaler O_2 -Gehalt des Blutes von 0.207 l/l oder 9.24 mmol/l entstehen. Man spricht dann von der O_2 -Kapazität.

Der Abbau des Hämoglobins findet in den Kupfferschen Zellen der Leber, in den Makrophagen

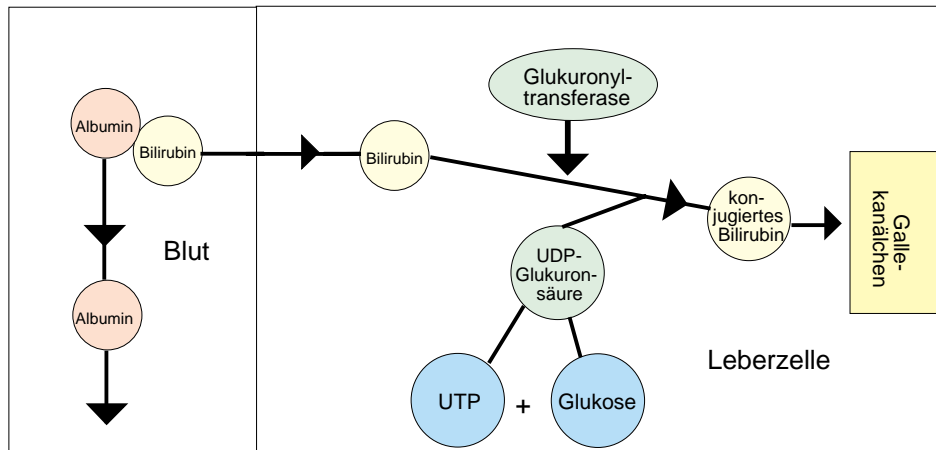


Abbildung 12: Bilirubinkonjugierung in der Leber [18]

des reticuloendothelialen Systems (RES), im Knochenmark und in der Milz statt. Zuerst entsteht als Zwischenstufe das grüne *Biliverdin*, der erste chemisch definierte Gallenfarbstoff. Erst dann bildet sich nach der Reduktion des Biliverdins das gelbe Bilirubin. Aus 1 g Hämoglobin gehen 35 mg Bilirubin hervor. In diesem Stadium ist das Bilirubin schlecht wasserlöslich und muß daher im Blutserum an *Albumin* (2 mol Bilirubin/1 mol Albumin) gebunden werden. In dieser Form wird es auch als *indirektes* Bilirubin bezeichnet. Das Albumin-gebundene Bilirubin wird dann zu der Leber transportiert, jedoch ohne das Albumin in die Leberzelle aufgenommen. In der Leberzelle wird das Bilirubin mit zwei Molekülen UDP-*Glucuronsäure* konjugiert, die unter Verwendung von Glukose, Adenosintri-phosphat (ATP) und Uridintri-phosphat (UTP) mittels *Glucuronyltransferase* gebildet werden. Das daraus entstandene *Bilirubindigluconid* (oder *direktes*³ Bilirubin) ist wasserlöslich und kann durch aktiven Transport über die Galle

³Die Bezeichnungen „direktes“ und „indirektes“ Bilirubin entstanden durch Nachweismethoden, denn bei Bilirubindigluconid konnte sofort mit Sulfanilsäure eine Rotfärbung festgestellt werden, während beim Albumin-

ausgeschieden werden, es bilden sich die Gallenfarbstoffe (Siehe Abbildung 12).

Anhand der Werte des Hb-Abbaus (ca. $6.5 \text{ g}/24 \text{ h}$) beträgt die tägliche Bilirubinausscheidung ungefähr 220 mg . Jedoch werden ca. 15 Prozent in unkonjugierter Form aus dem Darm wieder resorbiert und der Leber zurück geführt, das heißt, es besteht ein *enterohepatischer Kreislauf*. In Leber und Galle wird ein Teil des Bilirubins zu *Urobilinogen* umgesetzt, und im Darm werden die Gallenfarbstoffe durch die Darmbakterien zu *Sterkobilinogen* abgebaut. Urobilinogen und Sterkobilinogen sind farblos. Nach teilweiser Oxidation dieser Abbauprodukte entstehen *Urobilin* und *Sterkobilin*, die Hauptausscheidungsprodukte der Gallenfarbstoffe.

Übersteigt der Bilirubingehalt einen Normwert von ca. 18 mg/l , färbt sich zuerst die Augenbindehaut gelb, später tritt durch Einlagerung von Bilirubin auch eine Gelbfärbung der Haut ein. Es kommt zur *Gelbsucht* oder *Ikterus*. Für dieses Krankheitsbild bestehen im wesentlichen drei Gruppen von Ursachen, nämlich *prähepatischer*, *intrahepatischer* und *posthepatischer Ikterus*. Beim prähepatischen Ikterus entsteht ein vermehrter Anfall von Bilirubin, der durch verstärkte Hämolyse (Abbau und Zerstörung der Erythrozyten) oder durch fehlerhafter Erythrozytenbildung erzeugt wird, sodaß die Leber das vermehrte Angebot nicht verarbeiten kann. Stauung von Bilirubin durch Verschuß der ableitenden Gallenwege (zum Beispiel durch Gallensteine) führt zum posthepatischen Ikterus. Leberzellschäden verursachen den intrahepatischen Ikterus. Auch beim menschlichen Neugeborenen kann eine Konjugationsstörung infolge eines unreifen Glukuronylierungssystems einen Ikterus, dem *Neugeborenen-* oder *Konjugationsikterus*, ergeben. Ebenfalls führt ein totales Fehlen (*Crigler-Najjar Syndrom*) oder ein Mangel (*Gilbertsches Syndrom*) an Glukuronyltransferase zu dieser Ursache für Gelbsucht. Diese zwei pathologische Sachverhalte werden auch in der Modellbildung des Bilirubinstoffwechsels genauer behandelt.

4.2 Modellbildung

Es werden drei Modelle für den Metabolismus des Bilirubins vorgestellt und behandelt, nämlich ein Zwei-, Drei- und ein Sechs-Kompartimentmodell. Alle drei Systeme sind lineare, zeitinvariante Kompartimentmodelle, wie sie im Kapitel zwei analysiert wurden. Mit dem Zwei-Kompartimentmodell untersuchten wir nur den Fall des Normalgesunden, während wir mit dem Drei-Kompartimentmodell auch die pathologischen Situationen eines Gilbertschen so wie eines Crigler-Najjar Syndroms simulierten. Das Modell mit sechs Kompartimenten (plus fünf Kompartimente als Funktion einer Verzögerung) basiert auf Untersuchungen an Ratten⁴ und kann mit den zwei anderen Modellen quantitativ nicht verglichen werden. Im folgenden werden die einzelnen Modelle näher betrachtet und es werden auch genaue mathematische Beschreibungen (gewöhnliche Differentialgleichungen) gegeben.

Zwei-Kompartimentmodell [10] In diesem Modell werden zwei Kompartimente berücksichtigt, das unkonjugierte Bilirubin zum einen im Plasma (Kompartiment 1) zum anderen in der Leber (Kompartiment 2). Das konjugierte Bilirubin wird hier nicht untersucht. Ein Input $u(t)$ existiert am Kompartiment 1, ein Output ist von Kompartiment 2 gegeben, während zwischen den beiden Kompartimenten ein gegenseitiger Austausch von Materie besteht. Die

gebundenen Bilirubin erst Alkohol zugesetzt werden mußte.

⁴Gollan et al., 1981

beobachtete Variable ist y , die die Konzentration des indirekten Bilirubins im Plasma darstellt (cf. Abbildung 13). Die mathematische Beschreibung für dieses System läßt sich folgenderma-

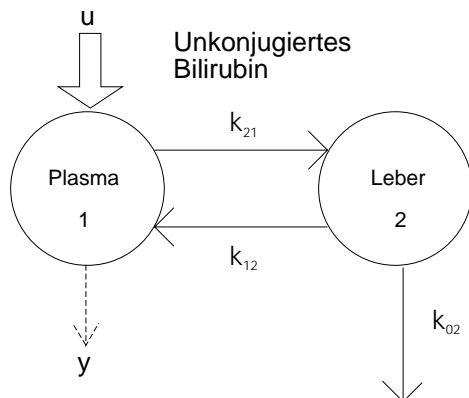


Abbildung 13: Zwei-Kompartimentmodell des Bilirubinstoffwechsels.

ßen formulieren. Mit x_1 , x_2 werden die jeweiligen Massen der Kompartimente bezeichnet, $\dot{x}_1(t) := \frac{d}{dt}x_1(t)$, $\dot{x}_2(t) := \frac{d}{dt}x_2(t)$.

$$\begin{aligned} \dot{x}_1(t) &= -k_{21}x_1(t) + k_{12}x_2(t) + u(t) \\ \dot{x}_2(t) &= -(k_{12} + k_{02})x_2(t) + k_{21}x_1(t) \\ y(t) &= x_1(t)/V_1(t) \end{aligned}$$

Die k_{ij} sind die Transferkoeffizienten und sind konstant, V_1 ist das Verteilungsvolumen (volume of distribution) des Plasma und wurde mit 45.6 ml angegeben [4].

Drei-Kompartimentmodell [10, 4] Bei diesem System wurde zu den zwei Kompartimenten des vorigen Modells noch ein drittes hinzugefügt, ein Kompartiment für das Extravasculäre Gewebe. Dieses dritte Kompartiment steht in keiner Interaktion mit dem zweiten Kompartiment, sodaß man eine Struktur eines Mammillary Systems, mit dem Plasma als Zentralkompartiment, vorfindet (siehe Abbildung 14). Ein Beispiel für ein solches Mammillary Sytem ist schon schon im Abschnitt über die linearen, zeitinvarianten Kompartimentmodelle analysiert worden. Die mathematische Realisierung mit den obigen Bezeichnungen lautet:

$$\begin{aligned} \dot{x}_1(t) &= -(k_{21} + k_{31})x_1(t) + k_{12}x_2(t) + k_{13}x_3(t) + u(t) \\ \dot{x}_2(t) &= -(k_{12} + k_{02})x_2(t) + k_{21}x_1(t) \\ \dot{x}_3(t) &= -k_{13}x_3(t) + k_{31}x_1(t) \\ y(t) &= x_1(t)/V_1(t) \end{aligned}$$

Wobei die k_{ij} wieder die Transferkoeffizienten und V_1 wieder das Verteilungsvolumen des Plasma sind.

Weiters werden für das Drei- Kompartimentmodell zwei Unterscheidungen getroffen, nämlich zwischen einem Normalgesunden oder Menschen mit dem Gilbertschen Syndrom und einem Patienten mit dem Crigler-Najjar Syndrom. Während beim Normalgesunden oder bei einem

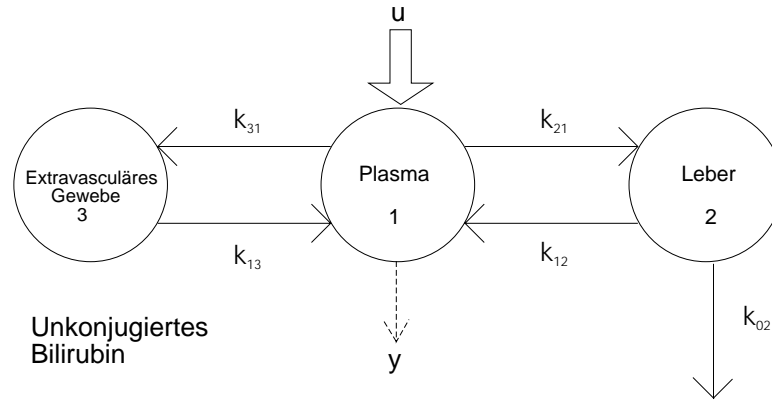


Abbildung 14: Drei-Kompartimentmodell beim Normalgesunden und bei einem Patienten mit dem Gilbertschen Syndrom

Patienten mit Gilbertschen Syndrom eine Konjugierung über die Leber erfolgt (realisiert durch k_{02}), werden im Modell für den Menschen mit dem Crigler-Najjar Syndrom die Transferkoeffizienten k_{03} und k_{01} eingeführt und k_{02} Null gesetzt (vgl. Abbildung 15).

Somit erhält man folgende Modifikation der Differentialgleichungen:

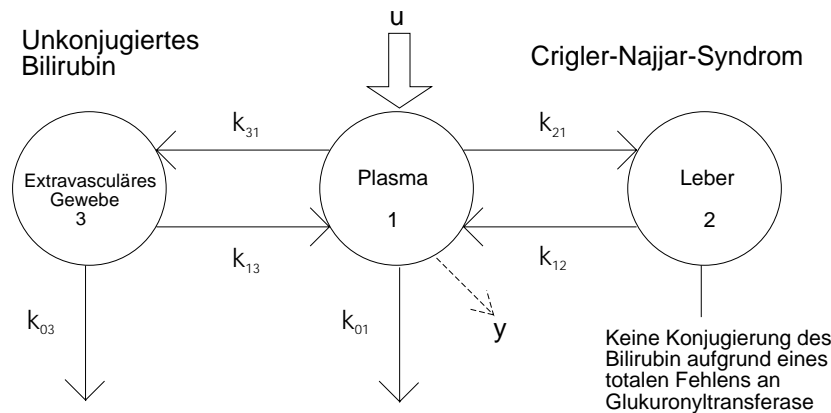


Abbildung 15: Modifiziertes Drei-Kompartimentmodell für einen Patienten mit dem Crigler-Najjar Syndrom

$$\begin{aligned}
 \dot{x}_1(t) &= -(k_{21} + k_{31} + k_{01})x_1(t) + k_{12}x_2(t) + k_{13}x_3(t) + u(t) \\
 \dot{x}_2(t) &= -k_{12}x_2(t) + k_{21}x_1(t) \\
 \dot{x}_3(t) &= -(k_{13} + k_{03})x_3(t) + k_{31}x_1(t) \\
 y(t) &= x_1(t)/V_1(t)
 \end{aligned}$$

Die Werte der einzelnen Transferkoeffizienten beim Normalgesunden, bei einem Menschen mit dem Gilbertschen oder einem Crigler-Najjar Syndrom werden am Ende des Kapitels aufgelistet. Auch die Anfangsmassen der jeweiligen Kompartimente geben wir an, wobei wir uns auf

Angaben in der Literatur beriefen. Nur beim Drei- Kompartimentmodell für den Patienten mit dem Crigler-Najjar Syndrom variierten wir die Transferkoeffizienten, indem wir k_{02} und k_{03} Null setzten und für k_{01} den höchsten Wert des in der Literatur angegebenen, möglichen Wertebereichs nahmen.

Sechskompartimentmodell [4] Dieses Modell berücksichtigt auch das konjugierte Bilirubin. Für das unkonjugierte Bilirubin werden Kompartimente für Plasma, Leber und für das Extravaskuläre Gewebe definiert. Beim konjugierten Bilirubin wurden Kompartimente für Plasma und Extravaskuläres Gewebe, für die Leber so wie für die Galle postuliert. Verbunden sind diese zwei Teilsysteme durch den Massenfluß vom unkonjugierten Bilirubin zum konjugierten Bilirubin in der Leber, ausgedrückt durch den Transferkoeffizienten k_{54} . Zusätzlich wurde eine Verzögerung zwischen dem Kompartiment 5 (konjugiertes Bilirubin in der Leber) und dem Kompartiment 6 (konjugiertes Bilirubin in der Galle) eingebaut. Diese Verzögerung wurde durch ein Teilsystem von fünf Kompartimenten modelliert, das die Struktur eines Catenary Systems bezieht. Mit dem Transferkoeffizienten k_{06} berechneten wir die Ausscheidung des konjugierten Bilirubins über die Galle. Außerdem werden die Konzentrationen des unkonjugierten Bilirubins im Plasma (y_1), die Konzentration des konjugierten Bilirubins im Plasma und Extravaskulärem Gewebe (y_2) so wie die Ausscheidung durch die Galle (y_4) beobachtet. In Abbildung 16 ist dies graphisch veranschaulicht. Die Gleichungen für dieses System sind (x_i ...Massen, d_i ...Verzögerungen, V_i ...Verteilungsvolumen):

$$\begin{aligned}
\dot{x}_1(t) &= -(k_{21} + k_{31})x_1(t) + k_{12}x_2(t) + k_{13}x_3(t) + u(t) \\
\dot{x}_2(t) &= -(k_{12} + k_{52})x_2(t) + k_{21}x_1(t) \\
\dot{x}_3(t) &= -k_{13}x_3(t) + k_{31}x_1(t) \\
\dot{x}_4(t) &= -k_{54}x_4(t) + k_{45}x_5(t) \\
\dot{x}_5(t) &= -(k_{45} + k_{d5})x_5(t) + k_{52}x_2(t) + k_{54}x_4(t) \\
\dot{d}_1(t) &= -k_v d_1(t) + k_{d5}x_5(t) \\
\dot{d}_2(t) &= -k_v d_2(t) + k_v d_1(t) \\
\dot{d}_3(t) &= -k_v d_3(t) + k_v d_2(t) \\
\dot{d}_4(t) &= -k_v d_4(t) + k_v d_3(t) \\
\dot{d}_5(t) &= -k_v d_5(t) + k_v d_4(t) \\
\dot{x}_6(t) &= -k_{06}x_6(t) + k_v d_5(t) \\
y_1(t) &= x_1(t)/V_1(t) \\
y_2(t) &= x_4(t)/V_4(t) \\
y_4(t) &= x_6(t)
\end{aligned}$$

Die numerischen Werte werden wieder am Ende des Abschnitts über den Metabolismus des Bilirubins angegeben. Eine Alternative für die Koppelung der zwei Teilsysteme (unkonjugiertes und konjugiertes Bilirubin) besteht darin, eine Verbindung zwischen Kompartiment 4 und 1 einzubauen, das heißt, eine Dekonjugierung im Plasma stattfinden zu lassen. Es ergeben sich dann die abgeänderten Formeln:

$$\begin{aligned}
\dot{x}_1(t) &= -(k_{21} + k_{31})x_1(t) + k_{12}x_2(t) + k_{13}x_3(t) + k_{14}x_4(t) + u(t) \\
\dot{x}_4(t) &= -(k_{54} + k_{14})x_4(t) + k_{45}x_5(t)
\end{aligned}$$

Wir führten bei der Simulation allerdings diese Modifikation nicht durch, weil eine Dekonjugierung (enterohepatischer Kreislauf) im Darm stattfindet.

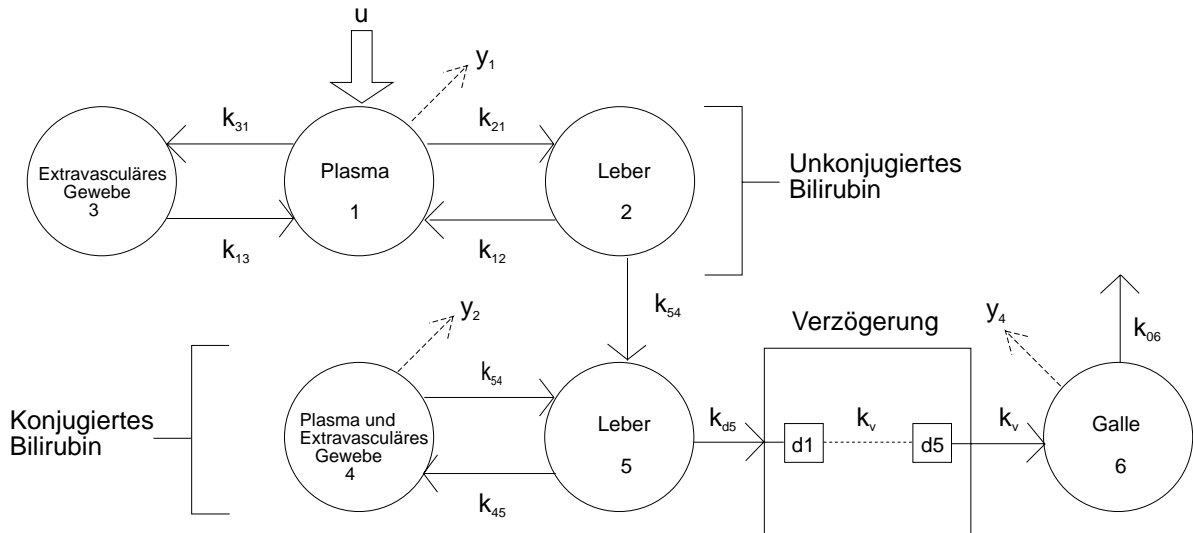


Abbildung 16: Sechs-Kompartimentmodell des Bilirubinstoffwechsels.

4.3 Simulationsergebnisse und Vergleiche

Wir programmierten die Modelle in der Simulationssprache ACSL (Advanced Continuous Simulation Language). Die Simulationszeit legten wir mit 30 Stunden fest, betrachteten aber beim Vergleich zwischen Zwei- und Drei- Kompartimenten mit gemessenen Daten das Zeitintervall $[0, 240]$ gesondert. Die Anfangsmasse des unkonjugierten Bilirubins im Plasma setzten wir auf 13 mg , für die Kompartimente der Leber und des Extravasculären Gewebes belegten wir die Werte für die Anfangsmassen mit 0 mg . Das Verteilungsvolumen V_1 des Plasma war 45.6 ml und blieb während der Simulationszeit konstant. Den Testinput $u(t)$ programmierten wir mit dem ACSL- Befehl *PULSE*, wobei als Anfangszeitpunkt der Simulationsbeginn ($t = 0$) und die Impulsdauer 1 sec gewählt wurden. Das entspricht einer Injektion von markierten Bilirubin von 1 mg , die zum Zeitpunkt $t = 0$ eine Sekunde verabreicht wird. Mathematisch kann der Impuls durch die Diracsche Deltafunktion $\delta(t)$ modelliert werden. Beim numerischen Algorithmus zur Lösung von den Differentialgleichungen entschieden wir uns für das Verfahren von Runge Kutta zweiter Stufe.

Zwei- vs. Drei- Kompartimentmodell Wir verglichen die Unterschiede zwischen diesen beiden Modellen im Fall eines Normlagesunden. Zur Verifikation dieser zwei Systeme benützten wir gesammelte Daten⁵ von Konzentrationen des unkonjugierten Bilirubins im Plasma, die aus Messungen an 13 gesunden Personen im Alter zwischen 21 und 24 Jahren gewonnen

⁵Cobelli, Ruggeri, (Evaluation of alternative model structure of metabolic systems ..., 1982) verweisen auf Berk et al., 1969.

wurden. Abbildung 17 zeigt das Ergebnis für das Zeitintervall (in Minuten) $[0, 240]$ beim Drei- Kompartimentmodell. Die größte Abweichung von den Messungen tritt zum Zeitpunkt

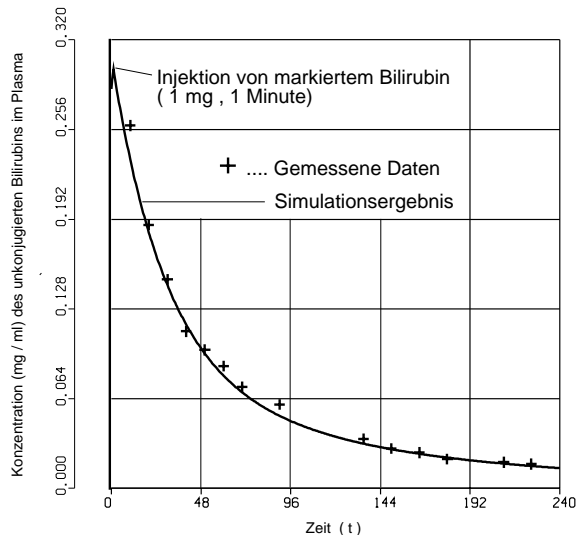


Abbildung 17: Simulationsergebnisse für das Drei-Kompartimentmodell mit Werten für den Normalgesunden im Zeitraum von vier Stunden.

$t = 90$ auf und beträgt 0.0081 mg/ml . (Bei $t = 10$ ist der Fehler noch größer (0.0141 mg/ml), dürfte aber auf unsere Wahl des Impulses zurück zu führen sein, in der Literatur konnten wir diesbezüglich keine Angabe finden.) Für größere t nimmt die Abweichung ab und stimmt für $t = 1620$ und $t = 1800$ sogar mit der Messung überein.

Beim Zwei- Kompartimentmodell, bei dem das Extravasculäre Gewebe außer acht gelassen wurde, wir aber die Transferkoeffizienten unverändert ließen, sind die Werte des Simulationsergebnisse deutlich höher als die Originaldaten. Hier beträgt die maximale Abweichung 0.0163 mg/ml zum Zeitpunkt $t = 70$ (cf. Abbildung 18). Ab $t \approx 500$ fällt die Kurve stark unter die angegebenen Werte, sodaß dieses Modell ab jenem Zeitpunkt keine zuverlässigen Zahlen liefert.

Den numerischen Unterschied in den Konzentrationsverläufen des unkonjugierten Bilirubins im Plasma zwischen dem Zwei- und Drei- Kompartimentmodell über die gesamte Simulationszeit (1800 Minuten) ist in Abbildung 19 dokumentiert. Positive Werte signalisieren höhere Konzentrationen beim Zwei- Kompartimentmodell als beim Drei- Kompartimentmodell. Bei negativen Werten hingegen waren die numerischen Auswertungen beim Drei- Kompartimentmodell höher. Aus dieser Kurve ist auch ersichtlich, daß beim Zwei- Kompartimentmodell ca. ab dem Zeitpunkt $t = 500$ ein starker Abstieg der Konzentration erfolgt, der jedoch nicht mit dem experimentell gefundenen Sachverhalt übereinstimmt. Die Tabelle 20 listet die gemessenen so wie die berechneten Werte gesammelt auf.

Abschließend kann festgehalten werden, daß mit dem Einbeziehen eines Kompartiments für das Extravasculäre Gewebe eine Steigerung in der Genauigkeit erreicht werden konnte und somit konnte der Konzentrationsverlauf des unkonjugierten Bilirubins besser dargestellt

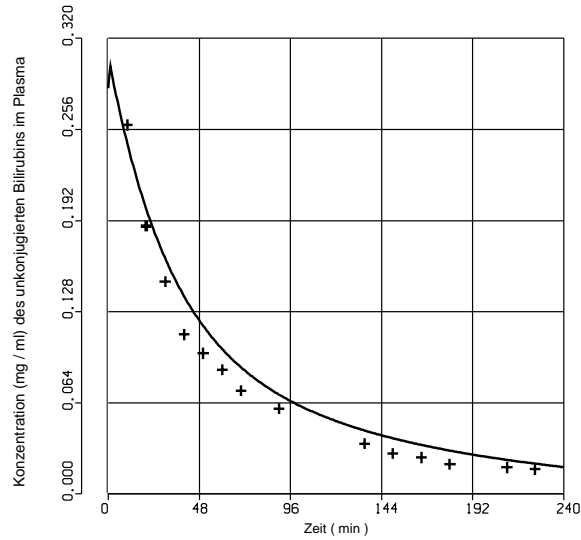


Abbildung 18: Simulationsergebnisse für das Zwei-Kompartimentmodell mit Werten für den Normalgesunden im Zeitraum von vier Stunden.

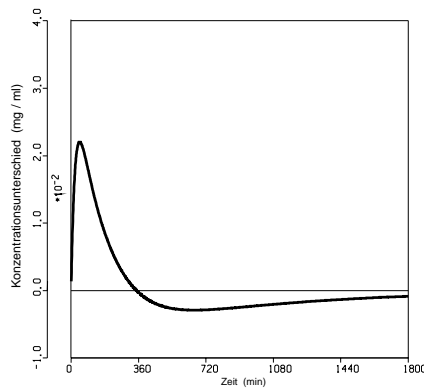


Abbildung 19: Unterschied in den Konzentrationsverläufen des unkonjugierten Bilirubins im Plasma zwischen den Zwei- und dem Drei-Kompartimentmodell.

werden. Dieses Drei-Kompartimentmodell benutzen wir deshalb auch für die Simulation bei pathologischen Erscheinungsformen wie das Gilbertsche und das Crigler-Najjar Syndrom.

Pathologische Situationen beim Bilirubinstoffwechsel Mithilfe des Drei-Kompartimentmodells untersuchten wir die pathologischen Fälle eines Gilbertschen und eines Crigler-Najjar Syndroms. Während wir beim Gilbertschen Syndrom das Modell für den Normalgesunden beibehielten, änderten wir das System für die Situation bei einem Crigler-Najjar Syndrom, indem wir die Transferkoeffizienten k_{01} und k_{03} einführten (vgl. Abbildungen 14 + 15). Die restlichen Transferkoeffizienten sowohl beim Normalgesunden als auch in den pathologischen

Zeit (min)	gemessene Daten	2-Komp.modell	3-Komp.modell
10	0.2590	0.2460	0.2349
20	0.1881	0.2000	0.1826
30	0.1492	0.1652	0.1446
40	0.1119	0.1385	0.1167
50	0.0987	0.1179	0.0959
60	0.0871	0.1016	0.0803
70	0.0724	0.0887	0.0683
90	0.0597	0.0696	0.0516
135	0.0353	0.0445	0.0318
150	0.0285	0.0390	0.0278
165	0.0254	0.0344	0.0246
180	0.0208	0.0304	0.0218
210	0.0185	0.0239	0.0175
225	0.0172	0.0212	0.0159
240	0.0168	0.0189	0.0144
300	0.0116	0.0118	0.0102
360	0.0085	0.0074	0.0077
540	0.0051	0.0018	0.0045
900	0.0027	0.0001	0.0026
1620	0.0011	~ 0	0.0011
1800	0.0008	~ 0	0.0008

Abbildung 20: Tabelle mit gemessenen und berechneten Werte des unkonjugierten Bilirubins im Plasma

Fällen entnehmen wir der Literatur. Diese k_{ij} sind mittels Identifikationsmethoden erstellt worden und können daher eine pathologische Situation anzeigen. Denn vergleicht man die Transferkoeffizienten eines gesunden Menschen mit denen eines Patienten mit dem Gilbertschen Syndrom, kann festgestellt werden, daß k_{21} (Aufnahme der Leber) und k_{02} (Konjugation) wesentlich voneinander abweichen. Bei einem Menschen mit Gilbertschen Syndrom betragen die Werte nur 40 bzw. 50 Prozent der Werte beim Normalgesunden. Auch der Massenfluß k_{31} vom Plasma in das Extravasculäre Gewebe war bei den Untersuchungen an Menschen, die unter dem Gilbertschen Syndrom leiden, wesentlich geringer (0.0047 und 0.0016). Die Konstanten k_{12} und k_{13} wiesen hingegen keinen signifikanten Unterschied auf, daher ließen wir sie bei der Simulation unverändert. Die Konzentrationsverläufe des unkonjugierten Bilirubins im Plasma bei den einzelnen Gruppen sind in der Abbildung 21 graphisch veranschaulicht. Aus diesem Diagramm ersieht man deutlich die defekte Konjugation des Bilirubins bei den zwei Syndromen, die eine Anhäufung vom nicht-entgifteten Bilirubin zufolge hat. Die Konzentrationsunterschiede zwischen einem gesunden Menschen und einem Patienten mit fehlerhafter Konjugierung sind ebenfalls in dieser Abbildung 21 aufgezeichnet. Die positiven Werte bedeuten, daß die Konzentrationen in den pathologischen Fällen höher sind als im Normalfall. Weiters wurden die Bilirubinmassen der einzelnen Kompartimente berechnet, wobei nur beim Plasma einen Anfangswert von 13 mg gesetzt wurde, während wir für die Leber und für das

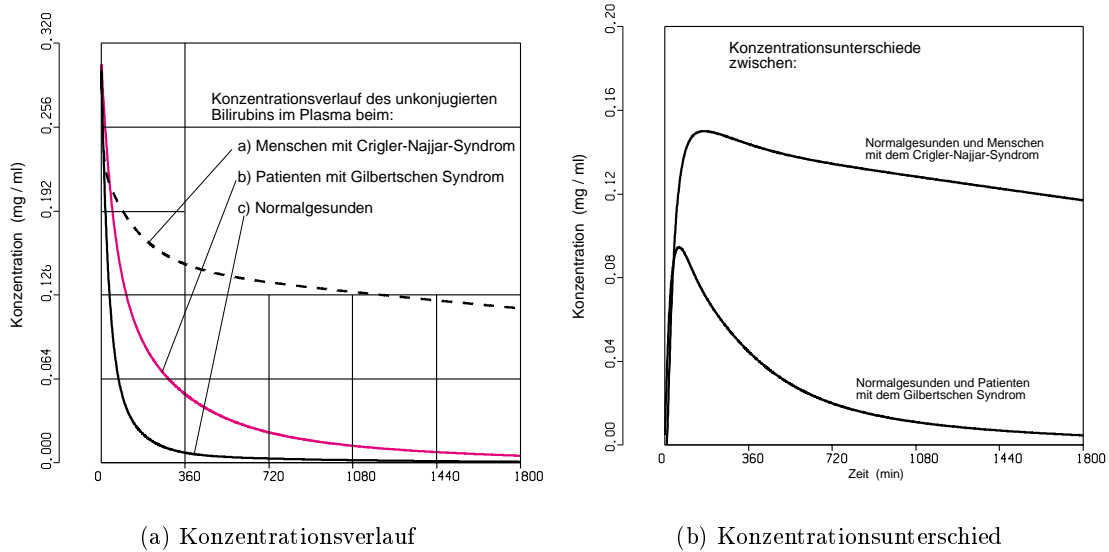


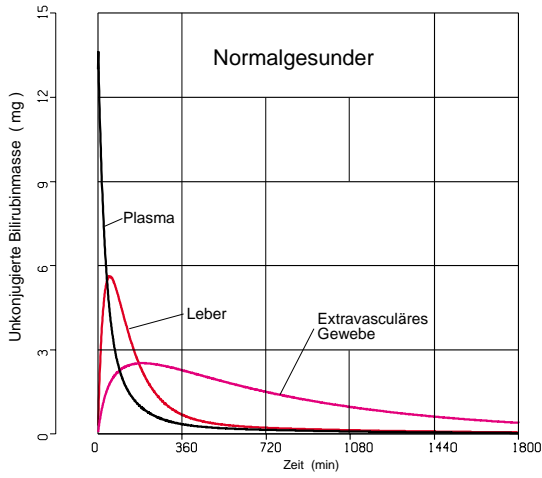
Abbildung 21: (a) Konzentrationsverläufe des unkonjugierten Bilirubins im Plasma bei einem Normalgesunden, einem Patienten mit dem Gilbertschen Syndrom und einem Menschen mit dem Crigler-Najjar Syndrom, (b) Unterschiede in den Plasmakonzentrationen.

Extravasculäre Gewebe bei 0 mg starteten. Die Abbildungen 22 + 23 listen diese Ergebnisse auf. Zu beobachten ist, daß die Bilirubinmasse des Extravasculärem Gewebes nur beim Patienten mit dem Crigler-Najjar Syndrom die Masse in der Leber übersteigt. Hingegen ist dies bei den anderen Gruppen nicht der Fall.

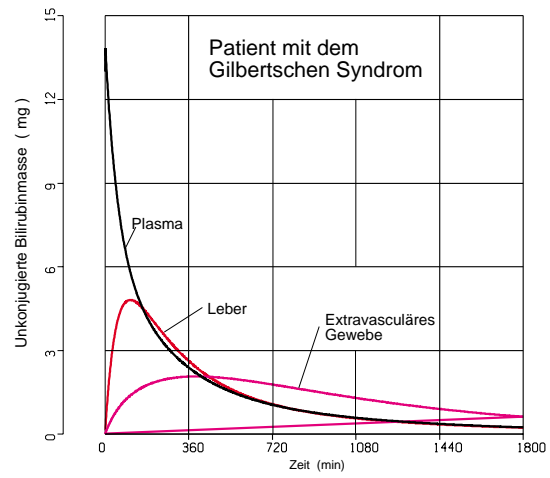
Außerdem interessierte uns noch die Menge an indirekten Bilirubin, die in der Leberzelle konjugiert wird. Abbildung 24 verdeutlicht klar, daß das Modell für den Menschen mit dem Gilbertschen Syndrom bedeutend weniger Masse kalkuliert, was auch der Realität entspricht.

Zusammenfassend kann berichtet werden, daß dieses Drei- Kompartimentmodell die gesunden von den pathologischen Erscheinungsbildern deutlich trennt und einen Einblick in die Krankheitsformen gibt. Anhand von Messungen von Bilirubinkonzentrationen im Plasma aus der Literatur wurde Modell im Falle eines Normalgesunden validiert und es wurden geringe Abweichungen (bis 0.0081 mg/ml) festgestellt.

Simulationsergebnisse beim Sechs- Kompartimentmodell Die Transferkoeffizienten wurden aufgrund von Meßdaten bestimmt, die aus Untersuchungen an Ratten vollzogen wurden. Ein Vergleich dieses Modells mit dem Drei- Kompartimentmodell bietet sich daher nicht an. Dafür beobachteten wir das Verhältnis von konjugiertem und unkonjugiertem Bilirubin in den jeweiligen Kompartimenten so wie schließlich die Menge in der Galle, die letztendlich zur Ausgescheidung gelangt (cf. Abbildung 25). Eine zusätzliche Erkenntnis über das Verhalten in den pathologischen Fällen können wir nicht gewinnen, da nur das unkonjugierte Bilirubin dafür verantwortlich ist.

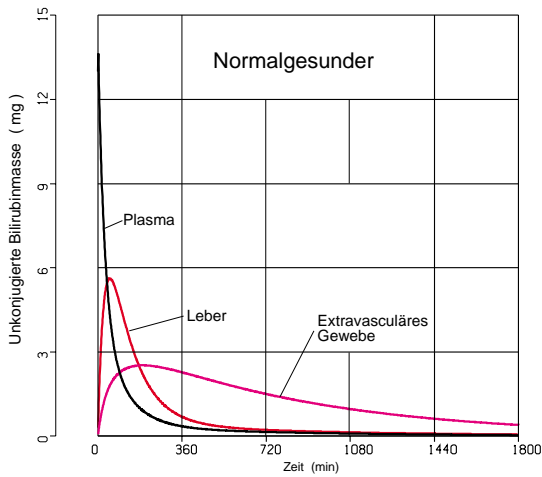


(a) Normalgesunder

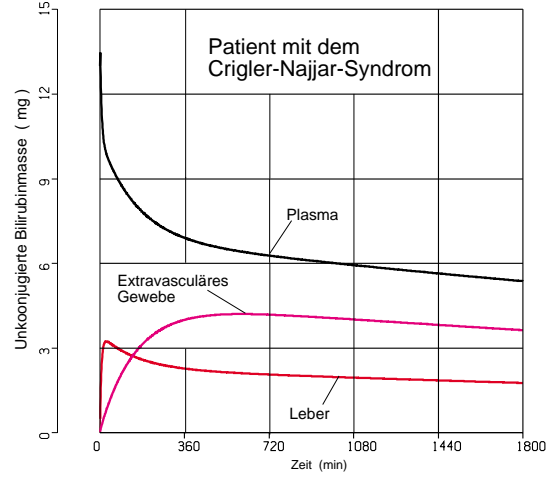


(b) Gilbertsches Syndrom

Abbildung 22: Bilirubinmasse im Plasma, in der Leber und im Extravasulärem Gewebe beim Drei- Kompartimentmodell (Normalgesunder und Patient mit dem Gilbertschen Syndrom).



(a) Normalgesunder



(b) Crigler-Najjar Syndrom

Abbildung 23: Bilirubinmasse im Plasma, in der Leber und im Extravasulärem Gewebe beim Drei- Kompartimentmodell (Normalgesunder und Patient mit dem Crigler-Najjar-Syndrom).

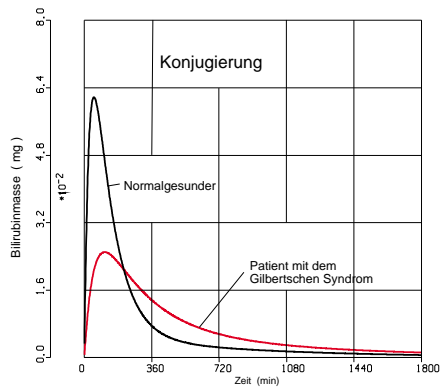


Abbildung 24: Bilirubinmasse in der Leber, die konjugiert wird (beim Drei- Kompartimentmodell).

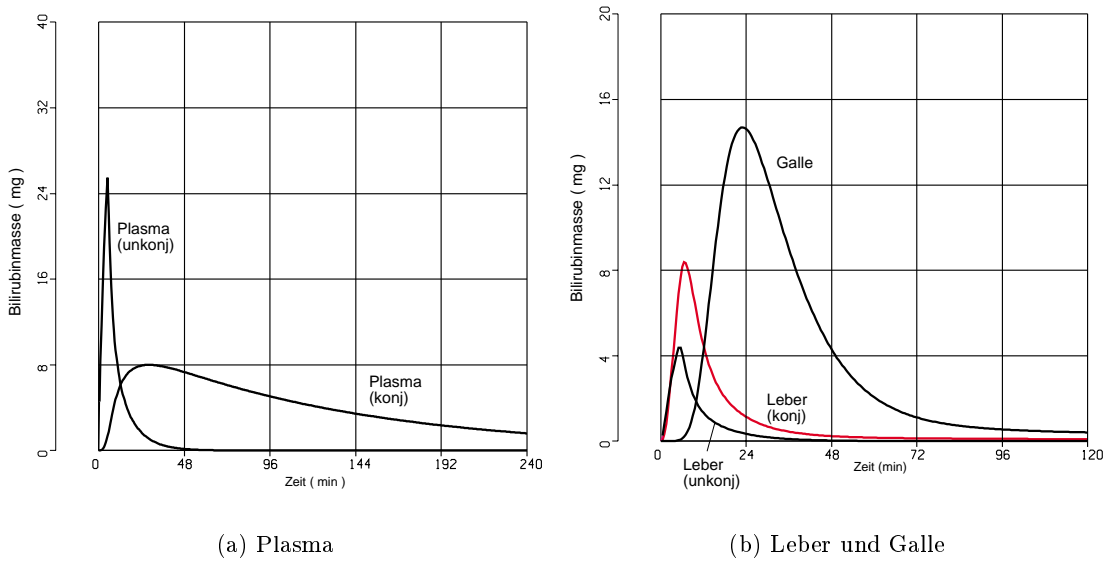


Abbildung 25: Bilirubinmasse (konjugiert und unkonjugiert) im Plasma, in der Leber und in der Galle (beim Sechs- Kompartimentmodell).

	k_{12}	k_{13}	k_{21}	k_{31}	k_{02}	$V_1(ml)$	$x_1(0) (mg)$
Normalgesunder	0.0065	0.0017	0.023	0.0047	0.011	45.6	13
Gilbertsches Syndrom	0.0065	0.0017	0.0097	0.0016	0.0052	45.6	13

Abbildung 26: Parameter beim Drei- Kompartimentmodell für den Normalgesunden und für einen Menschen mit dem Gilbertschen Syndrom

k_{12}	k_{13}	k_{21}	k_{31}	k_{01}	k_{03}
0.118	0.00433	0.0386	0.00283	0.00028	0

Abbildung 27: Parameter beim Drei- Kompartimentmodell für einen Patienten mit dem Crigler-Najjar Syndrom.

$k_{21} = 0.278$	$k_{54} = 0.001$	$k_{31} = 0.113$
$k_{12} = 0.294$	$k_d = 0.57$	$k_{06} = 0.011$
$k_{45} = 0.102$	$k_{13} = 0.198$	$k_{d5} = 0.415$
$V_1 = 17 \text{ ml}$	$k_{52} = 1.200$	$V_4 = 166 \text{ ml}$

Abbildung 28: Parameter für das Sechs- Kompartimentmodell.

5 Kohlenhydratstoffwechsel

Als nächste Anwendung von Kompartimentmodellen wird die Regulierung des Kohlenhydratstoffwechsels untersucht. Nach einführenden Bemerkungen über den Kohlenhydratstoffwechsel [18, 19, 20, 26] werden vier Modelle beschrieben und es werden Simulationsstudien durchgeführt, wobei die Konzentrationsverläufe von Glukose, Insulin und Glukagon unter verschiedenen Simulationsbedingungen in Diagrammform präsentiert werden.

5.1 Einleitung

Beim Kohlenhydratstoffwechsel kommt der Glukose eine zentrale Bedeutung als Energieträger zu, da alle Organe des menschliche Körpers mit Glukose ausreichend versorgt werden müssen. Im Falle unzureichender Versorgung ist die Funktion der Organe nicht mehr gewährleistet. Die *Glukose* gehört zu den Monosacchariden (Einfachzucker) und wird innerhalb der Monosacchariden unter den Hexosen (Anzahl der C-Atome ist 6) eingereiht. Wie bereits erwähnt, ist die Glukose der zentrale Energieträger des menschlichen Stoffwechsels, weshalb die Blut-Glukose-Konzentration (Blutzuckerspiegel) im Mittelpunkt des Kohlenhydratstoffwechsels steht. Der Blutzuckerspiegel wird im wesentlichen durch den Verbrauch, durch Zufuhr und durch die Bildung von Glukose bestimmt. Als globaler Kohlenhydratspeicher dient die Leber. Dort wird die Glukose als *Glykogen*, ein Polysaccharid, abgespeichert. Auch in den Muskeln können Kohlenhydrate gespeichert werden, allerdings nur für den lokalen Gebrauch.

Von besonderem Interesse sind die Stoffwechselwege der Glukose, nämlich die Glykolyse, die Glukoneogenese, die Glykogenese und die Glykogenolyse. Zunächst wird die Glukose in *Glukose-6-phosphat* überführt, das eine der Schlüsselsubstanzen im Stoffwechsel der Glukose darstellt. Hier teilen sich die Wege, wie es in Abbildung 29 gezeigt wird. Zwei Enzyme sind

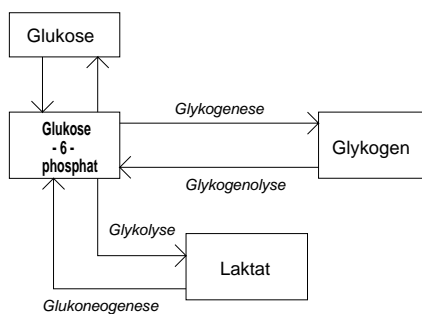


Abbildung 29: Stoffwechselwege der Glukose.

zunächst für die Phosphorylierung der Glukose zu Glukose-6-phosphat verantwortlich, nämlich *Hexokinase* und *Glukokinase*. Hexokinase wirkt auf alle Hexosen und weist eine sehr hohe Aktivität auf. Glukokinase hat eine geringere Aktivität als Hexokinase und ist vor allem in der Leber vorhanden. Die Enzymaktivität der Glukokinase wird durch das Insulin beeinflusst, somit ist diese Reaktion die erste Regelungsmöglichkeit der Glykolyse (siehe unten), weil das Reaktionsprodukt Glukose-6-phosphat nicht die Glukokinase (im Gegensatz zur Hexokinase) hemmt.

Unter **Glykolyse** versteht man den anaeroben Abbau der Glukose zu *Laktat* sowie die aerobe Glukoseverbrennung. Die **Glukoneogenese** ist im wesentlichen die Umkehrung der Glykolyse, das heißt die Neubildung von Glukose aus Nichtkohlenhydraten wie zum Beispiel aus Laktat und findet in der Leber und in der Niere statt. Das Enzym, das für die Reaktion von Glukose-6-phosphat zu Glukose verantwortlich ist, heißt *Glukose-6-phosphatase* und stellt somit den Gegenspieler zur Hexokinase dar. Insulin hemmt dieses Enzym, sodaß der Körper bei ausreichender Kohlenhydratzufuhr die Glukoneogenese fast völlig einstellt. Bei der Krankheitsform *Diabetes mellitus* (Zuckerkrankheit) fehlt jedoch diese Hemmung und es kommt trotz erhöhter Blutglukosekonzentration zu einer gesteigerten Glukoneogenese.

Unter **Glykogenese** versteht man die Glykogenbildung aus Glukose, wobei das Glykogen nur in der Leber (bis zu 10% des Gewichtes) und im Muskel (1% des Gewichtes) in größeren Mengen gespeichert wird. Als **Glykogenolyse** bezeichnet man die Umkehrung der Glykogenese, also den Glykogenabbau zu Glukose.

Die Glukosekonzentration im Blut wird im wesentlichen durch die *Hormone* Insulin und Glukagon reguliert. Aber auch Adrenalin und Wachstumshormone üben Einfluß auf den Glukosestoffwechsel aus.

Insulin ist das einzige glukosesenkende Hormon, es wird in den B-Zellen der Langerhansschen Inseln im Pankreas gebildet. Hauptreiz für die Insulinausschüttung ist ein erhöhter Blutzuckerspiegel. Insulin übt einen Einfluß auf den Metabolismus der Glukose in mehrfacher Hinsicht aus. Durch Aktivierung und Neubildung von Schlüsselenzymen der Glykolyse (Glukokinase) bewirkt Insulin einen Abbau der Glukose und somit eine Senkung des Blutzuckerspiegels. Weiters erreicht Insulin durch den erhöhten Pegel an Glukose-6-phosphat eine Steigerung der Glykogenese und trägt daher folglich zu einer Zunahme von Glykogen bei. Schließlich hemmt Insulin noch die Schlüsselenzyme der Glukoneogenese (Glukose-6-phosphatase). Beim *Diabetes mellitus* liegt eine ungenügende, gestörte Insulinwirkung vor. Bei einer Steigerung des Blutzuckerspiegels steht nicht genügend Insulin zur Verfügung, wodurch die Glukose vermindert von der Leber aufgenommen wird, um als Glykogen gespeichert zu werden. Folglich kommt es auch nicht zu einer Senkung der Blutglukosekonzentration.

Glukagon wird in den A-Zellen der Langerhansschen Inseln im Pankreas gebildet und wirkt antagonistisch zum Insulin. Der Reiz für die Glukagonausschüttung ist ein erniedrigter Blutzuckerspiegel. Durch Hemmung der Glykolyse, durch Erhöhen des Glykogenabbaus und durch die Förderung der Glukoneogenese in der Leber erreicht Glukagon eine Steigerung vom Blutzuckerspiegel. Auch das **Adrenalin** ist am Anstieg der Blutglukosekonzentration beteiligt, indem es die Glykogenolyse in Leber und Muskel erhöht.

Die *Normwerte* für die Blutglukosekonzentration liegen zwischen 65 und 100 mg/100ml (entspricht 3.6-5.6 mmol/l)⁶, für Insulin zwischen 8 und 24 mU/l (50-172 pmol/l) und für Glukagon zwischen 50 und 250 mg/l (14-83 pmol/l).

Die Regelungsvorgänge im Kohlenhydratstoffwechsel werden noch genauer bei der Beschreibung der Kompartimentmodelle erklärt.

⁶nach D. Seidel, H. Schmidt-Gayk und W. Stibbe, Normbereich von Laborwerten

5.2 Modelle des Kohlenhydratstoffwechsels

In diesem Abschnitt werden vier Modelle des Kohlenhydratstoffwechsels dargestellt, die sich einerseits in ihrer Komplexität und andererseits in der Art und Anzahl der Kompartimente unterscheiden. Unter den Modellen wird zwischen Minimalmodellen (in dieser Arbeit das Modell von Bolie [12] und das Modell von Berger und Rodbard [24]) und komplexen Modellen (hier Modell von Cobelli [8] und Modell von Cramp and Carson [7]) differenziert. Die Minimalmodelle werden meistens zur Lösung spezieller medizinischer Fragestellungen herangezogen wie zum Beispiel die Bestimmung der Insulinsensivität. Die komplexen Kompartimentmodelle geben darüberhinaus einen umfassenden Einblick in die regulierenden Vorgänge des Glukosemetabolismus und können auch die pathologischen Prozesse wie zum Beispiel bei Diabetes mellitus simulieren.

5.2.1 Modell von Bolie [12]

Bolie's Modell gilt als erstes Modell über die Blutglukoseregulation. Bolie zieht ein System mit zwei Kompartimenten in Betracht, eines für die Glukose und eines für das Insulin und setzt ein lineares Kompartimentmodell an. Mit x_1 wird die Glukosemenge und mit x_2 wird die Insulinmenge bezeichnet. Die Differentialgleichungen lauten:

$$\begin{aligned}\dot{x}_1(t) &= -a_{11}x_1(t) - a_{12}x_2(t) + u_1(t) \\ \dot{x}_2(t) &= a_{21}x_1(t) - a_{22}x_2(t) + u_2(t)\end{aligned}$$

wobei die a_{ij} geeignet bestimmte positive Konstante sind, sodaß die Verteilung und Interaktion zwischen Glukose und Insulin beschrieben werden kann. Die $u_i(t)$ symbolisieren eine intravenöse Injektion von Glukose und Insulin.

Mit diesen Gleichungen kann die Regelung des Blutzuckerspiegels durch Insulin nur im hyperglykämischen Bereich (Blutglukosekonzentrationswerte über ca. 100 mg/100ml) skizziert werden. Eine hypoglykämische Situation (Blutglukosekonzentrationswerte unter ca. 65 mg/100ml) kann daher wegen des Fehlens eines Kompartiments für Glukagon oder Adrenalin nicht behandelt werden.

5.2.2 Modell von Berger und Rodbard [24]

Mit diesem Modell simulierten die Entwickler das Verhalten von Plasmaglukose und Plasmainsulin bei insulinabhängigen Diabetikern (bei diesen Patienten kommt keine Insulinbildung zustande) nach einer *subcutanen* Injektion von Insulin. Das Modell ist also auf diese ganz spezielle Problemstellung zugeschnitten. Mathematisch wird die Insulinabhängigkeit der Patienten dadurch realisiert, daß die Glukosekonzentration keinen Einfluß auf das Plasmainsulin ausübt. Bei diesem Modell interessiert sich der Anwender für das Tagesprofil der Glukose und des Insulins, während bei den anderen Modellen, die später noch behandelt werden, das Kurzzeitverhalten (bis vier Stunden) im Vordergrund steht.

Berger und Rodbard postulieren ein System mit einem Kompartiment für Plasmaglukose und mit einem Kompartiment für Plasmainsulin. Abbildung 30 zeigt das Schema für das Modell und die einzelnen physiologischen Prozesse, die dabei beteiligt sind.

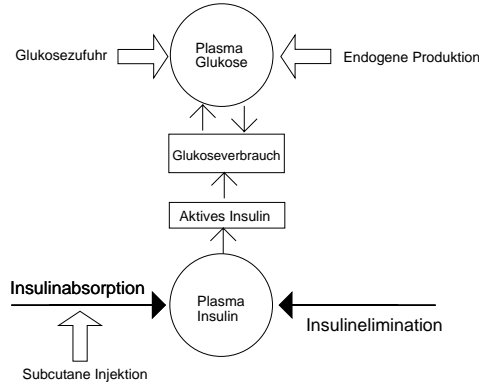


Abbildung 30: Modell nach Berger und Rodbard für den Kohlenhydratstoffwechsel nach einer subcutanen Insulininjektion.

Die Plasmainsulinkonzentration wird durch die Absorption der Injektion und von der Insulinelimination im Plasma beeinflusst. Die Absorption von Insulin (siehe Abbildung 31) wird mathematisch durch eine Michaelis-Menten-Dynamik ausgedrückt (normalisiert):

$$A(t) = 100 - \frac{100t^s}{(T_{50})^s + t^s} \tag{19}$$

wobei $A(t)$ in Prozent des injizierten Insulins angegeben wird, t ist die Zeit, s ist eine Konstante, die das Zeitverhalten der Absorption charakterisiert und T_{50} ist das Zeitintervall, in dem die Hälfte des injizierten Insulins absorbiert ist. T_{50} hängt linear von der Dosis der Insulinzufuhr (D) ab, also $T_{50}(t) = aD(t) + b$ (mit Konstanten a und b). Die Änderung in der Insulinkonzentration wird durch die erste Ableitung der Insulinabsorption (Gleichung (19)) und durch eine (lineare) Eliminationsrate k_e berechnet (cf. Abbildung 31). Man erhält:

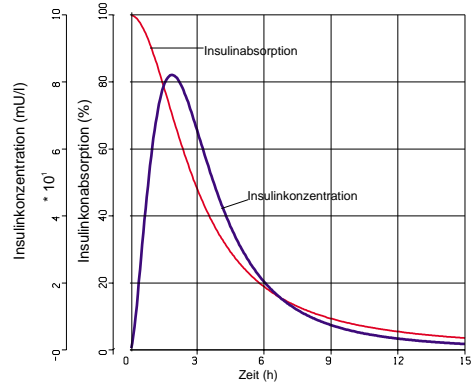


Abbildung 31: Insulinabsorption und Insulinkonzentration nach einer subcutanen Injektion von 24 U Insulin, berechnet mit den Gleichungen (19) und (20).

$$\frac{dI}{dt} = \left(\frac{s t^{s-1} (T_{50})^s D}{[(T_{50})^s + t^s]^2} - k_e I \right) / V_I \tag{20}$$

wobei V_I das Plasmavolumen von Insulin ist. Die Plasmaglukosekonzentration ergibt sich aus der Glukosezufuhr $G_{in}(t)$ und aus dem Glukoseverbrauch $G_{out}(t)$, und somit kann man die Differentialgleichung für die Änderung der Plasmaglukosekonzentration anschreiben mit

$$\frac{dG}{dt} = \frac{G_{in}(t) - G_{out}(t)}{V_G}$$

mit V_G ist das Plasmavolumen der Glukose. Es wird angenommen, daß der Glukoseverbrauch linear vom Insulin und in Form einer Michaelis-Menten-Gleichung von der Glukosekonzentration abhängt, also

$$G_{out}(t, I) = cI(t) + d \quad \text{und} \quad G_{out}(t, G) = \frac{V_{max}G}{K_m + G} \quad (21)$$

wobei c , d konstante Parameter und V_{max} , K_m die typischen Michaelis-Menten-Parameter sind. V_{max} hängt von Insulin ab und kann durch die Beziehung

$$V_{max}(I) = \frac{G_{out}(t, I)(K_m + G)}{G_b} \quad (22)$$

berechnet werden. G_b ist der basale Konzentrationswert der Glukose im Plasma (ca. 95 mg/100ml). Aus (21) und (22) ergibt sich dann die Formel für den Glukoseverbrauch:

$$G_{out}(G, I) = \frac{G(cI + d)(K_m + G_b)}{G_b(K_m + G)}$$

Die genauen Parameterwerte und die Werte für das Plasmavolumen kann der Leser in [24] nachschlagen. Berger und Rodbard entwickelten dieses Modell für klinische Zwecke, das heißt, die Ergebnisse von den Simulationsläufen zeigen die Auswirkungen auf die Blutglukosekonzentration und auf das Plasmainsulin bei verschiedenen Varianten der Insulinzufuhr. So konnten sie möglichst gute Zeitpunkte mit entsprechenden Dosierungen von subcutanen Insulininjektionen herausfinden, die unter anderen an Nahrungseinnahmen (realisiert durch G_{in}) angepaßt sind.

5.2.3 Das Modell von Cobelli [8]

Das Modell besteht aus drei Teilsystemen, die durch Kontrollmechanismen gekoppelt sind, nämlich ein System für Glukose, eines für Insulin und eines für das Glukagon. Während für die Glukose im Plasma und in der extrazellulären Flüssigkeit (x_1) und für das Glukagon im Plasma und in der interstitiellen Flüssigkeit (z_1) jeweils ein Kompartiment verwendet wurde, modellieren fünf Kompartimente das Insulinsystem, nämlich gespeichertes Insulin im Pankreas (y_S), sofort verfügbares Insulin im Pankreas (y_R), Insulin im Plasma (y_1), Insulin in der Leber (y_2) und Insulin in der interstitiellen Flüssigkeit (y_3). Abbildung 32 zeigt diese Kompartimente mit den Interaktionen untereinander, den Koppelungen und den physiologischen Prozessen und Funktionen, die auf die Kompartimente einwirken. Zum Unterschied zu den vorher erwähnten Minimalmodellen von Bolie und Berger/Rodbard findet nicht nur das Plasma Rücksicht in der Modellbildung. Somit kann dieses System vor allem durch die physiologischen Prozesse, die wir weiter unten näher untersuchen möchten, einen Einblick in den

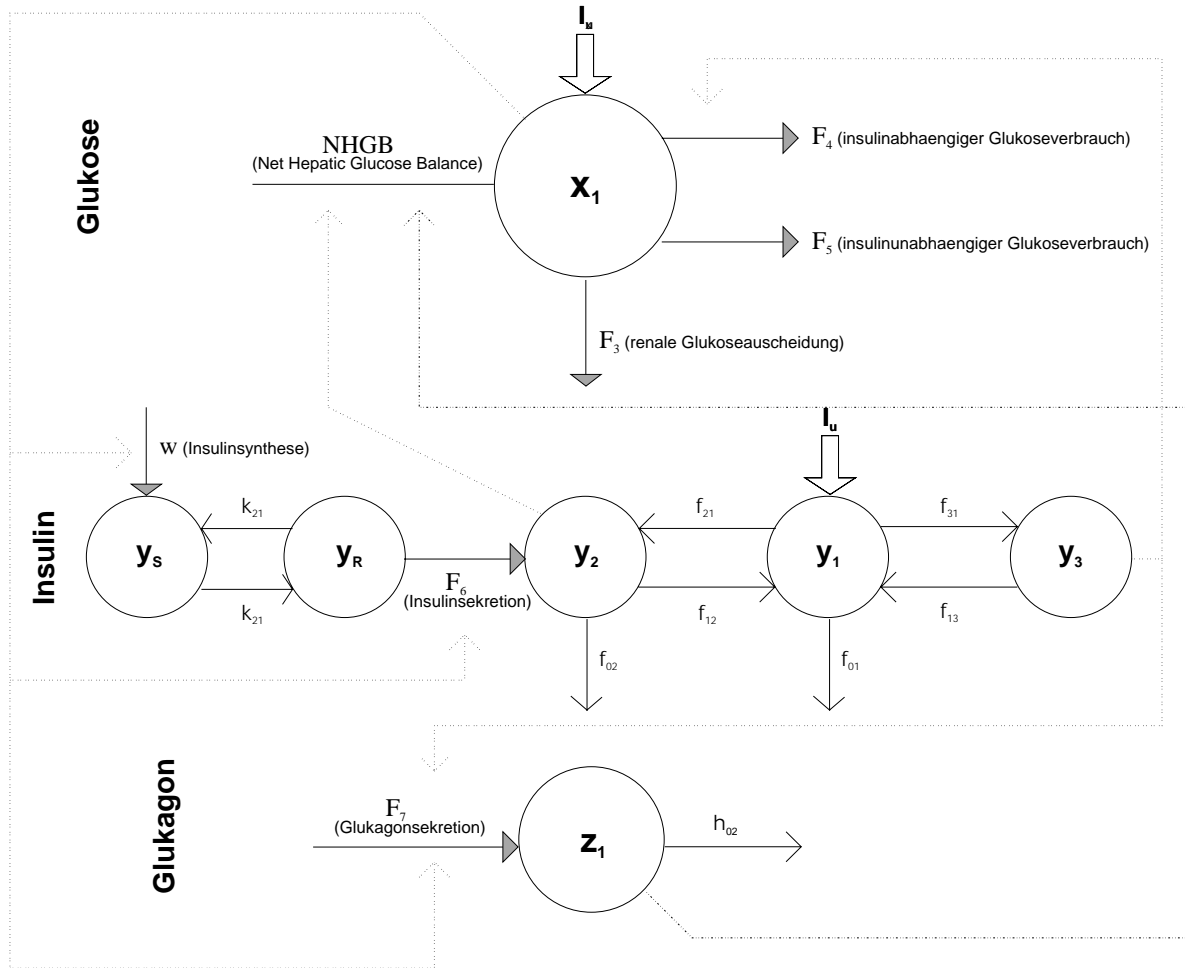


Abbildung 32: Modell von Cobelli für den Kohlenhydratstoffwechsel. Strichlierte Linien representieren Kontrollmechanismen, Pfeile mit ausgefüllter Spitze symbolisieren die physiologischen Prozesse und Pfeile mit einfacher Spitze bedeuten einen proportionalen Fluß.

Kohlenhydratstoffwechsel geben.

Im folgenden werden die einzelnen metabolischen Prozesse, die im Modell Beachtung fanden, genauer analysiert. Das sind für das Glukosesystem die NHGB (Net Hepatic Glucose Balance), die sich aus der Differenz zwischen Glukoseproduktion (F_1) und Glukoseaufnahme (F_2) der Leber ergibt, weiters die renale Ausscheidung der Glukose (F_3), der insulinabhängige Verbrauch (F_4) und der insulinunabhängige Verbrauch (F_5) der Glukose. Beim Insulinteilsystem wird die Insulinsynthese (w) und die Insulinsekretion (F_6) betrachtet und schließlich wird noch beim Glukagonsystem die Glukagonsekretion (F_7) angeführt. In diese Prozesse sind auch enzymatische Reaktionen eingebaut, welche zum Teil in der Einleitung besprochen wurden. Für die mathematische Formulierung der Enzymreaktionen zogen die Entwickler dieses Modells den Tangenshyperbolikus (\tanh) in Betracht. Mit dieser Funktion können die Sättigungscharak-

teristik, Schwellwerte und Kontrollmechanismen berücksichtigt werden (siehe später bei den einzelnen Prozessen).

Glukoseproduktion der Leber (F_1) Es wird heute angenommen, daß die Glukoseproduktion in der Leber von der Plasmaglukose, vom Insulin in der Leber und vom Glukagon im Plasma abhängt. Zum Beispiel wurden in [13] Versuche an insulinabhängigen Diabetikern angestellt, die Insulininfusionen verabreicht bekamen, damit die Insulinkonzentrationen die Normwerte nicht überstiegen, sodaß auf diese Weise der Einfluß auf die Glukoseproduktion ausgeschaltet wurde. Bei einem stabilen Blutzuckerspiegel von ca. 84 mg/100ml lag bei den Patienten die Glukoseproduktion bei 1.9 mg/min/kg. Nach einer intravenösen Infusion von Glukose (zu 50% Dextrose) über einen Zeitraum von zwei Stunden ging die Glukoseproduktion in der Leber zurück auf Werte von 0.2-0.4 mg/min/kg. Mathematisch setzten Cobelli et al. diesen Sachverhalt folgendermaßen an:

$$M_1(x_1) = 0.5(1 - \tanh[b_{13}(\frac{x_1 - x_1(0)}{V_x} + c_{13})])$$

V_x ist das Glukosevolumen von Plasma und extrazellulärer Flüssigkeit und wurde von uns mit 14 Liter (bei einem Körpergewicht von 70 kg) angenommen. b_{13} und c_{13} sind konstante Parameter, wobei c_{13} der Schwellwertbereich sein soll, ab dem die Glukosekonzentration Einwirkungen auf die Glukoseproduktion haben soll. c_{13} wurde auf 20 gesetzt, das heißt, ab 20 mg/100ml unter dem basalen Wert wird bei steigender Glukosekonzentration der tanh immer größer, und somit kommt es durch das Minus vor dem tanh zu einer Abnahme von $M_1(x_1)$, was zu einer Verminderung der Glukoseproduktion beiträgt.

Auch im weiteren wird diese mathematische Formulierung für die metabolischen Prozesse beim Modell von Cobelli verwendet, wobei immer das selbe Prinzip zur Geltung kommt, nämlich durch einen Schwellwertbereich und ein Plus oder Minus vor dem tanh wird in Abhängigkeit von Über- (Positiver Schwellwert) und Unterschreiten (negativer Schwellwert) dieses Bereiches eine Steigerung oder Abnahme in der Produktion, Aufnahme, Ausscheidung, im Verbrauch, in der Synthese oder in der Sekretion erreicht.

In [14] unter anderen wurden die Wirkungen von Insulin in der Leber (Senkung) und Glukagon (Anstieg) auf die Glukoseproduktion untersucht, indem der Glukosekonzentrationspiegel konstant gehalten wurde. Im Modell werden diese Sachverhalte durch die Funktion $H_1(y_2)$ für den Einfluß von Insulin und durch die Funktion $G_1(z_1)$ für die Auswirkung auf die Glukoseproduktion durch Glukagon dargestellt. Sie lauten:

$$H_1(y_2) = 0.5(1 - \tanh[b_{12}(\frac{y_2 - y_2(0)}{V_L} + c_{12})])$$

mit V_L ist das Volumen der Leber (2.1 Liter), b_{12} ist eine Konstante und der Schwellwertbereich c_{12} wurde mit 7 (μ U/ml) angesetzt.

$$G_1(z_1) = 0.5(1 + \tanh[b_{11}(\frac{z_1 - z_1(0)}{V_z} + c_{11})])$$

wobei V_z das Volumen von Plasma und interstitiellen Flüssigkeit (14 Liter) ist, b_{11} wieder eine Konstante und c_{11} als -0.85 (ng/ml) gewählt wurde.

Aus diesen drei Funktionen (M_1, H_1, G_1) setzten Cobelli et al. die gesamte Glukoseproduktion in der Leber zusammen, indem sie diese drei Funktionen multiplikativ verknüpfen, um die gegenseitige Abhängigkeit auszudrücken. Das ergibt

$$F_1(x_1, y_2, z_1) = a_{11}G_1(z_1)H_1(y_2)M_1(x_1)$$

wobei a_{11} eine Konstante ist. In Abbildung 33 berechneten wir diese Glukoseproduktion in der Leber in Abhängigkeit von x_1 mit den oben angeschriebenen Formeln und den in [8] angegebenen Werten der Parameter aus. Die Glukagonkonzentration hielten wir auf dem basalen Wert von 0.075 ng/ml fest, während wir die Insulinkonzentration der Leber um 5 μ U/ml inkrementierten. Wir konnten allerdings nicht herausfinden, in welcher Einheit F_1 Ergebnisse liefert, oder welchen Umrechnungsfaktor die Autoren für das Modell verwendeten. In unserer Abbildung (sowie in allen weiteren Abbildungen, die die metabolischen Prozesse beschreiben) haben wir die Werte, die F_1 liefert, aufgenommen, daneben jedoch einen ungefähren Wertebereich aus der Literatur angegeben.

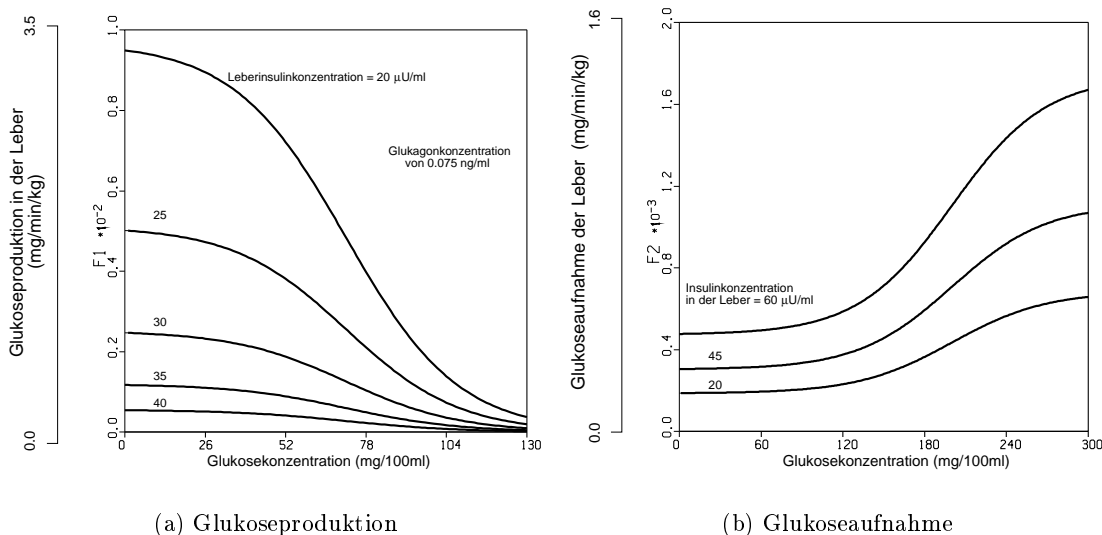


Abbildung 33: Glukoseproduktion F_1 und Glukoseaufnahme F_2 in der Leber.

Glukoseaufnahme in der Leber (F_2) Die Glukoseaufnahme der Leber (das ist im großen und ganzen die Umwandlung von Glukose in Glykogen) wird im wesentlichen durch die Plasmaglukose und durch das Insulin in der Leber geregelt. Auch hier wurde wieder der tanh in die mathematische Beschreibung aufgenommen. Die Einwirkung von Insulin auf die Glukoseaufnahme der Leber wird durch die Formel

$$H_2(y_2) = 0.5(1 - \tanh[b_{21}(\frac{y_2 - y_2(0)}{V_L} + c_{21})])$$

ausgedrückt, wobei b_{21} eine Konstante und c_{21} wieder der Schwellwertbereich ist. Eine Zunahme von Insulin in der Leber vermindert also die Glukoseaufnahme in der Leber. Der Einfluß von Plasmaglukose auf $F_2(x_1, y_2)$ wird mathematisch folgendermaßen errechnet:

$$M_2(x_1) = a_{221} + a_{222}0.5(1 + \tanh[b_{22}\left(\frac{x_1 - x_1(0)}{V_x} + c_{22}\right)])$$

Die a_{22j} und b_{22} sind feste Parameter. c_{22} wurde mit -108.5 angesetzt, das heißt ergo, daß erst bei einer Glukosekonzentration von ca. 200 mg/100ml der tanh positiv wird und somit $M_2(x_1)$ zu einer Zunahme der Umwandlung von Glukose zu Glykogen beiträgt. Auch die Glukoseaufnahme in der Leber setzten die Entwickler dieses Modells durch Multiplikation von $M_2(x_1)$ und $H_2(y_2)$ an. Dies ergibt:

$$F_2(x_1, y_2) = H_2(y_2)M_2(x_1)$$

In Abbildung 33 sind die Ergebnisse von F_2 bei festen Konzentrationswerten des Leberinsulins dokumentiert.

Renale Ausscheidung der Glukose (F_3) Hier findet die Nierenschwelle (Plasmaglukosekonzentration von 180 mg/100ml) Eingang in das Modell, ab der es zu einer Ausscheidung von Glukose kommt. Die renale Exkretion der Glukose ist unabhängig von Insulin und Glukagon, ist nahezu Null bei Konzentrationswerten der Plasmaglukose unter der Nierenschwelle (ausgedrückt durch $M_{31}(x_1)$, siehe weiter unten) und nimmt bei der Überschreitung der Nierenschwelle eine lineare Form an ($M_{32}(x_1)$). Die Gleichungen sind folgende:

$$F_3(x_1) = M_{31}(x_1)M_{32}(x_1)$$

mit den Funktionen

$$\begin{aligned} M_{31}(x_1) &= 0.5(1 + \tanh[b_{31}\left(\frac{x_1}{V_x} + c_{31}\right)]) \\ M_{32}(x_1) &= a_{321}\frac{x_1}{V_x} + a_{322} \end{aligned}$$

wobei die a_{32j} und b_{31} Konstante sind, und c_{31} die Nierenschwelle darstellt.

Insulinabhängiger Glukoseverbrauch (F_4) Der Wirkungsort des insulinabhängigen Glukoseverbrauchs sind hauptsächlich die Muskeln und das adipöse Gewebe. In [15] wird je ein Dreikompartimentmodell für Insulin und Glukose aufgestellt in der Form eines Mammillarysystems mit je einem Zentralkompartiment (dem Plasma), einem kleineren schnell vermischbaren Kompartiment und einem größeren langsam vermischbaren Kompartiment. Weiters wird in [15] nachgewiesen, daß das langsam vermischbare Kompartiment des Insulins verantwortlich für den peripheren Glukoseverbrauch in den Muskeln und im adipösen Gewebe ist (siehe Figure 6 in [15]). Im Modell von Cobelli wird hierfür das Insulin in der interstitiellen Flüssigkeit y_3 in Betracht gezogen. Eine größere Menge von Insulin in der interstitiellen Flüssigkeit bewirkt eine vermehrte periphere Glukosenutzung. Die mathematische Formulierung, die diese

Korrelation veranschaulichen soll, ist

$$H_4(y_3) = 0.5(1 + \tanh[b_{41} \left(\frac{y_3 - y_3(0)}{V_I} + c_{41} \right)])$$

dabei ist V_I das Volumen der interstitiellen Flüssigkeit und wurde auf 7 Liter gesetzt. Der Schwellwert c_{41} wird mit -50.9 ($\mu\text{U/ml}$) angegeben, das heißt, ab ca. $58 \mu\text{U/ml}$ Insulin in der interstitiellen Flüssigkeit beginnt eine Zunahme des Glukoseverbrauchs in den Muskeln und im adipösen Gewebe. Weiters wird dieser insulinabhängige Glukoseverbrauch auch von der Glukose selbst bestimmt und mit folgender Gleichung modelliert

$$M_4(x_1) = 0.5(1 + \tanh[b_{42} \left(\frac{x_1 - x_1(0)}{V_x} + c_{42} \right)])$$

c_{42} ist -20.2 ($\text{mg}/100\text{ml}$), also nimmt jener Glukoseverbrauch ab ungefähr $115 \text{mg}/100\text{ml}$ Glukosekonzentration zu. Mit M_4 und H_4 erhält man die gesamte Funktion für die periphere Glukosenutzung und zwar

$$F_4(x_1, y_3) = a_{41} H_4(y_3) M_4(x_1)$$

F_4 ist in Abbildung 34 niedergelegt.

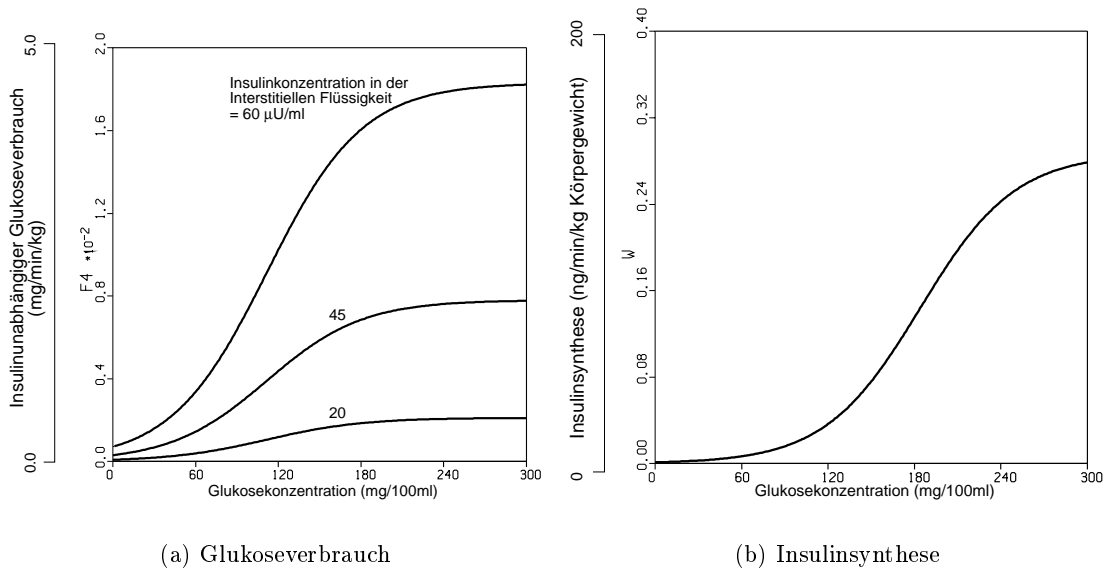


Abbildung 34: Peripherer Glukoseverbrauch F_4 und Insulinsynthese w .

Insulinunabhängiger Glukoseverbrauch (F_5) In [16] wird bewiesen, daß die Glukoseaufnahme im zentralen Nervensystem unabhängig von der Insulinkonzentration oder von anderen

Hormonen ist und nur von der Glukosekonzentration bestimmt wird. Die folgenden Gleichungen sollen dies zum Ausdruck bringen.

$$F_5(x_1) = M_{51}(x_1) + M_{52}(x_1)$$

wobei

$$\begin{aligned} M_{51}(x_1) &= a_{51} \tanh[b_{51} \left(\frac{x_1 - x_1(0)}{V_x} + c_{51} \right)] \\ M_{52}(x_1) &= a_{52} \frac{x_1 - x_1(0)}{V_x} + b_{52} \end{aligned}$$

mit den üblichen konstanten Parametern a_{5j} , b_{5j} und dem Schwellwert c_{51} .

Insulinsynthese (w) und Insulinsekretion (F_6) In [9] wird ein Insulinteilsystem entworfen, das dann auch im Modell von Cobelli zum Einsatz kommt. Darin wird angenommen, daß die Insulinsynthese nur von der Blutglukosekonzentration kontrolliert wird, und ab Werte von ca. 180 mg/100ml Plasmaglukosekonzentration eine vermehrte Insulinbildung im Pankreas auftritt. Die Insulinsynthese wird mathematisch angeschrieben durch

$$w(x_1) = 0.5 a_w (1 + \tanh[b_w \left(\frac{x_1 - x_1(0)}{V_x} + c_w \right)])$$

und ist in Abbildung 34 graphisch verdeutlicht. Die Insulinsekretion wird durch eine Funktion von x_1 und y_R (siehe Abbildung 32) modelliert und lautet

$$F_6(y_R, x_1) = 0.5 a_6 (1 + \tanh[b_6 \left(\frac{x_1 - x_1(0)}{V_x} + c_6 \right)]) y_R$$

c_6 ist -19.68 (mg/100ml), also ab einer Glukosekonzentration von ungefähr 110 mg/100ml setzt ein Anstieg in der Insulinsekretion ein.

Glukagonsekretion (F_7) In [17] wurde durch Experimente festgestellt, daß durch Glukose- und Insulininfusionen (0.25 g/kg/h bzw. 0.003 U/kg/min) ein starker Abfall von Plasmaglukagon zu verzeichnen ist, nämlich von 75 pg/ml vor den Infusionen auf 55 pg/ml 60 Minuten nach den Infusionen. Dieses Verhalten soll durch folgende Formeln angenähert werden

$$F_7(x_1, y_3) = a_{71} H_7(y_3) M_7(x_1)$$

wobei

$$\begin{aligned} H_7(y_3) &= 0.5 (1 - \tanh[b_{71} \left(\frac{y_3 - y_3(0)}{V_I} + c_{71} \right)]) \\ M_7(x_1) &= 0.5 (1 - \tanh[b_{72} \left(\frac{x_1 - x_1(0)}{V_x} + c_{72} \right)]) \end{aligned}$$

Die Glukosesekretion F_7 ist Abbildung 35 dargestellt.

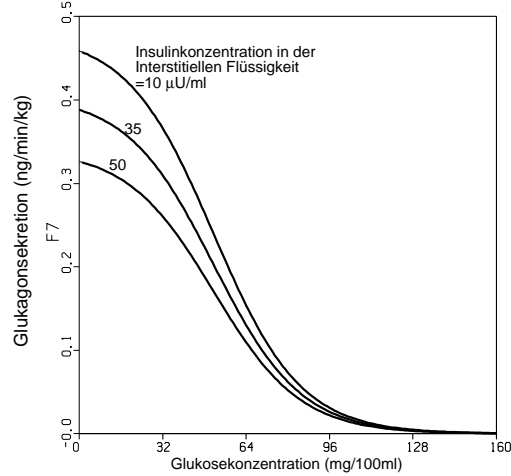


Abbildung 35: Glukagonsekretion.

Die Modellgleichungen Mit diesen oben erwähnten Funktionen, die die metabolischen Prozesse beschreiben, werden nun die Differentialgleichungen des gesamten Modells von Cobelli formuliert. Es werden folgende Variablen (in Klammer dahinter die Mengeneinheit, in der gerechnet werden soll) eingeführt:

x_1 ist die Menge von Glukose im Plasma und in der extrazellulären Flüssigkeit (mg), y_S ist die gespeicherte Insulinmenge im Pankreas (μU), y_R ist die Menge des sofort freisetzbaren Insulins im Pankreas (μU), y_1 stellt die Insulinmenge des Plasmas (μU) dar, y_2 ist die Insulinmenge in der Leber (μU), y_3 symbolisiert die Menge an Insulin in der interstitiellen Flüssigkeit (μU) und z_1 ist die Glukagonmenge im Plasma und in der interstitiellen Flüssigkeit (ng). Mit diesen Bezeichnungen lauten die Differentialgleichungen ($NHGB = F_1 - F_2$ ist die Net Hepatic Glucose Balance):

$$\begin{aligned}
 \dot{x}_1(t) &= NHGB(x_1, y_2, z_1) - F_3(x_1) - F_4(x_1, y_3) - F_5(x_1) + Glukosezufuhrtrate \\
 \dot{y}_S(t) &= -k_{21}y_S + k_{12}y_R + w(x_1) \\
 \dot{y}_R(t) &= k_{21}y_S - k_{12}y_R + F_6(y_R, x_1) \\
 \dot{y}_1(t) &= -(m_{01} + m_{21} + m_{31})y_1 + m_{12}y_2 + m_{13}y_3 + Insulinzufuhrtrate \\
 \dot{y}_2(t) &= -(m_{02} + m_{12})y_2 + m_{21}y_1 + F_6(y_R, x_1) \\
 \dot{y}_3(t) &= -m_{13}y_3 + m_{31}y_1 \\
 \dot{z}_1(t) &= -h_{02}z_1 + F_7(x_1, y_3)
 \end{aligned}$$

mit m_{ij} , h_{02} und k_{ij} sind konstante Parameter. Alle Parameter sowie die Volumina V_x , V_L und V_I und Hinweise für die Anfangswerte sind in [8] zu finden.

Kritische Anmerkungen zum Modell von Cobelli Die Entwickler dieses Modells simulierten sowohl hyperglykämische als auch hypoglykämische Situationen bei Diabetikern und Normalgesunden. Zur Validierung des Modells betrachteten sie das Verhalten der Modellvariablen bei verschiedenen Testinputs. Solche Testinputs waren zum Beispiel eine intravenöse

Glukoseinjektion, um den intravenösen Glukosetoleranz-Test (IVGTT) zu modellieren, und eine Glukoseinfusion von 12.5 bis 25 g in 60 Minuten. Auch den Tolbutamide-Test führten Cobelli et al. an ihrem Modell durch, bei dem eine hypoglykämische Situation durch Beigabe von Tolbutamide hervorgerufen wird. Weiters simulierten die Modellierer den intravenösen Insulintoleranz-Test (IVITT) sowie das Verhalten des Systems bei konstanten Insulininfusionen. Abbildungen, Resultate und Graphen sind in [8] zu finden. Mit diesem Modell konnten Cobelli et al. auch den Kohlenhydratstoffwechsel bei einem Diabetiker einsetzen, indem sie die Glukoseaufnahme in der Leber F_2 konstant wählten, $H_4(y_3)$ einen festen Wert gaben und einige Parameterwerte änderten, vor allem die Parameter, die im Insulinsystem Verwendung fanden. Außerdem kann dieses Modell schnell durch Ändern der basalen Werte $x_1(0)$, $y_S(0)$, $y_R(0)$, $y_i(0)$ und $z_1(0)$ auf eine spezielle Person angeglichen werden.

Interessant ist der Einsatz des tanh, mit dem Cobelli et al. die enzymatischen Reaktionen berechneten. In den meisten medizinischen Lehrbüchern werden solche enzymatischen Reaktionstypen allerdings mit einer Michaelis-Menten Dynamik modelliert, wie sie auch im Modell von Cramp and Carson (siehe unten) zum Einsatz kam. Ein weiterer Diskussionspunkt beim Modell von Cobelli ist sicherlich, daß für die Glukose (die eine zentrale Rolle im Kohlenhydratstoffwechsel spielt) nur ein Kompartiment aufgestellt wurde und nicht zum Beispiel zwischen Plasmaglukose und portaler Glukose wie im Modell von Cramp and Carson unterschieden wird. Eine feinere Unterteilung für das Glukoseteilsystem und auch für das Glukagonsystem wird im nächsten Modell (von Cramp und Carson) gemacht.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde das Modell von Cobelli mit den angegebenen Parameterwerten programmiert und auf der Basis dieses Modells Simulationsstudien durchgeführt, die zu Ergebnissen führten, die zum Teil nicht verifiziert werden konnten. Wir vermuten, daß entweder Parameterwerte falsch waren, Umrechnungsfaktoren vergessen wurden, Einheiten vertauscht wurden oder die Parameter nicht auf die Einheiten abgestimmt waren. Das Vertrauen in die Angabe war von vornherein nicht hoch, da bei allen Parameterangaben die Dimensionsangabe fehlte.

5.2.4 Das Modell von Cramp and Carson [7]

Im Unterschied zu den vorher erwähnten Modellen wird hier ein eigenes Kompartiment für Glukose-6-phosphat konstruiert, dessen Variable auch bei den metabolischen Prozessen der Glukoneogenese, der Glykogenese und der Glykogenolyse eine wesentliche Rolle in der mathematischen Formulierung spielt. Interessanterweise wurde aber bei der Glykolyse auf eine Einbindung der Glukose-6-phosphat-Variable in die Formel verzichtet, sodaß die Glykolyse unabhängig von der Glukose-6-phosphat-Konzentration modelliert wurde.

Neben einem Kompartiment für Glukose-6-phosphat (x_4 , M) fanden auch noch ein Kompartiment für Glykogen (x_3 , M), eins für die portale Glukose (x_2 , M) sowie Plasmaglukose (x_1 , M) und je ein Kompartiment für portales Insulin (x_6 , mU), Plasmainsulin (x_5 , mU), portales Glukagon (x_8 , μg), Plasmaglukagon (x_7 , μg) und Adrenalin (x_9 , mg) Eingang in das Modell von Cramp and Carson. In Abbildung 36 ist dieses Modell graphisch skizziert, wobei gestrichelte Linien hormonelle Einflüsse andeuten.

Ein weiterer Unterschied zu den anderen weiter oben beschriebenen Modellen ist die Möglichkeit, eine orale Glukoseeinnahme zu modellieren. Diese Einnahme wird im Modell mit einem

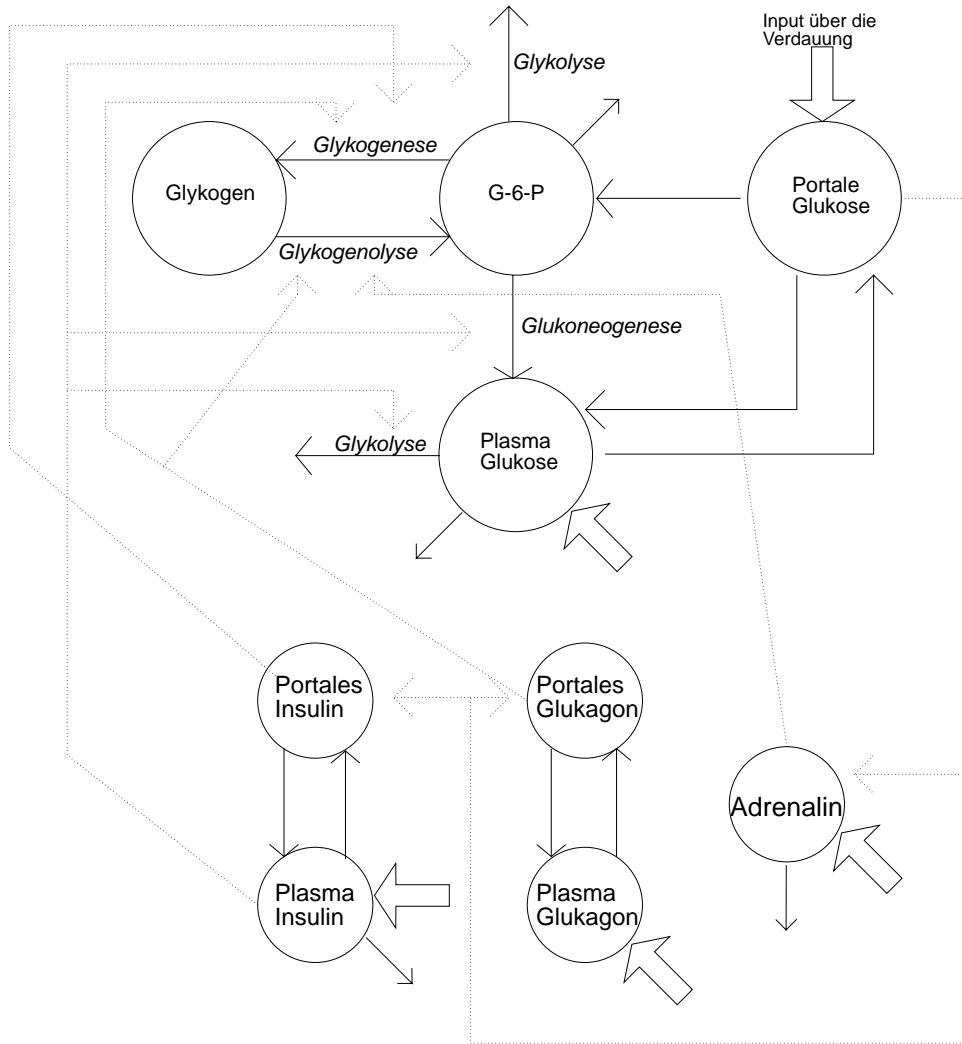


Abbildung 36: Modell von Cramp and Carson.

Input I_2 am Kompartiment der portalen Glukose realisiert, sodaß mit diesem System der orale Glukosetoleranz-Test (oGTT) simuliert werden kann. Der oGTT ist nach [26] auch das heute am verbreitetste Verfahren zur Bestimmung der Glukosetoleranz und somit zur Erkennung einer Zuckerkrankheit.

Auch bei diesem Modell wollen wir nun die einzelnen metabolischen Prozesse näher analysieren, das wären hier die Glykolyse, die Glukoneogenese, die Glykogenese und die Glykogenolyse (vgl. Einleitung). Im Gegensatz zu Cobelli et al. beschreiben Cramp and Carson diese Stoffwechselforgänge nicht mit dem Tangenshyperbolikus sondern mit einer Michaelis-Menten Dynamik. Schwellwerte, Sättigungscharakteristiken und hormonelle Einwirkungen drücken sie durch Fallunterscheidungen in den einzelnen Funktionen aus. Die „Laufvariablen“ sind bei der Glukoneogenese das Glukose-6-phosphat und das Plasmainsulin, bei der Glykogenese und

Glykogenolyse nur das Glukose-6-phosphat während bei der Glykolyse die Glukose und das Plasmainsulin als Laufvariable dienen.

Die Glykolyse $f_1(x_1, x_5, x_7)$ Es wird angenommen, daß die Glykolyse von der Plasmaglukose abhängt und vom Plasmainsulin sowie vom Plasmaglukagon gesteuert wird. Bei einer Plasmainsulinmenge von unter 65 mU wird f_1 Null gesetzt, das heißt, die Glukose wird nicht zu Laktat abgebaut. Unterschieden wird noch bei einer Insulinmenge zwischen 65 mU und 700 mU und einer Insulinmenge von über 700 mU. Ab diesem Wert spielt dann das Insulin eine gewichtete Rolle bei der Glykolyse. Beim Plasmaglukagon ist 0.42 μg der kritische Wert, bei dem die Modellierer eine Fallunterscheidung in der Formulierung der Gleichung für die Glykolyse durchführten. Bei Werten von über 0.42 μg Plasmaglukagon sinkt die Glykolyse, was bei Plasmainsulinwerten größer als 700 mU allerdings keine Bedeutung mehr zeigt. Die mathematische Formulierung lautet:

$$f_1(x_1, x_5, x_7) = \begin{cases} \frac{0.25x_1}{22.7+1150x_1} & \text{falls } 65 < x_5 \leq 700 \text{ und } x_7 \leq 0.42 \\ \frac{0.215x_1}{22.7+1150x_1} & \text{falls } 65 < x_5 \leq 700 \text{ und } x_7 > 0.42 \\ \frac{0.25x_1(x_5-699)}{22.7+1150x_1(x_5-699)} & \text{falls } x_5 < 700 \\ 0 & \text{falls } x_5 \leq 65 \end{cases}$$

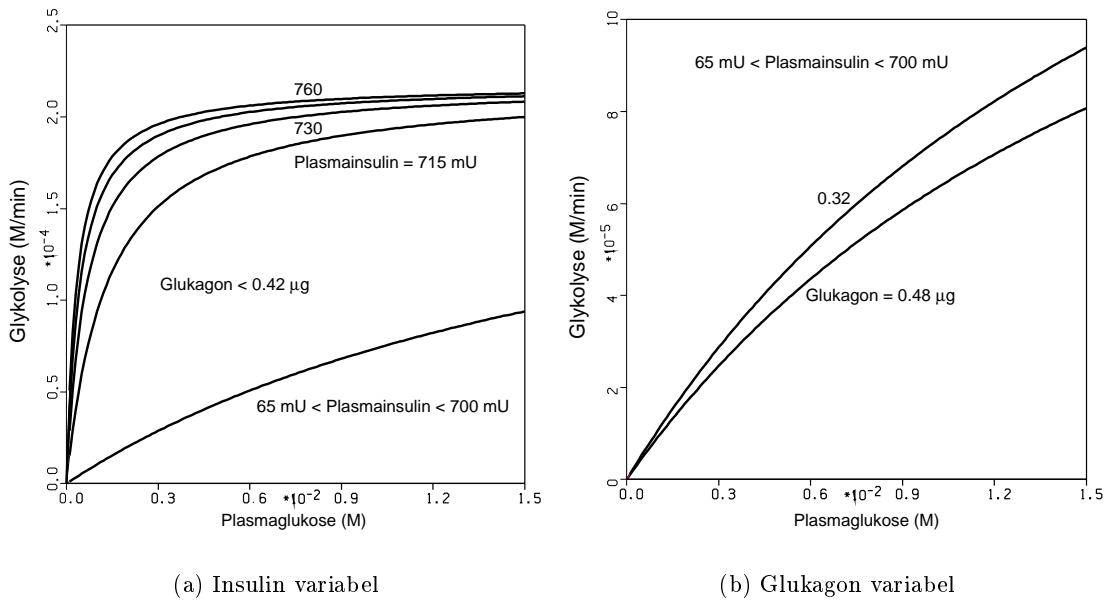
In Abbildung 37 wurde f_1 ausgerechnet. Einmal wurde das Glukagon festgehalten und das Insulin variiert und das andere mal wurde der Wechsel der Glykolyse bei verschiedenen Glukagonwerten (kleiner als 0.42 μg und größer als 0.42 μg) verdeutlicht.

Die Glukoneogenese $f_2(x_4, x_5)$ Zum Unterschied zur Glykolyse ist bei dieser Modellierung der Glukoneogenese das Glukose-6-phosphat die Laufvariable. Weiters beeinflußt auch noch das Plasmainsulin diese physiologische Funktion, sodaß Cramp and Carson bei einer Plasmainsulinmenge von 300 mU die Gleichung für die Glukoneogenese änderten, indem bei Werten unter 300 mU das Insulin keine direkte Wirkung auf f_2 ausübt. Die Formulierung für die Glukoneogenese wird angeschrieben mit:

$$f_2(x_4, x_5) = \begin{cases} \frac{6.82x_4}{2+1000x_4} & \text{falls } x_5 \leq 300 \\ \frac{6.82x_4}{2+1000x_4(x_5-293)/7} & \text{falls } x_5 > 300 \end{cases}$$

Die Abbildung 38 zeigt die Glukoneogenese in Abhängigkeit vom Glukose-6-phosphat bei verschiedenen Plasmainsulinwerten.

Die Glykogenese $f_3(x_4, x_3, x_6, x_8)$ Der Wirkungsort der Glykogenese ist die Leber, deshalb wird diese Glykogenbildung durch das portale Insulin und durch das portale Glukagon gesteuert. Denn bei einer portalen Insulinmenge unter 32 mU oder einer portalen Glukagonmenge über 0.35 μg wird die Glykogenese im Modell von Cramp and Carson völlig eingestellt.



(a) Insulin variabel

(b) Glukagon variabel

Abbildung 37: Die Glykolyse.

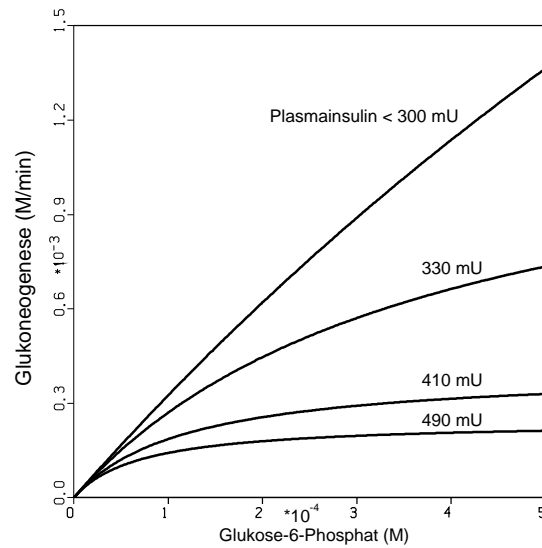


Abbildung 38: Die Glukoneogenese.

Außerdem wird ab einer Leberglykogenkonzentration von 0.5 M kein Glykogen mehr in der Leber gebildet. Ansonsten verhält sich dieser Prozeß wieder in der Form einer Michaelis-Menten Gleichung mit dem Glukose-6-phosphat als unabhängige Variable. Die gesamte Gleichung für

die Glykogenese wird folgendermaßen definiert:

$$f_3(x_4, x_3, x_6, x_8) = \begin{cases} \frac{1.25x_4}{0.10722+1848.3x_4} & \text{falls } x_6 \geq 32 \text{ und } x_3 \leq 0.5 \text{ und } x_8 \leq 0.35 \\ 0 & \text{falls } x_6 < 32 \text{ oder } x_3 > 0.5 \text{ oder } x_8 > 0.35 \end{cases}$$

Der Graph von f_3 ist in Abbildung 39 für den Fall, bei dem eine Glykogenbildung aus Glukose zustande kommt, gezeigt.

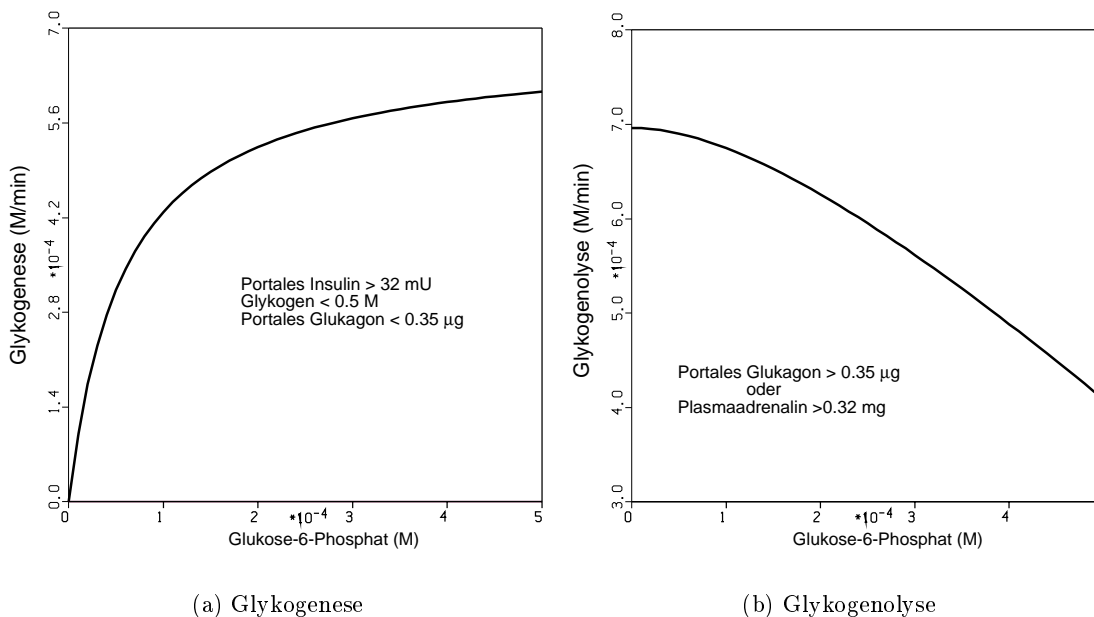


Abbildung 39: Die Glykogenese und die Glykogenolyse.

Die Glykogenolyse $f_4(x_4, x_8, x_9)$ Als letzten physiologischen Prozeß im Kohlenhydratstoffwechsel beim Modell von Cramp and Carson besprechen wir noch die Glykogenolyse, also die Umkehrung der Glykogenese. Auch hier spielt das Glukose-6-phosphat die zentrale Rolle in der Formulierung der Gleichung diesmal allerdings in Form einer modifizierten Michaelis-Menten Dynamik mit einem absteigenden Graphen, wie er in Abbildung 39 errechnet wurde, und hat die Form

$$f(x) = \frac{k_1 - k_2x}{k_3 - k_4x + \frac{k_5}{k_6x+1}}$$

Die Glykogenolyse ist im Modell auch der einzige metabolische Vorgang, bei dem Cramp and Carson das Adrenalin mit in die Formulierung setzten, und zwar kommt es bei einer Plasmaadrenalinmenge unter 0.32 mg und gleichzeitiger portaler Glukagonmenge unter 0.35 μg zu keinem Glykogenabbau zu Glukose in ihrem Modell. Die Gleichung für die Glykogenolyse

läßt sich wie folgt anschreiben:

$$f_4(x_4, x_8, x_9) = \begin{cases} \frac{0.03 - 31.2x_4}{32 - 1000x_4 + 11.1/(4000x_4 + 1)} & \text{falls } x_8 \geq 0.35 \text{ oder } x_9 \geq 0.32 \\ 0 & \text{falls } x_8 < 0.35 \text{ und } x_9 < 0.32 \end{cases}$$

Die Modellgleichungen Es werden nun die einzelnen Kompartimente mit den dazugehörigen Differentialgleichungen im Modell von Cramp and Carson erörtert. Weiters werden in diesem Abschnitt auch Modifikationen in den Gleichungen besprochen, mit denen man den Kohlenhydratstoffwechsel bei pathologischen Situationen wie den Diabetes mellitus simulieren kann. In diesem Modell bietet sich eine Änderung in der Enzymaktivität an zum Beispiel der Hexokinase oder der Glukose-6-phosphatase. Diese Möglichkeiten werden bei den einzelnen Differentialgleichungen erwähnt.

Glukose-6-phosphat x_4 Glukose-6-phosphat ist eine Schlüsselsubstanz im Kohlenhydratstoffwechsel und entsteht durch Phosphorylierung der Glukose mittels den Enzymen Hexokinase und Glukokinase. Diese Umwandlung von Glukose in Glukose-6-phosphat genügt wieder einer Michaelis-Menten Gleichung und wird in diesem Modell mathematisch beschrieben durch:

$$f_5(x_2) = \frac{4.27x_2}{22.7 + 1150x_2}$$

Mit dieser Funktion kann man auch die Glukokinaseaktivität verändern, sodaß hier eine defekte Insulinwirkung (Insulin beeinflußt die Glukokinaseaktivität) modelliert werden kann. Auf diesem Wege wird eine Form der Zuckerkrankheit simuliert, nämlich eine verringerte Insulinwirkung auf die Glukose.

In die Differentialgleichung für das Kompartiment des Glukose-6-phosphates fanden noch die Glukoneogenese, die Glykogenese und die Glykogenolyse Zugang. Außerdem fügten Cramp and Carson noch einen proportionalen Output sowie eine konstante Zufuhr in die Gleichung hinzu. Somit gelte:

$$\dot{x}_4(t) = 0.005 - 16.23x_4 + f_5(x_2) - f_2(x_4, x_5) - f_3(x_4, x_3, x_6, x_8) + f_4(x_4, x_8, x_9)$$

Plasmaglukose x_1 In das Kompartiment der Plasmaglukose wurden die metabolischen Vorgänge der Glykolyse und der Glukoneogenese eingebaut. Weiters ist auch noch ein insulinunabhängiger Glukoseverbrauch, der vor allem im Zentralen Nervensystem stattfindet, und ein insulinabhängiger Glukoseverbrauch (in den Muskeln und im adipösen Gewebe) berücksichtigt, die linear und konstant angesetzt wurden. Mit dem Inputterm I_1 wird die Glukosezufuhr rate ausgedrückt und kann zum Beispiel eine intravenöse Glukoseinjektion darstellen. Somit folge:

$$\dot{x}_1(t) = -0.000139 + 0.025(x_2 - x_1) - 0.15x_1 + f_2(x_4, x_5) - f_1(x_1, x_5, x_7) + I_1$$

Portale Glukose x_2 Mit I_2 wird hier eine Glukoseeinnahme über den Verdauungstrakt ermöglicht, mit der dann der orale Glukosetoleranztest (oGTT) durchgeführt werden kann.

Unter anderen wird in der Gleichung die Phosphorilierung der Glukose miteingebunden, indem $f_5(x_2)$ abgezogen wird. Die Gleichung lautet:

$$\dot{x}_2(t) = 0.15x_1 - f_5(x_2) + 0.025(x_1 - x_2) + I_2$$

Glykogen in der Leber x_3 Die Änderung in der Leberglykogenkonzentration wird durch die Glykogenese und durch die Glykogenolyse berechnet. Daher sei:

$$\dot{x}_3(t) = f_3(x_4, x_3, x_6, x_8) - f_4(x_4, x_8, x_9)$$

Plasmainsulin x_5 Das Zeitverhalten des Plasmainsulins resultiert aus der Interaktion zwischen Plasmainsulin und portalem Insulin sowie einem nichtlinearen Insulinabbau $g(x_5)$. Wertepaare für diese nichtlineare Funktion sind in der Tabelle in Abbildung 40 aufgelistet. Darüberhinaus ist auch noch ein Input I_5 vorgesehen, der zum Beispiel eine intravenöse Insu-

x_5 (mU)	$g(x_5)$ (mU/min)	x_5 (mU)	$g(x_5)$ (mU/min)
0.0	4.0	176.0	61.3
86.4	6.3	217.6	93.7
112.0	7.3	230.6	115.0
128.0	15.7	272.0	174.0
150.4	39.8	291.0	227.0

Abbildung 40: Tabelle zum Insulinabbau.

lininjektion modellieren kann. Die Differentialgleichung für das Plasmainsulin lautet daher:

$$\dot{x}_5(t) = 0.267x_6 - 0.134x_5 - g(x_5) + I_5$$

Portales Insulin x_6 Der Hauptreiz für die Ausschüttung von Insulin in der Leber ist ein erhöhter Blutzuckerspiegel. Hier wurde angenommen, daß ab einer Leberglukosekonzentration von 5 mmol/l eine Insulinausschüttung beginnt. Dies wird mit der Funktion

$$\phi_1(x_2) = \begin{cases} 18000(x_2 - x_2^{(0)}) & \text{falls } x_2 > 0.005 \\ 0 & \text{falls } x_2 \leq 0.005 \end{cases}$$

ausgedrückt, wobei $x_2^{(0)}$ der Schwellwert der Insulinausschüttung ist, also $x_2^{(0)} = 0.005$. Weiters ist auch noch die Änderung der Glukosekonzentration ausschlaggebend, denn bei einem Ansteigen der Glukose wird vermehrt Insulin produziert. Diese Sachlage wird mathematisch modelliert mit:

$$\phi_2(x_2) = \begin{cases} 36000\dot{x}_2(t) & \text{falls } \dot{x}_2(t) > 0 \\ 0 & \text{falls } \dot{x}_2(t) \leq 0 \end{cases}$$

$\phi_1(x_2)$ und $\phi_2(x_2)$ zusammen ergeben dann die charakteristische Kurve des glukoseabhängigen Insulinabbaus. Somit erhält man für das Kompartiment des portalen Insulins folgende Gleichung:

$$\dot{x}_6(t) = 4 + 0.134x_5 - 0.267x_6 + \phi_1(x_2) + \phi_2(x_2)$$

Plasmaglukagon x_7 Die Gleichung für das Kompartiment von Plasmaglukagon erhält man aus dem Materieaustausch zwischen Plasmaglukagon und portalem Glukagon sowie aus einem Input I_7 . Deshalb sei:

$$\dot{x}_7(t) = 0.9063(x_8 - x_7) + I_7$$

Portales Glukagon x_8 Als Glukoseschwellwert für die Glukagonausschüttung wurde $x_2 = 0.009$ gewählt, das heißt, fällt die Glukosekonzentration in der Leber unter diesem Wert, erfolgt eine Glukagonsekretion, die durch die Formel

$$\phi_3(x_2) = \begin{cases} 10(0.009 - x_2) & \text{falls } x_2(t) < 0.009 \\ 0 & \text{falls } x_2(t) \geq 0.009 \end{cases}$$

berechnet wird. Ebenfalls wurde in die Differentialgleichung noch eine allerdings geringe Einwirkung von portalem Insulin berücksichtigt durch:

$$\phi_4(x_6) = \begin{cases} 0.00003(1150 - x_6) & \text{falls } x_6 < 1150 \\ 0 & \text{falls } x_6 \geq 1150 \end{cases}$$

Insgesamt ergibt sich für die Differentialgleichung des Kompartiments für das portale Glukagon:

$$\dot{x}_8(t) = 0.0164 + 0.625x_7 - 0.9063x_8 + \phi_3(x_2) + \phi_4(x_6)$$

Plasmaadrenalin x_9 Auch das Plasmaadrenalin wird durch die portale Glukose beeinflusst, was ähnlich wie beim Glukagon durch die Funktionen

$$\phi_5(x_2) = \begin{cases} 180(x_2^{(0)} - x_2) & \text{falls } x_2 < 0.005 \\ 0 & \text{falls } x_2 \geq 0.005 \end{cases}$$

wobei $x_2^{(0)}$ wieder auf 0.005 gesetzt wurde, und

$$\phi_6(x_2) = \begin{cases} 90[-\dot{x}_2(t)] & \text{falls } \dot{x}_2(t) < 0 \\ 0 & \text{falls } \dot{x}_2(t) \geq 0 \end{cases}$$

modelliert wird. Zusätzlich ist noch ein linearer Adrenalinabbau und ein Input I_9 miteingearbeitet. Das ergibt:

$$\dot{x}_9(t) = 0.9 - 5.62x_9 + \phi_5(x_2) + \phi_6(x_2)$$

Die Anfangswerte Als Anfangswerte $x_i(0)$ wurden die basalen Werte gewählt, also jene Werte, bei denen der Stoffwechsel im Gleichgewicht ist. Es wurde für einen 70 kg schweren Menschen ein Plasmavolumen von 3.2 Liter und ein Lebergewicht von 1.5 kg angenommen. Für die Plasmaglukose und für die portale Glukose wurde $x_1(0) = x_2(0) = 0.005$ M gesetzt. Beim Insulin, sowohl Plasma als auch Leber, wurde $x_5(0) = x_6(0) = 32$ mU gewählt, das bei dem vorher erwähnten Plasmavolumen und bei dem Lebergewicht $10 \mu\text{U}/\text{ml}$ entspricht. Die Glukagonmenge im Plasma wie auch in der Leber war $x_7(0) = x_8(0) = 0.32 \mu\text{g}$ ($100 \text{ pg}/\text{ml}$), während das Plasmaadrenalin $x_9(0) = 0.16 \text{ mg}$ ($106 \mu\text{g}/\text{ml}$) angesetzt wurde. Schließlich war die Glykogenkonzentration in der Leber $x_3(0) = 0.25 \text{ M}$ ($166 \mu\text{mol}/\text{g}$ Flüssiggewicht), und die Glukose-6-phosphat-Konzentration $x_4(0) = 0.003 \text{ M}$ ($0.2 \mu\text{mol}/\text{g}$ Flüssiggewicht).

5.3 Simulationsstudien anhand des Modells von Cramp and Carson

Für unsere Simulationen wurde das Modell von Cramp and Carson in Betracht gezogen, da die Parameterangaben, die Angabe der Anfangswerte und die Beschreibung der physiologischen Prozesse (vor allem die Michaelis-Menten Gleichung für die Enzymreaktionen) am verlässlichsten erschienen. Das Modell mit den Differentialgleichungen wurde wieder wie beim Metabolismus des Bilirubin in ACSL programmiert. Als numerisches Verfahren zur Lösung dieser Differentialgleichungen wurde diesmal das Runge-Kutta Verfahren vierter Stufe angewendet und die Schrittweite mit 0.005 (Minuten) angesetzt. Die verschiedenen Inputs (Glukose-, Insulin-, Glukagon-, Adrenalininjektionen so wie orale Glukosezufuhr) programmierten wir mit dem Befehl PULSE. Der Programmtext ist im Anhang zu finden. Beobachtet wurden jeweils Plasmakonzentrationen, die in den Abbildungen graphisch veranschaulicht sind.

In Abbildung 41 sind die Ergebnisse bei einem intravenösen Glukosetoleranz-Test (IVGTT) dargestellt. Die Simulation erfolgte unter der Annahme, daß dem Probanden ein während

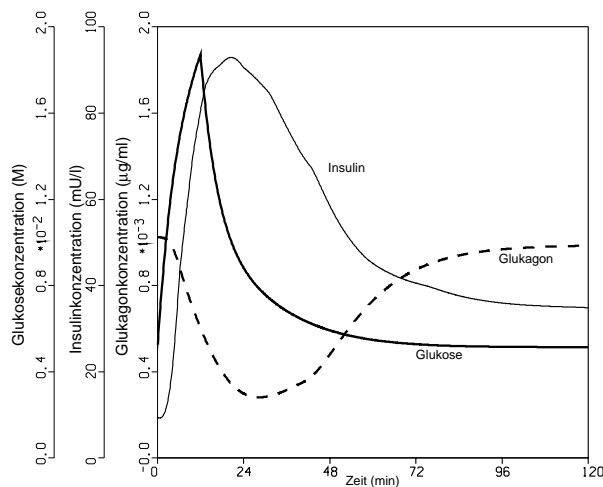


Abbildung 41: Intravenöse Glukosetoleranz-Test.

der Dauer von 12 Minuten eine Plasmaglukoseinjektion von $2.5 \text{ mmol}/\text{l}/\text{min}$ gegeben wurde. Das entspricht ungefähr 0.5 g Glukose pro kg Körpergewicht bei einem 70 kg schweren

Menschen. Abbildung 42 zeigt den oralen Glukosetoleranz-Test (oGTT). Nach [26] wird beim

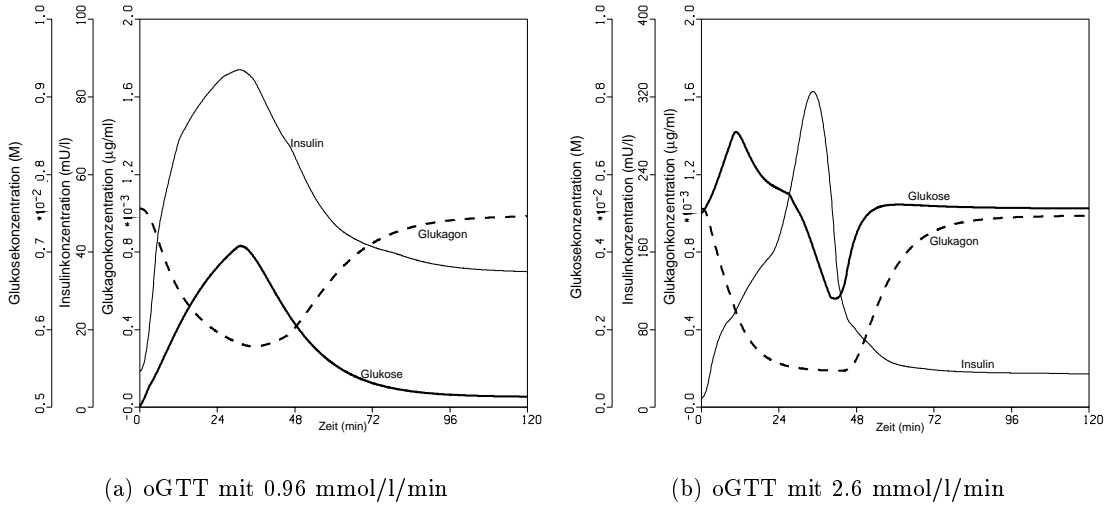


Abbildung 42: Oraler Glukosetoleranz-Test.

oGTT 75 g Glukose innerhalb von fünf Minuten getrunken. Die Simulation erfolgte unter der Annahme, daß beim Kompartiment für die portale Glukose eine Glukosezufuhr von einmal 0.96 mmol/l/min 30 Minuten lang und das andere mal von 2.6 mmol/l/min auch 30 Minuten lang erfolgten. Bemerkenswert ist der Verlauf der Plasmaglukose bei dieser vermehrten Einnahme von Glukose, nämlich sinkt die Plasmaglukose durch die erhöhte Insulinkonzentration stark unter den Normalwertbereich und pendelt sich sogleich durch den Anstieg der Glukagonkonzentration um den Anfangswert ein. Dieses Simulationsergebnis zeigt den sogenannten Hypoglykämischen Schock an, bei dem es nach einer stark erhöhten Blutzuckerkonzentration zu einem kurzfristigen Unterschreiten der Normwerte kommt.

Weiters untersuchten wir das System unter der Annahme einer mehrmaligen oralen Glukoseeinnahme von 2.6 mmol/l/min zehn Minuten lang mit einer Periode von 60 Minuten. Die typischen Ergebnisse der Glukose-, Insulin- und Glukagonkonzentrationsverläufe sind in Abbildung 43 dargestellt.

Aber es wurden nicht nur die Konzentrationsverläufe bei Glukosezufuhren berechnet, wir untersuchten auch das Verhalten des Modells bei intravenösen Injektionen von den Regelungs-hormonen Insulin, Glukagon und Adrenalin. Die Abbildungen 44 und 45 veranschaulichen die Ergebnisse der Simulationsläufe. Beim intravenösen Insulintoleranz-Test (IVITT) gaben wir 3500 mU/min Insulin eine Minute als Input in das Kompartiment des Plasmainsulins. 250 µg/min Glukagon eine Minute lang war die Menge der Glukagoninjektion (cf. Abbildung 44). Die Auswirkungen von einem plötzliche Adrenalinanstieg auf die Plasmaglukose und auf das Plasmainsulin, wie es in Schock- und Streßsituationen zu beobachten ist, sind in der Abbildung 45 dargestellt. Hier ist deutlich ersichtlich, daß Adrenalin keinen so großen Einfluß auf die Regelung des Kohlenhydratstoffwechsels ausübt, da die Glukosekonzentration nur um ca. 0.45 mmol/l anstieg, obwohl die Adrenalinmenge sehr hoch gewählt wurde (30 mg/min eine

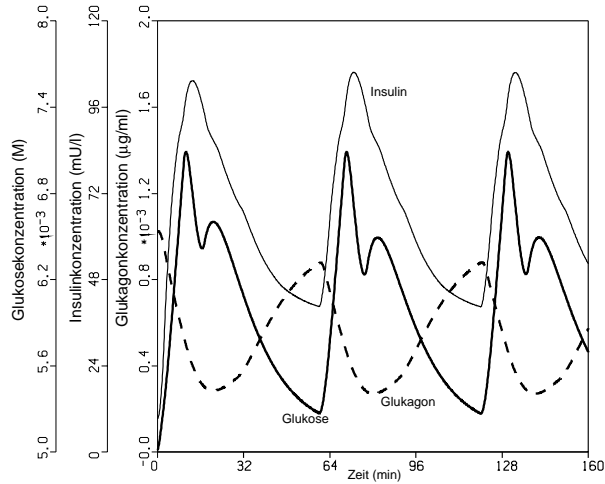
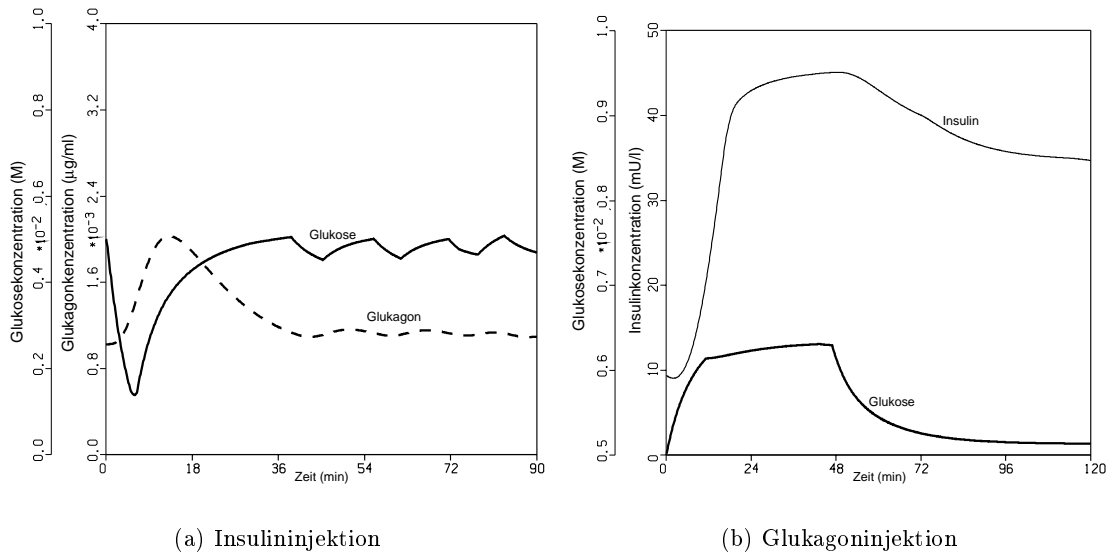


Abbildung 43: Wiederholte orale Glukosezufuhr.



(a) Insulininjektion

(b) Glukagoninjektion

Abbildung 44: Intravenöser Insulintoleranz-Test und Glukagoninjektion.

Minute lang).

Außerdem wurde noch eine pathologische Situation, nämlich eine verringerte Enzymaktivität der Glukokinase simuliert. In Abbildung 46 ist das Ergebnis bei dem oben beschriebenen IVGTT für die portale Glukose aufgezeichnet. Die Glukokinaseaktivität wurde um 20% reduziert, indem $f_5(x_2)$ mit dem entsprechenden Faktor von 0.2 multipliziert wurde. Somit wurde eine Situation von einer Art des Diabetes mellitus simuliert, nämlich eine ungenügende Insulinwirkung auf die Enzymaktivität. Daher kommt es auch bei einer 20 prozentigen Verringerung der Umwandlung von Glukose in Glukose-6-phosphat zu einem Anstieg in der

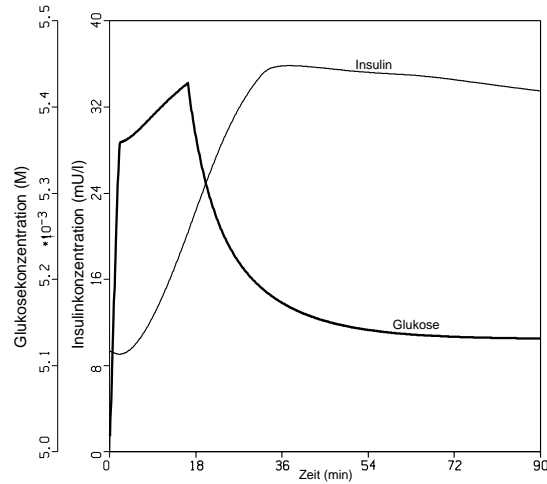


Abbildung 45: Adrenalinzufuhr.

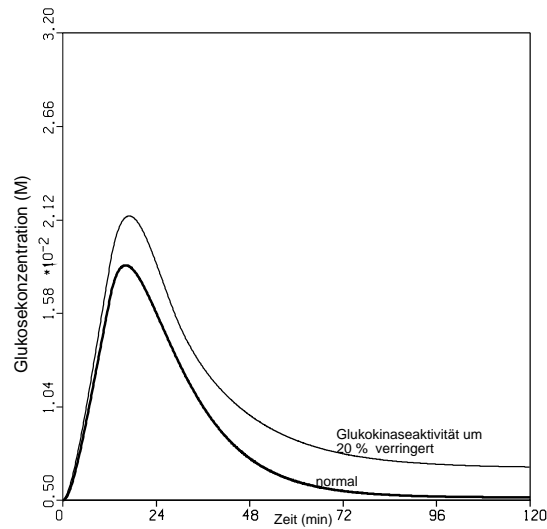


Abbildung 46: Verringerte Glukokinaseaktivität beim IVGTT.

Blutglukosekonzentration, was auch einen erhöhten Steady-State Blutzuckerspiegel nach sich zieht.

5.4 Zusammenfassung und Ausblick

In diesem Kapitel wurden vier Modelle für den Kohlenhydratstoffwechsel vorgestellt, wobei das Modell von Bolie und das Modell von Berger/Rodbard Minimalmodelle sind, während hingegen das Modell von Cobelli und das Modell von Cramp and Carson eine komplexe Struktur aufweisen. Der Unterschied zwischen dem Modell von Cobelli und dem Modell von Cramp and Carson liegt zum einen in der Auswahl der einzelnen physiologischen Prozesse, die am

Glukosestoffwechsel beteiligt sind, und zum anderen in der mathematischen Beschreibung dieser Vorgänge. Während Cobelli et al. eine sigmoidartige Relation wählten, ziehen Cramp and Carson eine Beschreibung mit einer Michaelis-Menten-Gleichung vor. Auch in der Art und Anzahl der Kompartimente liegt ein großer Unterschied dieser zwei Modelle. Eines der Hauptmerkmale beim Modell von Cramp and Carson ist die Betonung des Glukose-6-phosphates als zentrale Rolle im Kohlenhydratstoffwechsel. Durch diese Annäherung an das Modell treten auch die Enzymreaktionen, die durch die Substanzen Hexokinase, Glukokinase und Glukose-6-phosphatase hervorgerufen werden, in den Vordergrund. Außerdem liegt das Gewicht der Modellierung bei Cramp and Carson auf dem hepatischen Kreislauf, während beim Modell von Cobelli auch große Beachtung auf den peripheren Kreislauf gelegt wurde. Beim Modell von Cobelli wurde jedoch nicht Rücksicht genommen, eine Glukosezufuhr über den Verdauungstrakt zu geben. Somit ist es mit dem Modell von Cobelli et al. nicht möglich, den heute verbreiteten oralen Glukosetoleranz-Test zu simulieren.

Beim Modell von Cramp and Carson wurde diese Möglichkeit berücksichtigt, indem durch ein Kompartiment für die portale Glukose eine orale Einnahme von Glukose über den Verdauungstrakt modelliert werden kann. Daher kann das Modell von Cramp and Carson auch besser im klinischen Bereich eingesetzt werden, da ein intravenöser Glukosetoleranz-Test nach [26] nur selten angewendet wird. Um das Modell für Patienten hilfreich zu gestalten, müßten die Parameter für jeden einzelnen Menschen und vor allem für Diabetiker jeweils neu bestimmt werden oder je nach Wissenstand über eventuelle pathologische hormonelle Wirkungen neu gesetzt werden. Eine derartige Parameterschätzung läßt sich zum Beispiel mit dem Verfahren von Hooke and Jeeves, wie es in dieser Arbeit besprochen wurde, bewerkstelligen.

Eine weitere mögliche Modifikation wäre, eine feinere Unterteilung des Insulinteilsystems in das Modell einzubauen oder auch im Falle eines insulinabhängigen Diabetikers ein Insulinsystem unabhängig von den anderen Kompartimenten einzusetzen, wie es zum Beispiel im Modell von Berger/Rodbard vorgeführt wurde.

Es ist bemerkenswert, daß Modelle für den Kohlenhydratstoffwechsel hauptsächlich im Zeitraum von 1961 bis Anfang der 80-iger Jahre gebildet wurden und seit vielen Jahren keine wesentlichen Neuentwicklungen in der Literatur zu finden sind. Die bis heute gängigen Modelle sind als nicht zuverlässig einzustufen. Es erscheint erstrebenswert, Neuentwicklungen von Modellen durchzuführen, welche den inzwischen stark angewachsenen Wissenstand der Physiologie des Kohlenhydratstoffwechsels berücksichtigen.

A Anhang

A.1 Tabelle für Laplacetransformierte

Hier geben wir eine Tabelle von jenen Funktionen an, die wir in unseren Beispielen benutzten. Eine vollständigere Liste kann der Leser in [33] oder [32] finden.

$f(t)$	$\mathcal{L}[f(t)]$
k	$\frac{k}{s}$
$\delta(t)$	1
$e^{\mp at}$	$\frac{1}{s \pm a}$
t	$\frac{1}{s^2}$
$-ae^{-at}$	$\frac{s}{s+a}$
$\cos(at)$	$\frac{s}{s^2+a^2}$
$\sin(at)$	$\frac{a}{s^2+a^2}$

A.2 Einheiten für Masse, Stoffmenge und Konzentration

In der Physiologie und in der Pharmakokinetik werden für Masse, Stoffmenge und Konzentration oft verschiedene Einheiten angegeben. In diesem Anhang wollen wir nun einen kleinen Überblick über die Einheiten diese Größen geben.

Die SI-Einheit (=Systeme International d'Unités) der *Masse* ist *kg* (Kilogramm). Die *Stoffmenge*, eine der Masse ähnliche Meßgröße, wird in *mol* (Mol) angegeben. Ein Mol ist diejenige Masse eines Stoffes, die angibt, wievielmals mehr Masse das Atom oder Molekül hat als ein Zwölftel des ^{12}C -Atoms. Die Masse des Insulins wird auch oft in Insulineinheiten (*U*) quantifiziert. Dabei entspricht eine Insulineinheit etwa $45 \mu\text{g}$ kristallisiertem Insulin [20].

Bei der *Konzentration* unterscheiden wir zwischen der *Massenkonzentration* und der *Stoffmengenkonzentration* (= molare Konzentration). Die SI-Einheit der Massenkonzentration ist *g/l*, die SI-Einheit der Stoffmengenkonzentration ist *mol/l*.

B ACSL-Programme

B.1 ACSL-Programme für den Metabolismus des Bilirubin

Zwei- und Drei- Kompartimentmodell Mit dem folgenden Programm simulierten wir den Bilirubinstoffwechsel mit einem Zwei- so wie mit einem Drei- Kompartimentmodell. Mit dem Drei- Kompartimentmodell berechneten wir auch das Verhalten des Bilirubin in den pathologischen Fällen eines Gilbertschen und eines Crigler- Najjar- Syndroms. Die Werte für die Parameter und für die Anfangswerte entnahmen wir aus der Literatur [4, 10].

PROGRAM Bilirubin02

```
! Programm fuer zwei lineare, zeitinvariante Kompartimentmodelle
! des Bilirubinmetabolismus.
```

```

! 2 Kompartimente: y1...Plasma , y2...Leber
! 3 Kompartimente: x1...Plasma , x2...Leber
!                   x3...Extravasculaeres Gewebe
!   Parameterwerte fuer Normalgesunde so wie
!   Parameterwerte beim "Gilbertschen Syndrom"
!   Parameterwerte beim "Crigler-Najjar Syndrom"

```

```

!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!
!! 2-Kompartimentmodell !!
!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!

```

```

!!! Werte fuer Normalgesunden !!!!

```

```

CONSTANT y1ic=13.  ! Anfangsmasse im Plasma (mg)
CONSTANT y2ic=0.   ! Anfangsmasse Leber (mg)
CONSTANT f21=0.023 , f12=0.0065 , f02=0.011  ! Transferraten
CONSTANT Vol1=45.6  ! Volumen Plasma (ml)

```

```

!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!
!! 3-Kompartimentmodell !!
!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!

```

```

!!!!!!! Werte fuer Normalgesunde !!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!

```

```

CONSTANT x1ic=13.  ! Anfangsmasse im Plasma (mg)
CONSTANT x2ic=0.   ! Anfangsmasse Leber (mg) ( 18. in SteadyState)
CONSTANT x3ic=0.   ! Anfangsmasse im Extravasculaerem Gewebe (mg)
                   ! ( 36. in SteadyState)
CONSTANT k21=0.023 , k31=0.0047 , k13=0.0017  ! Transferraten
CONSTANT k12=0.0065 , k02=0.011              ! Transferraten
CONSTANT V1=45.6   ! Volumen Plasma (ml)
! CONSTANT V2=63.14 ! Volumen Leber (ml)
! CONSTANT V3=126.28 ! Volumen Extravasculaerem Gwebe (ml)

```

```

!!!!!!! Werte beim Gilbertschen Syndrom !!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!

```

```

CONSTANT xg1ic=13. ! Anfangsmassen bleiben gleich ? Plasma
CONSTANT xg2ic=0.  ! Leber ( 18. in SteadyState)
CONSTANT xg3ic=0.  ! Extravasculaerem Gewebe ( 36. in SteadyState)
CONSTANT kg21=0.0097 , kg31=0.0016 , kg13=0.0017 ! Transferraten
CONSTANT kg12=0.0065 , kg02=0.0052              ! Transferraten
CONSTANT Vg1=45.6  ! Volumen Plasma (ml)

```

!!!! Werte beim Crigler-Najjar-Syndrom !!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!

```
CONSTANT xcn1ic=13. ! Anfangsmassen bleiben gleich? Plasma
CONSTANT xcn2ic=0. ! Leber ( 18. in SteadyState)
CONSTANT xcn3ic=0. ! Extravasculaerem Gewebe (36. in SteadyState)
CONSTANT kcn01=0.00028, kcn02=0., kcn03=0., kcn12=0.118 ! Transferraten
CONSTANT kcn21=0.0386 , kcn13=0.00433 , kcn31=0.00283 ! Transferraten
CONSTANT Vcn1=45.6 ! Volumen Plasma (ml)
```

!!!!!! Simulationszeit !!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!

```
CONSTANT tf=1800. ! Simulationszeit (min)
```

INITIAL

```
! c1ic=x1ic/V1 ! Anfangskonzentration im Plasma (mg/ml)
! c2ic=x2ic/V2 ! Anfangskonzentration in der Leber (mg/ml)
! c3ic=x3ic/V3 ! Anf.Konz. im Extravasculaerem Gew. (mg/ml)
```

END

DYNAMIC

```
ALGORITHM ialg=4 ! Runge Kutta 2. Ordnung
CINTERVAL cint=1 ! Kommunikationsintervall
MAXTERVAL maxt=0.05 ! Interval fuer die Integration
NSTEPS nstp=1
```

DERIVATIVE

!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!
!! 2-Kompartimentmodell !!
!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!

```
imp=PULSE(0.,100000.,1.)
! Schnell verabreichter Indikator (mg)
! Zum Zeitpkt 0, 1 Sekunde lang

y1=INTEG(-f21*y1+f12*y2+imp,y1ic)
! Kompartimentgleichung fuer das Plasma

y2=INTEG(-(f02+f12)*y2+f21*y1,y2ic)
! Kompartimentgleichung fuer die Leber
```

```
!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!  
!! 3-Kompartimentmodell !!  
!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!
```

```
!!!!!!!!!!!!!!!!!! Gleichungen fuer Normalgesunden !!!!!!!!!!!!!!!!!!!
```

```
u=PULSE(0.,100000.,1.)  
    ! Schnell verabreichter Indikator (mg)  
    ! Zum Zeitpkt 0, 1 Sekunde lang  
  
x1=INTEG(-(k21+k31)*x1+k13*x3+k12*x2+u,x1ic)  
    ! Kompartimentgleichung fuer das Plasma  
  
x2=INTEG(-(k02+k12)*x2+k21*x1,x2ic)  
    ! Kompartimentgleichung fuer die Leber  
  
x3=INTEG(-k13*x3+k31*x1,x3ic)  
    ! Kompartimentgleichung fuer das extravasculaere Gew.
```

```
!!!!!!!!!!!!!!!!!! Gleichungen bei Gilbertschen Syndrom !!!!!!!!!!!!!!!!!!!
```

```
ug=PULSE(0.,100000.,1.)  
    ! Schnell verabreichter Indikator (mg)  
    ! Zum Zeitpkt 0, 1 Sekunde lang  
  
xg1=INTEG(-(kg21+kg31)*xg1+kg13*xg3+kg12*xg2+ug,xg1ic)  
    ! Kompartimentgleichung fuer das Plasma  
  
xg2=INTEG(-(kg02+kg12)*xg2+kg21*xg1,xg2ic)  
    ! Kompartimentgleichung fuer die Leber  
  
xg3=INTEG(-kg13*xg3+kg31*xg1,xg3ic)  
    ! Kompartimentgleichung fuer das extravasculaere Gew.
```

```
!!!!!!!!!!!!!!!!!! Gleichungen bei Crigler-Najjar-Syndrom !!!!!!!!!!!!!!!!!!!
```

```
ucn=PULSE(0.,100000.,1.)  
    ! Schnell verabreichter Indikator (mg)  
    ! Zum Zeitpkt 0, 1 Sekunde lang  
  
xcn1=INTEG(-(kcn01+kcn21+kcn31)*xcn1+ &  
            kcn13*xcn3+kcn12*xcn2+ucn,xcn1ic)  
    ! Kompartimentgleichung fuer das Plasma
```



```
xcn2=INTEG(-(kcn02+kcn12)*xcn2+kcn21*xcn1,xcn2ic)
```

```
! Kompartimentgleichung fuer die Leber
```

```
xcn3=INTEG(-(kcn13+kcn03)*xcn3+kcn31*xcn1,xcn3ic)
```

```
! Kompartimentgleichung fuer das extravasculaere Gew.
```

```
END
```

```
!!!! Konzentrationen (mg/ml) !!!!!!!
```

```
con1=y1 / Vol1 ! Konzentration im Plasma (2-Komp.modell)
```

```
c1=x1 / V1 ! Konzentration im Plasma fuer Normalgesunden
```

```
cg1=xg1 / Vg1 ! Konzentration im Plasma bei Gilbertschen Syndrom
```

```
ccn1=xcn1 / Vcn1 ! Konzentration im Plasma bei Crigler-Najjar-Syndrom
```

```
!!!! Konjugierungsmenge (mg) !!!!!!!
```

```
kon=k02*x2 ! Normalgesunde
```

```
kog=kg02*xg2 ! Gilbertsches Syndrom
```

```
!!!! Unterschiede in den Konzentrationen im Plasma (mg/ml) !!!!!
```

```
dc23=(con1-c1) ! Differenz zw. 2- und 3-Komp.modell
```

```
dcng=-(c1-cg1) ! Zwischen Normalgesunden und bei Gilbertschen S.
```

```
dcncn=-(c1-ccn1) ! Normalgesunden und Crigler-Najjar-Syndrom
```

```
dcgcn=-(cg1-ccn1) ! Gilbertsches und Crigler-Najjar-Syndrom
```

```
!!!! Unterschiede in den Massen (mg) !!!!!
```

```
dm23=(x2-y2) ! Masse in der Leber zw. 2- und 3-Komp.modell
```

```
dmlng=-(x2-xg2) ! Leber Normalgesunder Gilbertsches Syndrom
```

```
dmlncn=-(x2-xcn2) ! Leber Normalgesunder Crigler-Najjar-Syndrom
```

```
dmlgcn=-(xg2-xcn2) ! Leber Gilbertsches- Crigler-Najjar-Syndrom
```

```
dmeng=-(x3-xg3) ! Extravasc. Gew. Normalgesunder Gilbertsches S.
```

```
dmencn=-(x3-xcn3) ! Extravasc. Gew. Normalgesunder Crigler-Najjar S.
```

```
dmegcn=-(xg3-xcn3) ! Extravasc. Gew. Gilbertsches- Crigler-Najjar S.
```

```
!!!! Simulationsabbruch !!!!!
```

```
TERMT (t.GE.tf)
```

```
END
TERMINAL
```

```
END
END
```

Sechs- Kompartimentmodell Das folgende Programm schrieben wir, um ein Modell des Bilirubinstoffwechsels mit sechs Kompartimenten zu realisieren. Weiters bauten wir noch fünf Kompartimente ein, die die Funktion einer Verzögerung zwischen fünften und sechsten Kompartiment erfüllen.

```
PROGRAM Bilrubin06
```

```
! Programm fuer ein lineares, zeitinvariantes Kompartimentmodell
! des Bilirubinmetabolismus.
! 6 Kompartimente: x1...Plasma unkonjugiert
!   x2...Leber unkonjugiert
!                   x3...Extravasculaeres Gewebe unkonjugiert
!   x4...Plasma + extravasc.Gew. konjugiert
!   x5...Leber konjugiert
!   xd1-xd5...Verzoegerung zw. Komp. 5 und 6
!   x6...Galle konjugiert
! Parameterwerte entstanden durch Experimente
! an Ratten. (cf. Carsen, Cobelli, Finkenstein)

CONSTANT x1ic=0.      ! Anfangsmasse im Plasma unkonjug. (mg)
CONSTANT x2ic=0.      ! Anfangsmasse Leber unkonj. (mg)
CONSTANT x3ic=0.      ! Anfangsmasse im Extravasculaerem Gewebe unkonj.(mg)
CONSTANT x4ic=0.      ! Anfangsmasse in Plasma + Extravasc. Gew. konj.(mg)
CONSTANT x5ic=0.      ! Anfangsmasse in Leber konj. (mg)
CONSTANT x6ic=0.      ! Anfangsmasse in der Galle konj. (mg)
CONSTANT k21=0.278 , k31=0.113 , k13=0.198      ! Transferraten
CONSTANT k12=0.294 , k06=0.1                    ! k06 nicht angegeben
CONSTANT k52=1.2 , k54=0.01 , k45=0.102      ! Transferraten
CONSTANT kd5=0.415 , kd=0.57                  ! Transferraten
CONSTANT V1=17.      ! Volumen Plasma unkonjugiert (ml)
CONSTANT V4=166.     ! Volumen Plasma + Extravasc. Gew. konj. (ml)
CONSTANT impme=10.   ! Masse, die beim Impuls verabreicht wird (mg)
CONSTANT impdau=5.   ! Impulsdauer (min)
```

```
!!!!!! Simulationszeit !!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!
```

```

CONSTANT tf=240.    ! Simulationszeit (min)

INITIAL

END

DYNAMIC

ALGORITHM ialg=4      ! Runge Kutta 2. Ordnung
CINTERVAL cint=0.5   ! Kommunikationsinterval
MAXTERVAL maxt=0.005 ! Interval fuer die Integration
NSTEPS nstp=1

DERIVATIVE

u=impme*PULSE(0.,100000.,impdau)
    ! Schnell verabreichter Indikator (mg)
    ! Zum Zeitpkt 0, 5 Sekunden lang

x1=INTEG(-(k21+k31)*x1+k13*x3+k12*x2+u,x1ic)
    ! Kompartimentgleichung fuer das Plasma unkonj.

x2=INTEG(-(k12+k52)*x2+k21*x1,x2ic)
    ! Kompartimentgleichung fuer die Leber unkonj.

x3=INTEG(-k13*x3+k31*x1,x3ic)
    ! Kompartimentgleichung fuer das extravasculaere
    ! Gewebe unkonj.

x4=INTEG(-k54*x4+k45*x5,x4ic)
    ! Kompartimentgleichung Plasma +
    ! extravasc. Gew. konjugiert

x5=INTEG(-(k45+kd5)*x5+k52*x2+k54*x4,x5ic)
    ! Kompartimentgleichung fuer Leber konjugiert

xd1=INTEG(-kd*xd1+kd5*x5,0.)
    ! 1. Verzoegerung

xd2=INTEG(-kd*xd2+kd*xd1,0.)
    ! 2. Verzoegerung

xd3=INTEG(-kd*xd3+kd*xd2,0.)
    ! 3. Verzoegerung

```

```

xd4=INTEG(-kd*xd4+kd*xd3,0.)
      ! 4. Verzoeegerung

xd5=INTEG(-kd*xd5+kd*xd4,0.)
      ! 5. Verzoeegerung

x6=INTEG(-k06*x6+kd*xd5,x6ic)
      ! Kompartimentgleichung fuer Galle konjugiert

END

c1=x1 / V1      ! Konzentration im Plasma unkonjugiert (mg/ml)
ckonj=x6 / V4   ! Konzentration des ausgeschiedenen konj. Bilirubins
ml=x2+x5        ! Masse in Leber ( unkonjug. + konj.)

TERMT (t.GE.tf)

END
TERMINAL

END
END

```

B.2 ACSL-Programme für den Kohlenhydratstoffwechsel

Der folgende Programmtext wurde geschrieben, um das Modell von Cramp and Carson zu simulieren. Die Inputs in den einzelnen Kompartimenten wurden mit dem Befehl PULSE nachgeahmt und sind jeweils entsprechend abzuändern. Variablenbezeichnungen stimmen zum Teil nicht mit den mathematischen Bezeichnungen im Kapitel über den Kohlenhydratstoffwechsel überein, aus dem einfachen Grund, um das Computerprogramm lesbarer zu gestalten.

```

PROGRAM Glucose1

!!!! Programm fuer den Kohlenhydratstoffwechsel
!!!! mit dem Modell von Cramp and Carson
!!!! Fuer eine Person mit 70 kg (Plasma Volume=3.2l, und
!!!! liver mass=1.5 kg)

CONSTANT x1ic=0.005      ! Anfangsmasse Plasma glucose (M)
CONSTANT x2ic=0.0003     ! Liver glucose-6-phosphate (M)
CONSTANT x3ic=0.25      ! Liver glycogen (M)
CONSTANT x4ic=30.        ! Plasma insulin (mU)

```

```

CONSTANT x5ic=0.32    ! Plasma glucagon (myg)
CONSTANT x6ic=0.16    ! Plasma adrenalin (mg)
CONSTANT x7ic=0.005   ! Portal glucose (M)
CONSTANT x8ic=30.     ! Portal insulin (mU)
CONSTANT x9ic=0.32    ! Portal glucagon (myg)

CONSTANT Vp=3.2       ! Plasma Volume and hormonal distribution volume (l)
CONSTANT Lm=1.5       ! Liver mass (kg)

CONSTANT tf=120.     ! Simulationszeit (min)

INITIAL
END
DYNAMIC

ALGORITHM ialg=5
CINTERVAL cint=0.1
MAXTERVAL maxt=0.005
NSTEPS nstp=1

DERIVATIVE

!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!
!!!! Plasma Glucose !!!!
!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!

egr=0.!0.0025*PULSE(0.,10000.,12.)    ! Exogenous glucose dose rate
a=FCNSW(x4-300.,(6.82*x2)/(2.+1000.*x2),(6.82*x2)/(2.+1000.*x2), &
      (6.82*x2)/(2.+1000.*x2*(x4-293.)/7.))
      ! influence of insulin, Glukoneogenese

IF (x4 .GT. 65. .AND. x4 .LE. 700. .AND. x5 .LE. 0.42) THEN
  b=(0.25*x1)/(22.7+1150.*x1)
ELSE IF (x4 .GT. 65. .AND. x4 .LE. 700. .AND. x5 .GT. 0.42) THEN
  b=(0.215*x1)/(22.7+1150.*x1)
ELSE IF (x4 .GT. 700.) THEN
  b=(0.25*x1*(x4-699.))/(22.7+1150.*x1*(x4-699.))
ELSE IF (x4 .LE. 65.) THEN
  b=0.
END IF
      ! influence of insulin and glucagon, Glykolyse

```

```
x1d=egr+0.025*(x7-x1)-0.15*x1+a-b!-0.000139
x1=INTEG(x1d,x1ic) ! Equation for plasma glucose
```

```
!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!
!!!! Portal Glucose !!!!
!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!
```

```
girfg=0.!0.00096*PULSE(0.,100000.,30.) ! glucose input rate from gut
```

```
x7d=0.15*x1-(4.27*x7)/(22.7+1150.*x7)+0.025*(x1-x7)+girfg
x7=INTEG(x7d,x7ic) ! Equation for portal glucose
```

```
!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!
!!!! Glucose-6-phosphate !!!!
!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!
```

```
IF (x8 .GE. 32. .AND. x3 .LE. 0.5 .AND. x9 .LE. 0.33) THEN
  d=(1.25*x2)/(0.10722+1848.3*x2)
ELSE IF (x8 .LT. 32. .OR. x3 .GT. 0.5 .OR. x9 .GT. 0.33) THEN
  d=0.
END IF
```

```
! Glykogenese
```

```
IF (x9 .GE. 0.33 .OR. x6 .GE. 0.32) THEN
  e=(0.03-31.2*x2)/(32.-1000.*x2+11.1/(4000.*x2+1))
ELSE IF (x9 .LT. 0.33 .AND. x6 .LT. 0.32) THEN
  e=0.
END IF
```

```
! Glykogenolyse
```

```
x2d=0.005-16.23*x2+(4.27*x7)/(22.7+1150.*x7)-a-d+e
x2=INTEG(x2d,x2ic) ! Equation for glucose-6-phosphate
```

```
!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!
!!!! Glycogen !!!!
!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!
```

```

IF (x9 .GE. 0.33 .OR. x6 .GE. 0.32) THEN
  e1=(0.03-31.2*x2)/(32.-1000.*x2+11.1/(4000.*x2+1))
ELSE IF (x9 .LT. 0.33 .AND. x6 .LT. 0.32) THEN
  e1=0.
END IF
      ! Glykogenolyse

x3d=d-e1
x3=INTEG(x3d,x3ic)  ! Equation for glycogen

!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!
!!!! Plasma Insulin !!!!
!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!

eir=0.!3500.*PULSE(0.,100000.,1.) ! Exogenous insulin dose rate

!!!! function defining insulin loss !!!!

IF (x4 .EQ. 0.) THEN
  insloss=4.0
ELSE IF (x4 .GT. 0. .AND. x4 .LE. 86.4) THEN
  insloss=((6.3-4.0)/(86.4))*x4+(4.0)
ELSE IF (x4 .GT. 86.4 .AND. x4 .LE. 112.0) THEN
  insloss=((7.3-6.3)/(112.0-86.4))*x4+ &
    (6.3-((7.3-6.3)/(112.0-86.4))*86.4)
ELSE IF (x4 .GT. 112.0 .AND. x4 .LE. 128.0) THEN
  insloss=((15.7-7.3)/(128.0-112.0))*x4+ &
    (7.3-((15.7-7.3)/(128.0-112.0))*112.0)
ELSE IF (x4 .GT. 128.0 .AND. x4 .LE. 150.4) THEN
  insloss=((39.8-15.7)/(150.4-128.0))*x4+ &
    (15.7-((39.8-15.7)/(150.4-128.0))*128.0)
ELSE IF (x4 .GT. 150.4 .AND. x4 .LE. 176.0) THEN
  insloss=((61.3-39.8)/(176.0-150.4))*x4+ &
    (39.8-((61.3-39.8)/(176.0-150.4))*150.4)
ELSE IF (x4 .GT. 176.0 .AND. x4 .LE. 217.6) THEN
  insloss=((93.7-61.3)/(217.6-176.0))*x4+ &
    (61.3-((93.7-61.3)/(217.6-176.0))*176.0)
ELSE IF (x4 .GT. 217.6 .AND. x4 .LE. 230.6) THEN
  insloss=((115.0-93.7)/(230.6-217.6))*x4+ &
    (93.7-((115.0-93.7)/(230.6-217.6))*217.0)

```

```

ELSE IF (x4 .GT. 230.6 .AND. x4 .LE. 272.0) THEN
    insloss=((174.0-115.0)/(272.0-230.6))*x4+ &
        (115.0-((174.0-115.0)/(272.0-230.6))*230.6)
ELSE IF (x4 .GT. 272.0 .AND. x4 .LE. 291.0) THEN
    insloss=((227.2-174.0)/(291.0-272.0))*x4+ &
        (174.0-((227.2-174.0)/(291.0-272.0))*272.0)
ELSE IF (x4 .GT. 291.0 .AND. x4 .LE. 500.0) THEN
    insloss=((450.0-227.2)/(500.0-291.0))*x4+ &
        (227.2-((450.0-227.2)/(500.0-291.0))*291.0)
END IF

```

!!!!!!!

```

x4d=0.267*x8-0.134*x4-insloss+eir
x4=INTEG(x4d,x4ic) ! Equation for Plasma insulin

```

```

!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!
!!!! Portal Insulin !!!!
!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!

```

```

f=FCNSW(x7-0.005,0.,0.,18000.*(x7-0.005))
g=FCNSW(x7d,0.,0.,36000.*x7d)

```

```

x8d=4.+0.134*x4-0.267*x8+g+f
x8=INTEG(x8d,x8ic) ! Equation for portal insulin

```

```

!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!
!!!! Plasma Glucagon !!!!
!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!

```

```

eglr=0.!250.*PULSE(0.,10000.,1.) ! exogenous glucagon dose rate

```

```

x5d=0.9063*(x9-x5)+eglr
x5=INTEG(x5d,x5ic) ! Equation for plasma glucagon

```

```

!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!
!!!! Portal Glucagon !!!!
!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!

```

```

h=FCNSW(x7-0.009,10.*(0.009-x7),0.,0.)
i=FCNSW(x8-1150.,0.00003*(1150.-x8),0.,0.)

```



```

x9d=0.0164+0.625*x5-0.9063*x9+i+h
x9=INTEG(x9d,x9ic) ! Equation for portal glucagon

!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!
!!!! Plasma Adrenalin !!!!
!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!

ear=0.!300.*PULSE(0.,10000.,1.) ! exogenous adrenalin dose rate
j=FCNSW(x7-0.005,180.*(0.005-x7),0.,0.)
k=FCNSW(x7d,90.*(-x7d),0.,0.)

x6d=0.9+j+k-5.62*x6+ear
x6=INTEG(x6d,x6ic) ! Equation for plasma adrenalin

END

!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!
!!!! Concentrations of the compartments !!!!
!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!

conx1=1000.*x1           ! (mmol/l) Plasma glucose
conx4=x4/Vp             ! (myU/l) Plasma insulin
conx5=x5/1000.*Vp      ! (myg/ml) Plasma glucagon
conx6=x6/Vp            ! (myg/ml) Plasma adrenalin
conx7=1000.*x7         ! (mmol/l) Portal glucose
conx8=x8/1000.*Vp     ! (mU/l) Portal insulin
conx9=1000000.*x9/1000.*Vp ! (pg/ml) Portal glucagon

TERMT (t .GE. tf)

END
TERMINAL
END
END

```

B.3 ACSL-Programm für die metabolischen Prozesse beim Kohlenhydratstoffwechsel

Mit diesem Programm berechneten wir die die Glykolyse, die Glukoneogenese, die Glykogenese und die Glykogenolyse, wie sie im Modell von Cramp and Carson modelliert wurden. Die Werte für die Parameter und die Inkrementierungen müssen wieder jeweils angepaßt werden,

je nachdem welcher physiologischer Vorgang simuliert werden möchte.

PROGRAM proz1

!!!! Programm fuer die einzelnen Enzymreaktionen beim Glukosestoffwechsel
!!!! mit dem Modell von Cramp and Carson
!!!! Fuer eine Person mit 70 kg (Plasma Volume=3.2l, und
!!!! liver mass=1.5 kg)

CONSTANT tf=0.0005

INITIAL

L1..CONTINUE

END

DYNAMIC

ALGORITHM ialg=5

CINTERVAL cint=0.00001

MAXTERVAL maxt=0.000001

NSTEPS nstp=1

DERIVATIVE

CONSTANT ins1=30.

CONSTANT ins1inc=10.

CONSTANT ins1end=31.

gltog6p=(4.27*t)/(22.7+1150.*t) ! Umwandlung Glukose G6P
! t...Plasmaglukose

a=FCNSW(ins1-300.,(6.82*t)/(2.+1000.*t),(6.82*t)/(2.+1000.*t), &
(6.82*t)/(2.+1000.*t*(ins1-293.)/7.))
! Glukoneogenese abhaengig von G6P und Plasmainsulin
! t...G6P

CONSTANT gluka=0.42

!CONSTANT glukainc=0.15

!CONSTANT glukaend=0.5

IF (ins1 .GT. 65. .AND. ins1 .LE. 700. .AND. gluka .LE. 0.42) THEN
b=(0.25*t)/(22.7+1150.*t)

```

ELSE IF (ins1 .GT. 65. .AND. ins1 .LE. 700. .AND. gluka .GT. 0.42) &
    THEN
    b=(0.215*t)/(22.7+1150.*t)
ELSE IF (ins1 .GT. 700.) THEN
    b=(0.25*t*(ins1-699.))/(22.7+1150.*t*(ins1-699.))
ELSE IF (ins1 .LE. 65.) THEN
    b=0.
END IF
    ! Glykolyse t...Plasmaglukose

CONSTANT glyk=0.4

IF (ins1 .GE. 32. .AND. glyk .LE. 0.5 .AND. gluka .LE. 0.35) THEN
    d=(1.25*t)/(0.10722+1848.3*t)
ELSE IF (ins1 .LT. 32. .OR. glyk .GT. 0.5 .OR. gluka .GT. 0.35) THEN
    d=0.
END IF
    ! Glykogenese t...G6P

CONSTANT adr=0.4

IF (gluka .GE. 0.33 .OR. adr .GE. 0.32) THEN
    e=(0.03-31.2*t)/(32.-1000.*t+11.1/(4000.*t+1))
ELSE IF (gluka .LT. 0.33 .AND. adr .LT. 0.32) THEN
    e=0.
END IF
    ! Glykogenolyse t...G6P

END

TERMT (t .GE. tf)

END
TERMINAL

CALL LOGD (.TRUE.)
ins1=ins1+ins1inc
IF (ins1 .LE. ins1end) GO TO L1

!gluka=gluka+glukainc
!IF (gluka .LE. glukaend) GO TO L1
END
END

```

Literatur

- [1] Keith Godfrey. *Compartmental Models and Their Application*. Academic Press, London, 1983.
- [2] David H. Anderson. *Compartmental Modeling and Tracer Kinetics*. Springer Verlag, Berlin Heidelberg, 1983.
- [3] J.F. Norton. *An Introduction To Identification*. Academic Press, San Diego, 1986.
- [4] Ewart R. Carson, Claudio Cobelli, Ludwik Finkenstein. *The Mathematical Modeling of Metabolic and Endocrine Systems*. John Wiley and Sons, New York, Toronto, 1983.
- [5] David Ingram, Ralph Bloch. *Mathematical Methods in Medicine, part 2: Applications in Clinical Specialities*. John Wiley and Sons, Chichester, New York, 1986.
- [6] Herbert Glöckle. *Regelungsvorgänge im Kohlenhydratstoffwechsel am Beispiel der Glucose -Ein mathematisches Modell-*. Dissertation, Universität Hannover, Fakultät für Maschinenwesen, 1982.
- [7] D. G. Cramp, E. R. Carson. *The dynamics of short-term blood glucose regulation, in Carbohydrat Metabolism: Quantitativ Physiology and Mathematical Modelling (Eds. C. Cobelli and R. N. Bergman), pp. 349-367*. John Wiley and Sons, Chichester, 1981.
- [8] C. Cobelli, G. Federspil, G. Pacini, A. Salvan, and C. Scandellari. *An Integrated Mathematical Model of the Dynamics of Blood Glucose and Its Hormonal Control*. Mathematical Biosciences, 1982, 58: 27-60.
- [9] C. Cobelli, G. Pacini, and A. Salvan. *On a Simple Model of Insulin Secretion*. Medical and Biological Engineering and Computing, 1980, 18: 457-463.
- [10] C. Cobelli, A. Ruggeri. *Evaluation of Alternative Model Structures of Metabolic Systems: Two Case Studies on Model Identification and Validation*. Medical and Biological Engineering and Computing, 1982, 20: 444-450.
- [11] C. Cobelli, M. Frezza and C. Tiribelli. *Modeling, Identification and Parameter Estimation of Bilirubin Kinetics in Normal, Hemolytic and Gilbert's States*. Computers and Biomedical Research, 1975, 8: 522-537.
- [12] V. W. Bolie. *Coefficients of normal blood glucose regulation*. Journal of Applied Physiology, 1961, 16: 783-788.
- [13] L. Sacca, R. Hendler and R. S. Sherwin. *Hyperglycemia Inhibits Glucose Production in Man Independent of Changes in Glucoregulatory Hormones*. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1978, 47: 1160-1163.
- [14] J. D. Bomboy, JR. S. B. Lewis, B. C. Sinclair-Smith, W. W. Lacy, and L. E. Liljenquist. *Insulin-Glucagon Interaction in Controlling Splanchnic Glucose Production in Normal Man*. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1977, 44: 474-480.

- [15] P. A. Insel, J. E. Liljenquist, J. D. Tobin, R. S. Sherwin, P. Watkins, R. Andres, and M. Berman. *Insulin Control of Glucose Metabolism in Man*. The Journal of Clinical Investigations, 1975, 55: 1057-1067.
- [16] D. D. Gilboe, R. L. Andrews, and G. Dardenne. *Factors Affecting Glucose Uptake by the Isolated Dog Brain*. American Journal of Physiology, 1970, 219: 767-773.
- [17] P. Raskin, Y. Fujita, and R. H. Unger. *Effect of Insulin-Glucose Infusions on Plasma Glucagon Levels in Fasting Diabetics and Nondiabetics*. The Journal of Clinical Investigation, 1975, 56: 1132-1138.
- [18] S. Silbernagl, A. Despopoulos. *Taschenatlas der Physiologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1991.
- [19] T. Kreutzig. *Biochemie*. Jungjohann Verlagsgesellschaft, Neckarsulm, Stuttgart, 1994.
- [20] E. Buddecke. *Grundriss der Biochemie*. Walter de Gruyter, Berlin, New York, 1989.
- [21] A. Frati, F. Iniestra, and C. Ariza. *Acute Effect of Cigarette Smoking on Glucose Tolerance and Other Cardiovascular Risk Factors*. Diabetes Care, 1996, 19(2): 112-118.
- [22] R. Mazze, D. Lucido, O. Langer, K. Hartmann, and D. Rodbard. *Ambulatory Glucose Profile: Representation of Verified Self-Monitored Blood Glucose Data*. Diabetes Care, 1987, 10(1): 111-117.
- [23] M. Toft-Nielsen, S. Madsbad, and J. Holst. *The Effect of Glucagon-Like Peptide I (GLP-I) on Glucose Elimination in Healthy Subjects Depends on the Pancreatic Glucoregulatory Hormones*. Diabetes, 1996, 45(5): 552-556.
- [24] M. Berger, D. Rodbard. *Computer Simulation of Plasma Insulin and Glucose Dynamics After Subcutaneous Insulin Injection*. Diabetes Care, 1989, 12(10): 725-735.
- [25] M. Ader, G. Pacini, Y. Yang, and N. Bergmann. *Importance of Glucose Per Se to Intravenous Glucose Tolerance, Comparison of the Minimal-Model Prediction with Direct Measurements*. Diabetes, 1985, 34(11): 1092-1103.
- [26] L. Thomas. *Labor und Diagnose*. Die Medizinische Verlagsgesellschaft, Marburg, 1992.
- [27] W. Pschyrembel. *Klinisches Wörterbuch*. Walter de Gruyter, Berlin, New York, 1972.
- [28] K. U. Benner. *Gesundheit und Medizin heute*. Midena Verlag, Köttingen/Aarau, 1996.
- [29] J. Stoer. *Numerische Mathematik 1*. Springer Verlag, Berlin Heidelberg, 1993.
- [30] J. Stoer, R. Bullirsch. *Numerische Mathematik 2*. Springer Verlag, Berlin Heidelberg, 1990.
- [31] B. Bunday. *Basic Optimisation Methods*. Edward Arnold, London, 1984.
- [32] H.J. Bartsch. *Taschenbuch mathematischer Formeln*. Fachbuchverlag Leipzig, 1990.

- [33] I.N. Bronstein, K.A. Semendjajew. *Taschenbuch der Mathematik*. B.G. Teubner Verlagsgesellschaft, Stuttgart, Leipzig, 1991.
- [34] F. Reinhardt, H. Soeder. *dtV-Atlas zur Matheamtik, Band 1, Grundlagen, Algebra und Geometrie*. Deutscher Taschenbuchverlag, München, 1991.
- [35] F. Reinhardt, H. Soeder. *dtV-Atlas zur Matheamtik, Band 2, Analysis und angewandte Mathematik*. Deutscher Taschenbuchverlag, München, 1992.
- [36] G. Hämmerlin, K. Hoffmann. *Numerische Mathematik*. Springer Verlag, Berlin, 1991.
- [37] G. Golub, C. Van Loan. *Matrix Computations*. Johns Hopkins University Press, Baltimore, 1989.
- [38] A. Dür. *Vorlesung über lineare Algebra*. Universität Innsbruck, 1991.
- [39] A. Dür. *Vorlesung über Algebra*. Universität Innsbruck, 1993.
- [40] B. Quatember. *Vorlesung über Simulation und Modellbildung physiologischer sowie pathophysiologischer Prozesse*. Universität Innsbruck, 1996.

Lebenslauf

Name Clemens Berchtold

Geburtsdatum 27. November 1972

Geburtsort Innsbruck

Eltern Anton Berchtold und Elfi Berchtold geb. Böttner

Staatsbürgerschaft Österreich

Familienstand Ledig

Religionsbekenntnis Römisch-katholisch

Ausbildung

1979-1983: Volksschule Absam

1983-1991: Öffentliches Gymnasium der Franziskaner Hall in Tirol

1991-1997: Mathematikstudium (Studienrichtung Diplom) an der Universität Innsbruck

August 1996: Beginn der Diplomarbeit

Innsbruck, im August 1997

Clemens Berchtold