

Minimierung der eingesetzten Wirkstoffmenge bei einer Infusion im Ein-Kompartiment-Modell

Michael Wodny
 Institut für Biometrie und Medizinische
 Informatik
 W.-Rathenau-Str. 48
 17487 Greifswald
 wodny@biometrie.uni-greifswald.de

Zusammenfassung

Ausgangspunkt ist das Ein-Kompartiment-Modell in der Pharmakokinetik. Mit diesem Modell kann man die Konzentrations-Zeit-Funktion (bzw. Masse-Zeit-Funktion $m(t)$) des Pharmakons im betrachteten Kompartiment bei einer Infusion berechnen. Es soll weiter ein therapeutischer Bereich vorgegeben werden, in dem über eine festgelegte Zeitspanne Δt die Konzentration oder $m(t)$ liegen soll. Unter diesen Randbedingungen werden eine *minimale* Arzneimittelmenge und die entsprechende Infusionsdauer berechnet. Das Minimum ist eindeutig bestimmt und es wird ein Iterationsverfahren angegeben, das dieses mit vorgegebener Genauigkeit ermittelt. Mathematisch geschlossen ist das Problem nur in einer vereinfachten Form gelöst. Es wird vernachlässigt, dass nach dem Infusionsende die Masse-Zeit-Funktion in einer exponentiellen Abklingphase immer noch eine gewisse Zeit im therapeutisch wirksamen Bereich liegt. Wird diese Zeitspanne mit berücksichtigt, kann das Newton-Verfahren zur Berechnung der Extremwert verdächtigen Stellen angegeben werden. Es gelingt aber nicht, Aussagen über Existenz und Eindeutigkeit eines Minimums und über die Konvergenz des Iterationsverfahrens zu gewinnen.

Als rechen-technische Lösung werden SAS[®]-Programme vorgestellt, welche das Regime zur Realisierung des vereinfachten und des vollständigen Problems ermitteln.

Schlüsselworte: Ein-Kompartiment-Modell, Infusion, Minimierung, Fixpunkt

1 Das Ein-Kompartiment-Modell und die Infusion

Dem Ein-Kompartiment-Modell der Pharmakokinetik liegt folgende Vorstellung zugrunde: Einer zeitabhängigen Dosierungsfunktion (oder Inputfunktion) $DOS(t)$ folgend, wird ein Pharmakon in das betrachtete Kompartiment appliziert. In diesem kann die Masse $m(t)$ bzw. die Konzentration $c(t)$ gemessen werden. Dabei wird der Verteilungsraum mit *zeitkonstantem* Volumen V und homogener Wirkstoffverteilung angenommen.

$$DOS(t) \rightarrow \boxed{m(t)} \xrightarrow{k} m_c(t)$$

Allgemeine Voraussetzungen

(1) $DOS(t)$ sei eine für positive t definierte nicht negative Funktion für die

$$\int_0^{\infty} DOS(t) dt = D_{ges} < \infty \text{ gilt.}$$

Damit entspricht sie der *Geschwindigkeit* mit der das Pharmakon zum Zeitpunkt t in das Kompartiment eingeleitet wird.

(2) Die Massefunktion $m(t)$ sei über $c(t)$ durch die Beziehung $m(t) = V \cdot c(t)$ verbunden. Das Volumen des betrachteten Kompartimentes ist damit unabhängig von der Zeit.

(3) Die bis zum Zeitpunkt t aus dem Kompartiment eliminierte Stoffmenge $m_e(t)$ wird durch die Differentialgleichung $m_e'(t) = k m(t)$ beschrieben. Der Parameter $k > 0$ wird als Eliminationskonstante bezeichnet. Er ist die Charakteristik des Individuums.

Während (1) und (2) keine großen Einschränkungen bedeuten, legt (3) den Ausscheidungsprozess fest. Er erfolgt so, dass die Ausscheidungsgeschwindigkeit $m_e'(t)$ proportional zur Wirkstoffmenge (oder über $c(t) = V \cdot m(t)$ proportional zur Konzentration) im Kompartiment ist. Er hat damit die Charakteristik eines Diffusionsprozesses.

Über die Betrachtung der Massebilanz erhält man zu jedem Zeitpunkt t die Gleichung

$$\int_0^t DOS(s) ds + m_0 = m(t) + m_e(t). \quad (4)$$

Das bedeutet, die gesamte Stoffmenge, die bis zum Zeitpunkt t in das Kompartiment gelangt ist, ist die Summe aus der zurzeit im Kompartiment befindlichen Menge $m(t)$ und der bereits eliminierten $m_e(t)$. Die Größe $m_0 = m(0)$ entspricht dabei einer eventuell zum Zeitpunkt $t = 0$ im betrachteten Kompartiment schon vorhandenen Wirkstoffmenge. Daraus ergibt sich nach Differentiation mit (3)

$$DOS(t) = m'(t) + k m(t).$$

Das ist eine lineare inhomogene Differentialgleichung mit konstanten Koeffizienten. Diese kann zum Beispiel durch Variation der Konstanten gelöst werden. Man erhält letztlich mit der Nebenbedingung $m(0) = m_0$

$$m(t) = \left[\int_0^t DOS(s) e^{ks} ds \right] e^{-kt} + m_0 e^{-kt}. \quad (5)$$

Bei der Infusion wird in guter Näherung vom Beginn $t = 0$ bis zum Infusionsende $t = T$ die Wirkstoffmenge D_{ges} mit konstanter Geschwindigkeit α in das Kompartiment eingeleitet.

Wegen $\int_0^{\infty} DOS(t) dt = \int_0^T DOS(t) dt = \int_0^T \alpha dt = D_{ges}$ ergibt sich $\alpha = \frac{D_{ges}}{T}$.

Mit Gleichung (5) folgt für $0 \leq t \leq T$, wenn $m_0 = 0$ vorausgesetzt wird,

$$m(t) = \frac{D_{ges}}{T k} (1 - e^{-kt}).$$

Für $t \geq T$ gilt $m(t) = \frac{D_{ges}}{T k} (1 - e^{-kT}) e^{-k(t-T)}$, sodass die gesamte auf \mathbb{R}^+ definierte stetige Masse-Zeit-Funktion beschrieben ist.

2 Problemstellung und Lösung

In der Regel ist das Ziel der Infusion, über eine vorgegebene Zeitspanne Δt die Masse $m(t)$ (oder die Konzentration $c(t)$) im Kompartiment in einem therapeutisch wirksamen Bereich $[un, ob]$ zu halten. Es wird ein entsprechendes Infusionsregime gesucht. Dabei muss beachtet werden, dass es zunächst einige Zeit dauert, bis $m(t)$ zum Zeitpunkt t_{un} in den therapeutisch wirksamen Bereich eindringt. Bis $t = T$ läuft die Infusion und danach klingt $m(t)$ exponentiell aus. Bei den nachfolgenden Rechnungen wird die Zeit, die sich $m(t)$ während dieses Abklingens noch zwischen un und ob bewegt, vernachlässigt. Das vorgegebene Δt soll sich aus der Differenz von T und t_{un} ergeben.

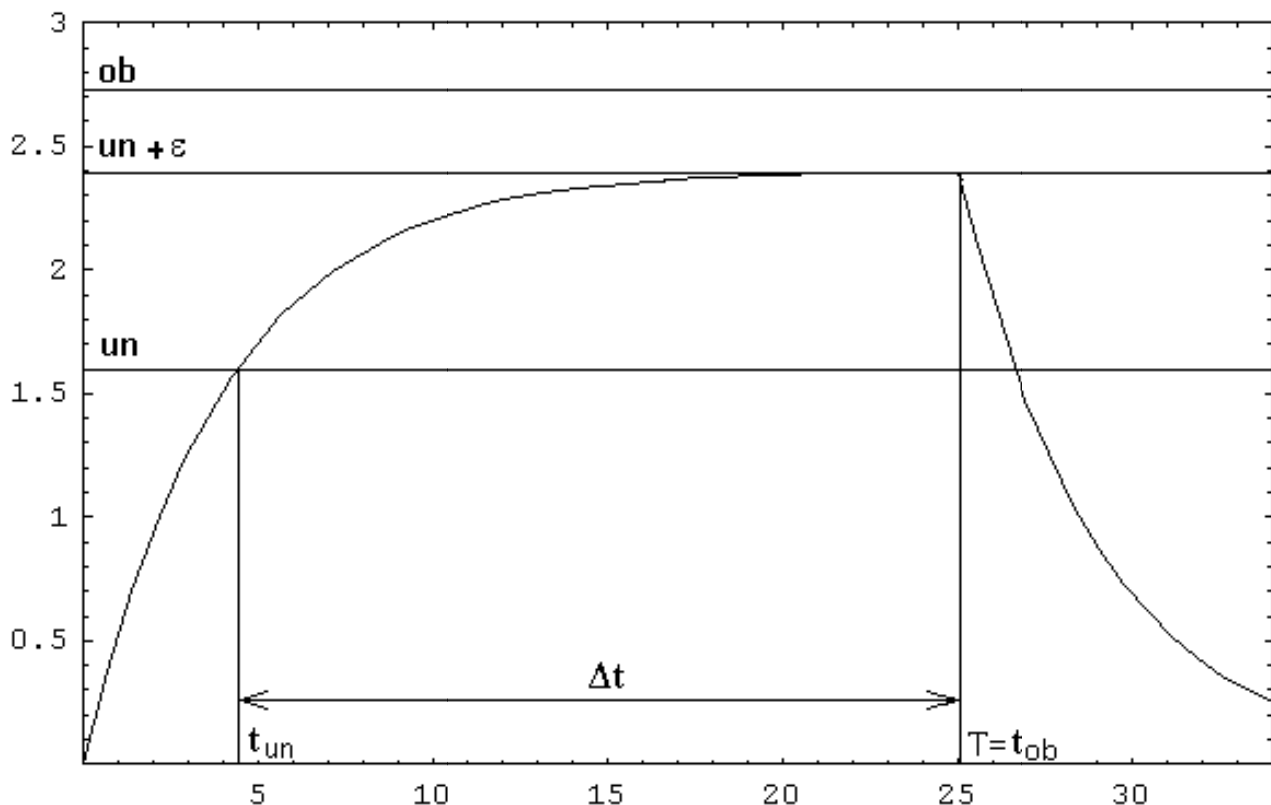


Abbildung 1: Die Infusion und der therapeutische Bereich.

Zur Abkürzung sei $A := \frac{D_{ges}}{T k}$ und damit $m(t) = A(1 - e^{-kt})$ für t aus $[0, T]$. Zunächst wird der Zeitpunkt t_{un} bestimmt. Der Ansatz $un = m(t_{un}) = A(1 - e^{-kt_{un}})$ liefert für t_{un} die Beziehung $t_{un} = -\frac{1}{k} \ln \left[\frac{A - un}{A} \right]$.

Analog erhält man für die gesuchte Infusionsdauer $T = t_{ob}$ aus dem Ansatz

$$ob = m(T) = A(1 - e^{-kT}) \quad \text{den Ausdruck} \quad T = -\frac{1}{k} \ln \left[\frac{A - ob}{A} \right]. \quad (6)$$

Damit folgt

$$\Delta t = T - t_{un} = \frac{1}{k} \ln \left[\frac{A - un}{A - ob} \right]. \quad (7)$$

Gleichung (7) kann nach A umgestellt werden. Es ergibt sich zunächst $e^{k\Delta t} = \frac{A - un}{A - ob}$

und daraus $A = \frac{ob e^{k\Delta t} - un}{e^{k\Delta t} - 1}$.

Zusammen mit (6) kann dann die benötigte Gesamtdosis aus $D_{ges} = k \cdot A \cdot T$ bestimmt werden

Neben der Vernachlässigung der Zeitspanne, die $m(t)$ benötigt, um nach $t = T$ von ob bis un zu fallen und damit den therapeutischen Bereich wieder zu verlassen, wird dieser auch maximal ausgenutzt. Zum Zeitpunkt $t = T$ wird die obere Grenze erreicht (genau so wurde Δt angesetzt). Die dazu benötigte Gesamtdosis ist sicher nicht optimal.

Dieses Regime ist auch nicht notwendig. Gefordert ist nur, dass sich $m(t)$ über die Zeit Δt zwischen un und ob befinden muss. Um die Gesamtdosis optimieren zu können, wird die Variable ε eingeführt und ob durch $un + \varepsilon$ ersetzt. Die neue Variable muss dann die Bedingung ε aus $[0, ob - un]$ erfüllen. Die beschriebenen Verhältnisse sind in Abbildung 1 dargestellt.

Mit dem eingeführten ε erhält man

$$A = A(\varepsilon) = \frac{(un + \varepsilon) e^{k\Delta t} - un}{e^{k\Delta t} - 1} = un + \varepsilon \frac{e^{k\Delta t}}{e^{k\Delta t} - 1} = un + \varepsilon \alpha \quad \text{mit} \quad \alpha := \frac{e^{k\Delta t}}{e^{k\Delta t} - 1} > 1.$$

Die Infusionsdauer T berechnet sich mit (6) zu

$$T = -\frac{1}{k} \ln \left[\frac{A - un - \varepsilon}{A} \right] = \frac{1}{k} (\ln[A] - \ln[A - un - \varepsilon]).$$

Nach Einsetzen des Ausdrucks für A ergibt sich letztlich

$$T = T(\varepsilon) = \frac{1}{k} (\ln[un + \varepsilon\alpha] - \ln[\varepsilon(\alpha - 1)]).$$

Damit ist $D_{\text{ges}} = D_{\text{ges}}(\varepsilon) = k \cdot A(\varepsilon) \cdot T(\varepsilon)$.

Da die Gesamtdosis als Funktion von ε dargestellt worden ist, ist es nun möglich, D_{ges} bezüglich dieses Parameters zu minimieren. Liegt das optimale ε im zulässigen Bereich, ergibt sich damit die einzustellende Infusionszeit T .

Notwendig für ein lokales Extremum ist die Bedingung

$$\begin{aligned} \frac{d D_{\text{ges}}(\varepsilon)}{d \varepsilon} &= D'_{\text{ges}}(\varepsilon) \\ &= \alpha (\ln[un + \varepsilon] - \ln[\varepsilon(\alpha - 1)]) + (un + \varepsilon\alpha) \left(\frac{\alpha}{un + \varepsilon\alpha} - \frac{1}{\varepsilon} \right) \\ &= \alpha \ln \left[\frac{un + \varepsilon\alpha}{\varepsilon(\alpha - 1)} \right] - \frac{un}{\varepsilon} = 0 \quad \text{bzw.} \\ \ln \left[\frac{un + \varepsilon\alpha}{\varepsilon(\alpha - 1)} \right] &= \frac{un}{\varepsilon\alpha}. \end{aligned} \tag{8}$$

Es wird eine weitere Abkürzung $w := \frac{un}{\varepsilon\alpha}$ eingeführt. Dann ist $un = \varepsilon \cdot \alpha \cdot w$ und (8) geht

$$\text{über in } G(w) := \ln \left[\frac{\alpha}{\alpha - 1} (w + 1) \right] = \ln \left[\frac{\alpha}{\alpha - 1} \right] + \ln[w + 1] = w.$$

Die Extremwertbestimmung ist damit auf die Berechnung eines Fixpunktes $w^* > 0$ zurückgeführt, für den $G(w^*) = w^*$ gilt.

3 Die Fixpunktbestimmung

Grundlage für die Analyse der Fixpunktgleichung $G(w^*) = w^*$ ist eine Variante des BANACHSchen Fixpunktsatzes.

Satz (Fixpunktsatz)

Es seien M ein vollständiger metrischer Raum und $G: M \rightarrow M$ eine Abbildung, die auf ganz M erklärt ist. Existiert eine Zahl $0 \leq \mu < 1$, mit $|G(w) - G(w')| \leq \mu |w - w'|$ für alle w und w' aus M (man sagt G ist kontraktiv oder G erfüllt eine Lipschitz-Bedingung mit $\mu < 1$), dann besitzt G einen *einzigsten* Fixpunkt w^* in M und die Folge der $w_{n+1} = G(w_n)$, $n = 0, 1, 2, \dots$, konvergiert gegen w^* . Als Startwert w_0 kann *jedes* Element aus M dienen. Außerdem gilt die Fehlerabschätzung

$$|w_{n+1} - w^*| \leq \frac{\mu}{1 - \mu} |w_{n+1} - w_n|.$$

Zur Vereinfachung der Argumentation sei die Konstante $c := \ln \left[\frac{\alpha}{\alpha - 1} \right] > 0$ eingeführt.

Untersucht wird die Iterationsfolge $w_{n+1} = G(w_n)$, $n = 0, 1, 2, \dots$. Man starte mit einem $w_0 \geq 0$. Dann ist

$$w_1 = \ln[w_0+1] + c \geq c,$$

$w_2 = \ln[w_1+1] + c > c$ und jedes weitere w_n ist ebenfalls *größer* als c .

Falls der Grenzwert w_∞ dieser Folge existiert, muss er echt größer als $c > 0$ sein.

Betrachtet wird das abgeschlossene Intervall $I := [c, e^c]$. Dieses kann die Rolle von M aus dem Fixpunktsatz übernehmen. Oben wurde schon argumentiert, dass $G(w) > c$ ist für alle w aus I . Es wird nun bewiesen, dass $G(e^c) < e^c$ ist für alle $c \geq 0$. Wegen der Monotonieeigenschaft des natürlichen Logarithmus ist dann gezeigt, dass G das gesamte Intervall I *in sich* abbildet. Zum Beweis definieren wir die Funktion $h(c) := e^c - G(e^c) = e^c - \ln[e^c+1] - c$.

Zur Bestimmung der Extremwerte wird $h'(c) = e^c - \frac{e^c}{e^c + 1} - 1 = \frac{e^{2c}}{e^c + 1} - 1 = 0$ gesetzt.

Das ist äquivalent mit $e^{2c} - e^c - 1 = 0$. Mit der Substitution $x := e^c$ entsteht daraus die quadratische Gleichung $x^2 - x - 1 = 0$. Deren Nullstellen sind

$$x_{1/2} = \frac{1}{2} \pm \sqrt{\frac{1}{4} + 1} = \frac{1}{2} \pm \frac{1}{2} \sqrt{5}.$$

Die negative Nullstelle interessiert nicht, weil e^c nicht kleiner als Null sein kann. Als Extremwert kann nur $c_1 = \ln[x_1]$ mit $x_1 = 1.618034$ in Frage kommen. Das bedeutet $c_1 = 0.481212$. Der Funktionswert $h(c_1)$ ergibt sich dann zu 0.174399 . Da die zweite Ablei-

tung $h''(c) = \frac{e^{2c}(2+e^c)}{(e^c+1)^2} > 0$ ist für alle c , ist c_1 ein globales Minimum von h und da-

mit $e^c > G(e^c)$ für alle $c > 0$.

Weiter existiert nach dem Mittelwertsatz für je zwei w und w' aus I ein $\xi \in I$ mit

$G(w) - G(w') = G'(\xi)(w - w')$. Weil $G'(w) = \frac{1}{w+1} > 0$ und monoton fallend ist, folgt

$$|G(w) - G(w')| \leq \frac{1}{c+1} |w - w'| \text{ mit } 0 < \frac{1}{c+1} < 1 \text{ für alle } w \text{ und } w' \text{ aus } I.$$

Man setze $M = I$ und $\mu = \frac{1}{c+1}$. Dann sind die Voraussetzungen des BANACHSchen Fixpunktsatzes erfüllt und die Folge der $w_{n+1} = G(w_n)$ konvergiert gegen den *einzigsten* Fixpunkt w^* in I . Als Startwert kann jedes w_0 aus I verwendet werden. Die Konvergenz gilt sogar für jedes $w_0 \geq 0$, weil dann w_1 immer in I liegt.

Dieser Satz liefert nicht nur einen Existenz- und Eindeutigkeitsbeweis, sondern auch die Methode zur Bestimmung von $w^* = w_\infty$. Der Iterationsprozess kann abgebrochen werden, wenn

$|w_{n+1} - w^*| \leq \frac{\mu}{1-\mu} |w_{n+1} - w_n| = \frac{1}{c} |w_{n+1} - w_n|$ kleiner als eine vorgegebene Kon-

stante ist. Aus w^* erhält man

$$\varepsilon^* = \frac{un}{\alpha w^*} > 0,$$

mit ε^* die Infusionszeit

$$T = T(\varepsilon^*) = \frac{1}{k} (\ln[un + \varepsilon^* \alpha] - \ln[\varepsilon^* (\alpha - 1)])$$

und die optimale Gesamtdosis

$$D_{\text{ges}}(\varepsilon^*) = k \cdot A(\varepsilon^*) \cdot T(\varepsilon^*).$$

Diese ist ein *globales* Minimum. Um das zu verifizieren, betrachten wir

$$\lim_{\varepsilon \rightarrow 0} D_{\text{ges}}(\varepsilon) = \lim_{\varepsilon \rightarrow 0} (un + \varepsilon \alpha) (\ln[un + \varepsilon \alpha] - \ln[\varepsilon (\alpha - 1)]) = +\infty \text{ und}$$

$$\lim_{\varepsilon \rightarrow \infty} D_{\text{ges}}(\varepsilon) = \lim_{\varepsilon \rightarrow \infty} (un + \varepsilon \alpha) \ln \left[\frac{un + \varepsilon \alpha}{\varepsilon (\alpha - 1)} \right] = \lim_{\varepsilon \rightarrow \infty} (un + \varepsilon \alpha) \ln \left[\frac{\frac{un}{\varepsilon} + \alpha}{\alpha - 1} \right] = +\infty.$$

Mit dem Fixpunktsatz existiert *genau eine* Nullstelle der ersten Ableitung $D_{\text{ges}}(\varepsilon)'$ und diese muss dann ein globales Minimum sein. Die Lösung ε^* ist aber *nicht* notwendig zulässig in dem Sinne, dass $un + \varepsilon^* \leq ob$ gilt. Im Fall $un + \varepsilon^* > ob$ ist $\varepsilon^* = ob - un$ zu setzen.

Bemerkung

Durch identische Umformungen kann $\ln \left[\frac{\alpha}{\alpha - 1} (w + 1) \right] = w$ in die Fixpunktgleichung

$$G^{-1}(w) := \frac{\alpha - 1}{\alpha} e^w - 1 = w \text{ überführt werden. Werden } M = [-1, 0] \text{ und } \mu = \frac{\alpha - 1}{\alpha} < 1$$

gesetzt, bildet die Funktion G^{-1} das Intervall M in M ab und es gilt $|G^{-1}(w) - G^{-1}(w')| \leq \mu |w - w'|$ für alle w und w' aus M . Damit existiert ein eindeutiger Fixpunkt in M , der aber kleiner als Null ist und somit nicht zur Lösung des Ausgangsproblems geeignet ist. Positive Fixpunkte existieren nicht.

3.1 SAS®-Lösung für das vereinfachte Problem

```

*****;
* Berechnet wird für eine Infusion im Ein-Kompar- *;
* timent-Modell bei gegebenem therapeutischen Be- *;
* reich und gefordertem dt die Infusionszeit und *;
* die minimale Arzneimittelmenge Dges. k ist der *;
* individuelle Ausscheideparameter. *;
* Ausgegebene Werte: *;
* tu - Zeitpunkt zu dem die Masse-Zeit-Funk- *;
* in den therapeut. Bereich eindringt. *;
* Dges - benötigte Arzneimittelmenge *;
* InfZeit - Dauer der Infusion *;
* Dif - Differenz zwischen Eps und dem Minimum*;
* Eps - Ist un+Eps<ob, dann ist Dges das glo- *;
* bale Minimum, sonst ist Eps=ob-un. *;
*****;
DATA Work.Ein;
*----- Einzugebende Daten -----*;
INPUT k un ob dt; CARDS;
0.5 2 3 6
;
RUN;
DATA work.Arb; SET Ein;
Alpha = Exp(k*dt) / (Exp(k*dt)-1);
c = Log(Alpha/(Alpha-1)); w0 = c; Dif = 1;
DO WHILE (Dif > 1E-12); w = Log(w0+1) + c;
Dif = Abs(w-w0)/c; w0 = w;
END;
Eps = un/(w0*Alpha); IF un+Eps > ob then Eps = ob-un;
A = un + Alpha*Eps; InfZeit = -1/k*Log(1-(un+Eps)/A);
Dges = k*A*InfZeit; tu = -1/k*Log(1-un/A);
OUTPUT;
RUN;
PROC PRINT DATA = Arb NOOBS;
VAR Dif Eps tu Dges InfZeit;
RUN;
PROC DELETE DATA = Ein Arb; RUN;

```

Programmausgabe:

Dif	Eps	tu	Dges	InfZeit
4.1959E-13	0.40017	3.49806	11.4981	9.49806

tu - Zeitpunkt, zu dem die Masse-Zeit-Funktion in den therapeutischen Bereich eindringt.

- D_{ges} - Die für das geforderte Regime benötigte Arzneimittelmenge
 $InfZeit$ - Dauer der Infusion ($t_u + \Delta t = InfZeit$)
 Dif - Abbruchkriterium (kleiner als 10^{-12})
 Eps - Ist $un + Eps < ob$, dann ist D_{ges} das globale Minimum, sonst ist $Eps = ob - un$, weil die Lösung Eps nicht zulässig ist. D_{ges} ist dann kein Minimum.

4 Das vollständige Problem

In diesem Abschnitt soll noch die Zeit berücksichtigt werden, die $m(t)$ nach $t = T$ weiter im therapeutischen Bereich verbleibt. Im eingeführten Kompartiment-Modell wird das durch eine Exponentialfunktion beschrieben. Der therapeutische Bereich wird zu dem Zeitpunkt t_0 verlassen, für den $un = (un + \varepsilon)e^{-k(t_0 - T)}$ gilt. Daraus folgt

$$t_0 - T = -\frac{1}{k} \ln \left[\frac{un}{un + \varepsilon} \right].$$

Dieser Wert muss in Gleichung (7) *abgezogen* werden und dann analog A und T bestimmt werden. Formal ergibt sich A dann zu

$$A = A(\varepsilon) = \frac{(un + \varepsilon) e^{k \left(\Delta t + \frac{1}{k} \ln \left[\frac{un}{un + \varepsilon} \right] \right)} - un}{e^{k \left(\Delta t + \frac{1}{k} \ln \left[\frac{un}{un + \varepsilon} \right] \right)} - 1}.$$

Mit der Abkürzung $v := un(e^{k\Delta t} - 1) > 0$ vereinfacht sich die obige Gleichung zu

$$A(\varepsilon) = \frac{v(un + \varepsilon)}{v - \varepsilon}. \text{ Damit erhält man wegen}$$

$$T = -\frac{1}{k} \ln \left[\frac{A - (un + \varepsilon)}{A} \right] = -\frac{1}{k} \ln \left[\frac{\varepsilon}{v} \right]$$

$$D_{ges}(\varepsilon) = \frac{v(un + \varepsilon) \ln \left[\frac{\varepsilon}{v} \right]}{\varepsilon - v}.$$

Das Newton-Verfahren zur iterativen Bestimmung einer Extremwert verdächtigen Stelle lautet nach entsprechend umfangreichen Rechnungen

$\varepsilon_{n+1} = \text{New}(\varepsilon_n)$, $n = 0, 1, 2, 3, \dots$, mit

$$\text{New}(\varepsilon) = \varepsilon - \frac{(v - \varepsilon)(un + \varepsilon) + \varepsilon(v + un) \ln \left[\frac{\varepsilon}{v} \right]}{2(v - \varepsilon) + (v + un) \ln \left[\frac{\varepsilon}{v} \right]}.$$

Mit der Regel von L'Hospital erhält man, dass $\varepsilon = v$ in jedem Fall ein Fixpunkt von $\text{New}(\varepsilon)$ ist. In diesem Grenzfall ist $T = 0$ und $D_{ges}(v) = un + v$. Das entspricht der Vor-

stellung einer intravenösen Applikation in das Kompartiment. Dann ist $m(t) = (un + v)e^{-kt}$.

Es gibt Situationen, in denen $D_{ges}(\epsilon)$ ein *eindeutiges* Minimum bei $\epsilon^* > v$ besitzt ($k = 0.5$, $\Delta t = 1$, $un = 2$ und $ob = 5$). In diesem Fall entsteht eine praktisch unsinnige Lösung. Es ist $T = T(\epsilon^*)$ **negativ** genau wie $D_{ges}(\epsilon^*)$. Die Forderung Δt wird, wie für alle ϵ aber eingehalten.

Interessant und sinnvoll sind also nur Lösungen $0 < \epsilon^* < v$. Es ist dem Verfasser nicht gelungen zu zeigen, dass mit einem Fixpunkt von $New(\epsilon^*)$ mit $0 < \epsilon^* < v$ immer ein lokales Minimum von $D_{ges}(\epsilon)$ vorliegt. Beispielrechnungen legen das aber nahe. In Abbildung 2 ist die Ableitung $D_{ges}(\epsilon)'$ für die Daten in den SAS[®]-Programmen dargestellt. Praktisch muss man das Newton-Verfahren mit einem sehr kleinen $\epsilon_0 > 0$ beginnen. Ist der ermittelte Fixpunkt kleiner als v und zulässig, liegt höchstwahrscheinlich ein Minimum vor. Im anderen Fall gibt es keine sinnvolle Lösung für die Infusion.

Mit dem unter Abschnitt 3.1 beschriebenen Programm kann dann eine Näherungslösung für das vollständige Problem gewonnen werden. Man startet mit dem gewünschten Δt ,

bestimme dann mit ϵ^* die restliche Verweilzeit $t_r = -\frac{1}{k} \ln \left[\frac{un}{un + \epsilon^*} \right]$ im Korridor und

rechne noch einmal mit $\Delta t - t_r$. Ein wiederholtes Anwenden dieses Verfahrens konvergiert, liefert aber im Allgemeinen nicht das eventuell existierende Minimum ($k = 1$, $\Delta t = 1$, $u = 2$ und $ob = 5$ liefern $D_{ges} = 5.502$. Das globale Minimum ist 5.149).

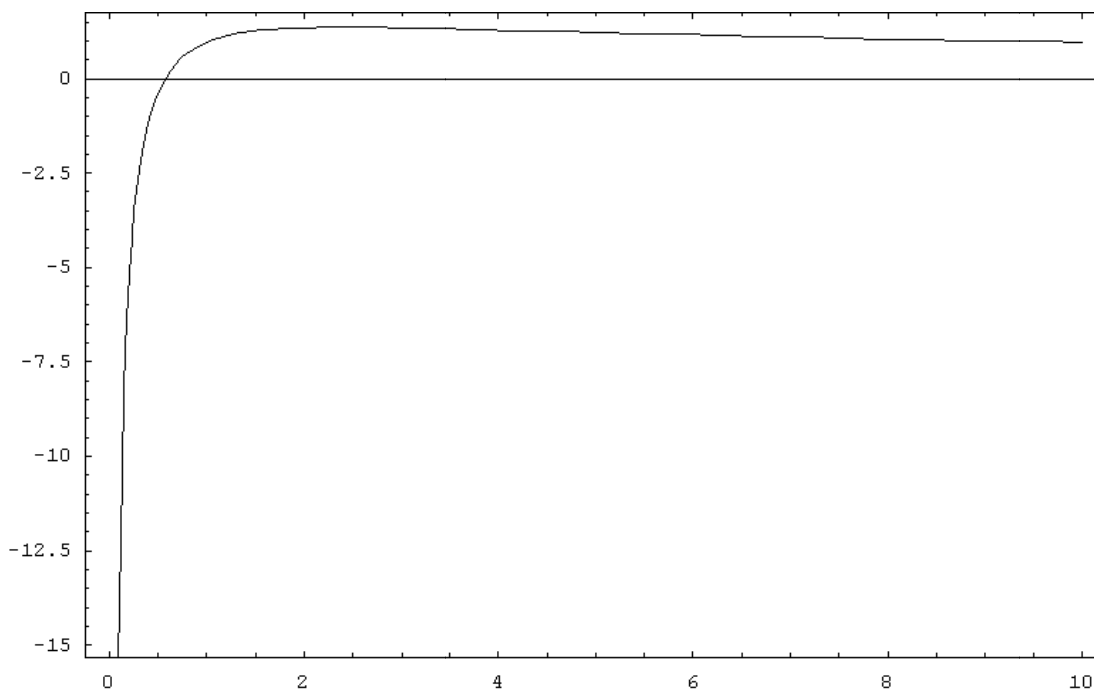


Abbildung 2: Ein Beispiel für $D_{ges}(\epsilon)'$ im vollständigen Modell

4.1 SAS®-Lösung für das vollständige Problem

Die Eingaben und Bezeichnungen sind analog zum vereinfachten Problem. Berücksichtigt wird zusätzlich, dass die Masse-Zeit-Funktion nach der Infusionszeit noch eine gewisse Zeit im zulässigen Bereich verbleibt. Das vorgegebene Δt ist dann die Differenz aus der Zeit, zu der $m(t)$ wieder unter un fällt (Wend) und dem Zeitpunkt zu dem $m(t)$ in den therapeutisch wirksamen Bereich eintritt (t_u). Wend (**Wirkungsende**) wird durch

$$Wend = T + \frac{1}{k} \ln \left[\frac{un + \varepsilon}{un} \right]$$

berechnet, um eine zusätzliche Kontrollmöglichkeit zu haben, denn $Wend = t_u + \Delta t$.

```
*****;
* Berechnet wird für eine Infusion im Ein-Kompar- *;
* timent-Modell bei gegebenem therapeutischen Be- *;
* reich und gefordertem dt die Infusionszeit und *;
* die minimale Arzneimittelmenge Dges. k ist der *;
* individuelle Ausscheideparameter. *;
* Ausgegebene Werte: *;
* tu - Zeitpunkt zu dem die Masse-Zeit-Funk- *;
* in den therapeut. Bereich eindringt. *;
* InfZeit - Dauer der Infusion *;
* Wend - Wirkende, verlassen des ther. Bereichs *;
* tu + dt = Wend *;
* Eps - Wert nach der Newton-Iteration *;
* Dges - benötigte Arzneimittelmenge. Diese ist *;
* nur ein Minimum, wenn Abl1 etwa 0 ist *;
* und Abl2 > 0 *;
*****;
DATA Work.Ein;
*----- Einzugebende Daten -----*;
INPUT k un ob dt; CARDS;
0.5 2 3 6
;
RUN;
DATA Work.Arb; SET Work.Ein;
v = un*(Exp(k*dt)-1); e0 = 0.0001;
Bemerkung = " Minimum ";
DO i = 1 TO 50; z = v - e0; w = (v+un)*Log(e0/v);
e = e0 - (z*(e0+un)+e0*w)/(2*z+w); Dif = ABS(e-e0);
e0 = e; IF Dif < 1E-8 THEN GOTO AU;
END;
AU: IF un+e0 > ob then e0 = ob - un;
A = v*(e0+un)/(v-e0); InfZeit = -1/k*Log(e0/v);
Dges = k*A*InfZeit; tu = -1/k*Log(1-un/A);
IF ABS(v-e0) < 1E-7 THEN DO tu = 0; InfZeit = 0; END;
Abl1 = -v*((v-e0)*(un+e0) + w*e0)/(e0*(v-e0)**2);
Abl2 = v*(-(v-e0)*(-un*(v-3*e0)+e0*(v+e0))-2*e0*e0*w)/
(e0**2*(v-e0)**3);
Wend = InfZeit + Log((un+e0)/un)/k; Eps = e0;
```

M. Wodny

```
IF (ABS(Abl1) > 1E-7) OR (Abl2 < 0) THEN
  Bemerkung = "kein Minimum";
OUTPUT;
RUN;
PROC PRINT DATA = Arb NOOBS;
  VAR Eps Abl1 Abl2 tu Wend Dges Bemerkung InfZeit;
RUN;
PROC DELETE DATA = Ein Arb; RUN;
```

Programmausgabe:

Eps	Abl1	Abl2	tu	Wend	Dges	Bemerkung	InfZeit
0.57395	3.3537E-12	4.39516	2.89918	8.89918	10.9685	Minimum	8.39460

Ab11 – $D_{\text{ges}}(\text{eps})'$, wird im Fall kleiner als 10^{-7} als Null betrachtet.

Ab12 – $D_{\text{ges}}(\text{eps})''$, muss bei einem Minimum grösser als Null sein.

Wend – Wirkungsende - der therapeutische Bereich wird verlassen.

Die anderen Bezeichnungen entsprechen denen des vereinfachten Problems.

Literatur

- [1] I. N. Bronstein, K. A. Semendjajew und G. Musiol: Taschenbuch der Mathematik Deutsch (Harri), 2005
- [2] J. Meier, H. Rettig, H. Hess: Biopharmazie Theorie und Praxis der Pharmakokinetik. Georg Thime Verlag Stuttgart – New York 1981
- [3] SAS Institute Inc. SAS/STAT 9.2 User's Guide, Second Edition. Cary, NC: SAS Institute Inc. 2009