

Biologie und Mathematik

Transport- und Abbauprozesse in Biologie und Ökologie

D. Dossing, H. Wagner, S. Walcher

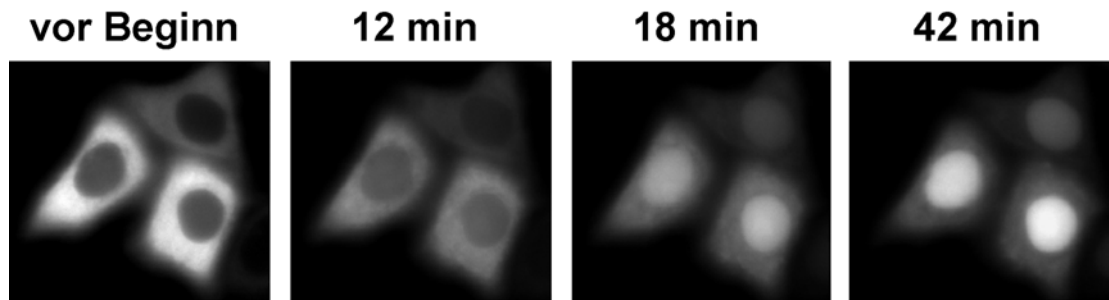
Einleitung Viele Transport- und Abbauprozesse werden durch spezielle lineare Differentialgleichungen – sogenannte lineare Kompartimentsysteme – beschrieben. Mathematisch sind diese Gleichungen gut verstanden, ihre Herleitung erfordert aber ein durchaus hohes Abstraktionsniveau. Dies hat als positive Konsequenz die universelle Einsetzbarkeit solcher Modelle, aber eine negative Konsequenz für Anwender ist, dass die Mathematik die eigene Disziplin zu verdecken droht.

Die mathematische Herleitung und die zu Grunde liegenden Annahmen werden systematisch dargestellt. Das Aufstellen von Differentialgleichungen (Bilden des mathematischen Modells und zu Grunde liegende Annahmen) wird dabei stärker betont als das Lösen. Wie die Biologie bei der Modellbildung und bei der Auswertung ins Spiel kommt, wird an praxisnahen Fallstudien exemplarisch erläutert.

A. Fallbeispiele und Probleme

1. *Verunreinigung in einem Teich:* Durch einen Unfall wird ein Teich kontaminiert. Das Wasser im Teich wird durch Zufluss von einem Bach und Abfluss in einen Bach erneuert. Wie lange dauert es, bis die Konzentration der Fremdschubstanz auf einen Wert gesunken ist, der als unbedenklich gilt?
2. *Dosierung eines Medikaments:* Bei der Verabreichung eines Medikaments sind zwei Bedingungen zu berücksichtigen. Die Konzentration (etwa im Blutserum) soll zu keinem Zeitpunkt zu hoch oder zu niedrig sein. (Zu niedrige Dosierung kann z. B. zu Entwicklung von Resistenz führen.) Für die Wirkung ist andererseits der kumulative Effekt (Konzentration und Wirkungsduer) maßgeblich; dieser ist eine einzuhaltende Vorgabe. Der Abbau, welcher vor allem über die Niere erfolgt, genügt in guter Näherung einem Exponentialgesetz. Verschiedene Strategien der Medikamentenverabreichung differieren in der Wahl der Dosis und der Zeitpunkte der Verabreichung. Probleme können entstehen, wenn sich – etwa durch Nierenversagen – die Abbaurate ändert. Die Strategie der Verabreichung muss dann geändert werden, so dass die oben aufgestellten Bedingungen weiter erfüllt sind.
3. *Zellbiologie: Wirkung einer Droge.* Das Rev-Protein spielt eine wesentliche Rolle bei der Ausbreitung und Vermehrung des HIV-Virus in der Zelle, wobei das Protein zwischen Kern und Cytoplasma „pendelt“. Quantitative Aussagen über diesen Transportvorgang sind von grundlegendem Interesse für das Ver-

ständnis der menschlichen Immunschwächekrankheit (AIDS) und auch für mögliche Therapien. In einem Experiment wird der relative Anteil des Rev-Proteins im Kern bzw. Cytoplasma durch Fluoreszenzmessung bestimmt. Zu Beginn des Experimentes wird außerdem eine Droge (Leptomycin B) zugegeben, die den Export des Proteins aus dem Kern behindert. Die folgenden Bilder zeigen den Verlauf eines typischen Experiments.



Die wesentliche Frage ist, wie effektiv dieses Unterbinden des Exports funktioniert.

4. *Pharmakokinetik des Ethanol*s: Folgende Informationen lassen sich dem Internet entnehmen (siehe [Bützer] § 5): „Ethanol als kleines, hydrophiles und etwas lipophiles Molekül wird vom Verdauungstrakt sehr leicht aufgenommen [...]. Die Aufnahmegeschwindigkeit ist von der Konzentration abhängig; je größer die Konzentration, desto rascher die Aufnahme (Reaktion 1. Ordnung). Nach 15 Minuten ist 50% des Ethanol resorbiert (ca. 20% vom Magen und 80% vom Dünndarm). Frühestens 4-8 Minuten nach Verlassen des Magens wird Ethanol im Dünndarm resorbiert. Man nennt diese Aufnahmezeit die Resorptionsphase. Die maximale Konzentration im Blut ist bei leerem Magen nach ca. 45 Minuten, bei vollem Magen nach etwa 60 Minuten erreicht.“
Weiter (siehe [Bützer], § 6): „Der Abbau des Ethanol ist praktisch unabhängig von der Ethanolkonzentration bis ca. 0,2 Promille pro Stunde.“
Wie lässt sich nun aus diesen Informationen die Ethanolkonzentration in Magen, Dünndarm und Blut in Abhängigkeit von der Zeit bestimmen?

B. Ein Laborexperiment und seine Modellierung.

1. Um dem Problem der Verunreinigung im Teich näher zu kommen, idealisieren wir zunächst den Ablauf des Prozesses: Wir betrachten ein einfaches Experiment zum Ausspülen einer Verunreinigung, dessen mathematische Analyse auf eine lineare Differentialgleichung führt. (Siehe auch [Heuser].)
Ein Gefäß (Volumen V) ist mit Wasser gefüllt, in dem die Fremdschubstanz (Masse m) gelöst ist. Mit einem Pumpmechanismus wird reines Wasser zugeführt und Gemisch abgeführt, beides mit derselben konstanten Rate ν (Dimension: Volumen / Zeit). Es wird außerdem durch ein Rührwerk dafür gesorgt, dass die Konzentration der Substanz nicht räumlich variiert. Damit be-

schreibt $m(t)$, ebenso wie die Konzentration $c(t) = \frac{m(t)}{V}$ den Zustand des Systems vollständig. Wir leiten (anschaulich) eine Gleichung für $m(t)$ her:

In einem „kleinen“ Zeitintervall zwischen t und $t + \Delta t$ ist die Massenänderung in etwa gleich

$$-c(t) \cdot v \cdot \Delta t$$

(Konzentration zur Zeit t , multipliziert mit abgeführtem Volumen). Also

$$m(t + \Delta t) - m(t) \approx -m(t) \cdot \frac{v}{V} \cdot \Delta t$$

und der Grenzübergang $\Delta t \rightarrow 0$ ergibt die lineare Differentialgleichung

$$\frac{dm}{dt} = -\frac{v}{V} \cdot m.$$

Das Modell lässt sich modifizieren, falls auch Fremdsubstanz zugeführt wird: Ist $b(t)$ (Dimension: Masse / Zeit) die Rate der Zufuhr, so ergibt die Bilanz die Gleichung

$$\frac{dm}{dt} = -\frac{v}{V} \cdot m + b.$$

Natürlich hat man für V , v und ggf. b im Experiment konkrete Zahlenwerte.

2. Lineare Differentialgleichungen der Gestalt

$$\frac{dy}{dt} = ay + b \quad (a, b \text{ Konstanten, } a \neq 0)$$

werden im Zusammenhang mit der Exponentialfunktion im Schulunterricht diskutiert. Die Lösung der Gleichung zum Anfangswert y_0 bei $t = 0$ ist bekanntlich

$$y(t) = -\frac{b}{a} + \left(y_0 + \frac{b}{a} \right) e^{at}.$$

Anhand der Lösungsformel lassen sich Fragen der Art diskutieren, ab welchem Zeitpunkt im Fall $a < 0$, $b = 0$ der Wert von $y(t)$ kleiner als eine vorgegebene Grenze y^* wird, oder ab welchem Zeitpunkt mindestens 90% des Anfangswertes „abgebaut“ sind.

Ähnlich einfach lassen sich Gleichungen der Form

$$\frac{dy}{dt} = ay + b \cdot e^{ct} \quad (a, b, c \text{ Konstanten})$$

lösen: Im Fall $c \neq a$ ist

$$y(t) = \frac{b}{c-a} e^{ct} + \left(y_0 - \frac{b}{c-a} \right) e^{at}$$

die Lösung mit $y(0) = y_0$.

Für die homogene lineare Gleichung

$$\frac{dm}{dt} = -k \cdot m \quad \left(k = \frac{v}{V} \right),$$

mit Lösung $m(t) = m_0 e^{-kt}$, ist noch eine wahrscheinlichkeitstheoretische Interpretation anzumerken: Stellt man sich die Substanz als homogen verteilte Partikel in Lösung vor, so ist

$$p(t) = k \cdot e^{-kt}$$

die Wahrscheinlichkeit, dass ein Teilchen zur Zeit $t > 0$ noch im Behälter ist. Die mittlere Verbleibedauer („Lebensdauer“) eines Teilchens ist damit

$$\bar{t} = \int_0^{\infty} k \cdot t \cdot e^{-kt} dt = \frac{1}{k}.$$

3. Lässt sich dieses Modell auf den kontaminierten Teich anwenden? Das Wasservolumen im Teich und die Zu- und Abflussraten sind prinzipiell messbar und können als bekannt vorausgesetzt werden. Dann lässt sich durch Lösen der Differentialgleichung zum Beispiel berechnen, wie lange es nach diesem Modell dauert, bis die Konzentration unter einen vorgegebenen Wert gesunken ist, oder bis 90% der Substanz abgefließen sind.

Die Mathematik kann aber nicht entscheiden, ob die Modellannahmen erfüllt sind, das Modell also „passt“. Die Annahme einer gleichmäßigen Konzentration der Verunreinigung ist in manchen Situationen nicht (nicht einmal näherungsweise) richtig. Außerdem kann sich die Verunreinigung im Sediment ablagern oder durch Mikroben abgebaut werden. Die Relevanz und die Korrektheit des Modells lässt sich also nicht allein mit mathematischen Argumenten beurteilen.

C. Differentialgleichungen für Abbau und Abtransport.

1. Der Abbau oder Abtransport einer Substanz in einem System (etwa einem Reaktionsgefäß, einem Teich oder einem Organ) wird in der Regel von vielen Faktoren beeinflusst, die überdies nicht immer vollständig bekannt sind.

Wir gehen im Folgenden stets von der grundlegenden Annahme aus, dass die Substanz räumlich homogen verteilt ist, und dass der momentane Zustand des Systems die Änderungsgeschwindigkeit der Konzentration bestimmt. (Dies ist nicht immer so: In manchen Systemen ist z. B. die Vorgeschichte wichtig.) Die Substanz selbst kann aber auch auf das System zurückwirken. Darum genügt auch bei räumlich homogener Verteilung eine einzige Größe (wie in Teil **B** die Konzentration der Substanz) nicht immer zur Beschreibung des Zustandes: Wird etwa in einem Bioreaktor ein Substrat durch Mikroben abgebaut, so ändert sich dabei auch die Biomasse der Mikroben, und folglich die Abbaurate.

Im einfachsten Fall ist der Einfluss der Substanz auf das Abbauverhalten des Systems vernachlässigbar; dann ist die Änderungsgeschwindigkeit durch die Konzentration c der Substanz komplett bestimmt. (Die Masse, oder eine andere zu c proportionale Größe, ist natürlich ebenso gut zur Beschreibung geeignet.)

In mathematische Terminologie übersetzt, gibt es eine Funktion f mit nicht-negativen Werten, sodass

$$\frac{dc}{dt} = -f(c).$$

Unter den angegebenen Voraussetzungen wird also der Abbau oder Abtransport durch eine einzige Differentialgleichung für die Konzentration beschrieben.

Als konkretes Beispiel kann man sich Abbau durch eine chemische Reaktion vorstellen, falls der zweite Reaktant in genügend hoher Konzentration vorhanden ist. Auch Diffusion durch eine semipermeable Membran lässt sich so beschreiben, falls die Konzentration auf der anderen Seite (näherungsweise) gleich Null ist oder gehalten wird.

Falls auch Substanz zugeführt wird (i. a. mit zeitabhängiger Rate), erhalten wir eine Gleichung der Gestalt

$$\frac{dc}{dt} = -f(c) + b(t)$$

mit einer nichtnegativen Funktion b .

2. *Lineare Approximation:* Über die Gestalt der Funktion f in der Differentialgleichung oben wurde nichts Genaueres gesagt, und lässt sich oft auch nichts Genaueres sagen. Beim „Laborexperiment“ in Abschnitt **B** ergab die Herleitung, dass f linear ist, aber dies ist nicht allgemein richtig. Hingegen zeigt ein mathematisches Argument, dass sich die Differentialgleichung für kleine Konzentrationen durch eine lineare „approximieren“ lässt.

Wir starten mit $\frac{dc}{dt} = -f(c)$, f definiert für Argumente ≥ 0 . Wir nehmen an, dass f hinreichend oft differenzierbar ist.

Es ist $f(0) = 0$, denn wenn keine Substanz vorhanden ist, fließt auch keine ab.

Setzt man weiter $k = f'(0)$, so ist $k \geq 0$ und

$$f(c) \approx k \cdot c, \text{ falls } c \text{ klein,}$$

wie die Approximationseigenschaft der Ableitung zeigt.

Im Fall $k > 0$ hat man eine „näherungsweise gültige“ lineare Differentialgleichung

$$\frac{dc}{dt} = -k \cdot c$$

(Mathematische Theorie sorgt dafür, dass die Lösungen der „näherungsweise gültigen“ Gleichung für $t > 0$ in der Tat die Lösungen von $\dot{c} = f(c)$ gut approximieren, falls $k > 0$. Siehe etwa die Sätze über stetige Abhängigkeit und Stabilität in [Walter]. Der Fall $k = 0$ wird „degeneriert“ genannt und ist mathematisch wie biologisch problematisch.)

Der Wert dieser „abstrakten“ Argumentation wächst noch, wenn die genaue Gestalt der Funktion f nicht bekannt ist: Es reicht anzunehmen, dass f stetig differenzierbar ist. Der Einsatz mathematischer Theorie ersetzt also fehlendes Wissen. Gerade wegen des Abstraktionsniveaus sind solche Gleichungen weithin anwendbar und nützlich.

Eine etwas andere Situation liegt vor, wenn Substanz auch zugeführt wird. Ist die Zufallsrate zeitlich konstant, so erhalten wir eine Gleichung

$$\frac{dc}{dt} = b - f(c) =: g(c)$$

mit $g(0) = b > 0$.

Ein *Gleichgewichtszustand* c^* ist definiert durch $g(c^*) = 0$, oder $f(c^*) = b$; hier halten sich Zufuhr und Abbau die Waage. In der Nähe von c^* gilt analog zu oben $g(c) = -f'(c^*) \cdot (c - c^*)$, und mit $k = f'(c^*)$, $x = c - c^*$ erhält man wieder eine lineare „Näherungsgleichung“

$$\frac{dx}{dt} = -k \cdot x.$$

3. *Enzymkatalysierter Abbau*: In der Biochemie wird für den Abbau eines Substrats mit Hilfe eines Enzyms häufig die Michaelis - Menten - Gleichung

$$\frac{dc}{dt} = f(c) = -a \cdot \frac{c}{M + c} \quad (a, M \text{ positive Konstanten})$$

zur Beschreibung herangezogen. Mit

$$f'(0) = -\frac{a}{M}$$

ist die „lineare Näherungsgleichung“ dafür

$$\frac{dc}{dt} = -\frac{a}{M} \cdot c.$$

Für „kleine“ Konzentrationen ist die Näherung sehr gut, wie oben allgemein festgestellt wurde, aber was heißt „klein“? Für $c = M$ ist $f(M) = -a/2$, hingen

gen $-\frac{a}{M} \cdot M = -a$; hier ist die Näherung also nicht mehr brauchbar. Damit die

Näherung gut ist, muss in dieser Situation $c \ll M$ gelten. Ist M sehr klein (dann nennt man die Reaktion hochspezifisch), so ist die lineare Näherung wenig nützlich.

Betrachten wir hierzu ein konkretes Beispiel: Nach Untersuchungen von Pieters et al. [Pieters] findet der Abbau von Ethanol im Blut bei männlichen Probanden nach dem Gesetz

$$\frac{dc}{dt} = -\frac{0.47 c}{0.38 + c}$$

statt, wobei c in g/l (Gramm pro Liter, also Promille) angegeben ist und die Zeiteinheit eine Stunde ist. Die Parameter streuen aber beträchtlich. Nach [Bützer], siehe **A.4**, würde man im Zähler einen Faktor nahe 2 erwarten.

4. *Verabreichung eines Medikaments*: Wie im einführenden Beispiel **A.2** beschrieben, soll die Konzentration (im Blutserum) gewisse Werte nicht über- bzw. unterschreiten, und die Wirkung (über einen Tag) eine vorgegebene Größe sein.

Wir nennen $c(t)$ die Konzentration des Medikaments zur Zeit t . Die Wirkung zwischen $t = T_1$ und $t = T_2$ ist dann per Definition proportional zu

$$\int_{T_1}^{T_2} c(t) dt;$$

das Integral ist die natürliche Verallgemeinerung der Formel „Konzentration x Wirkungsdauer“ im Fall variabler Konzentration.

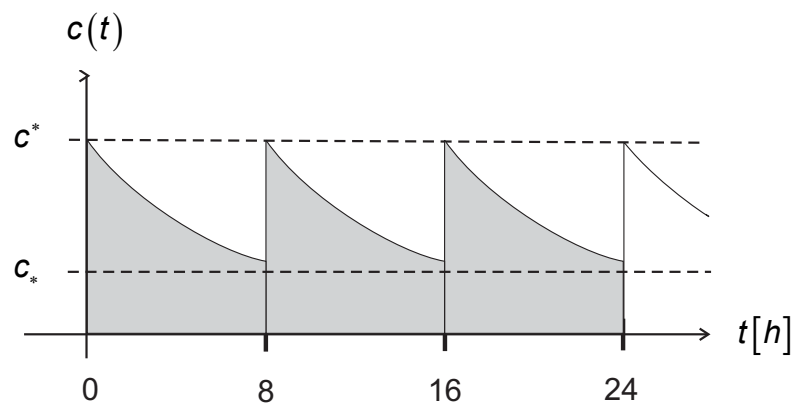
Wird im Zeitraum $T_1 \leq t \leq T_2$ kein Medikament verabreicht, so gilt für $t \in [T_1, T_2]$

$$c(t) = c(T_1) \cdot e^{(t-T_1)/\tau}$$

mit der mittleren Verbleibedauer τ , und die Wirkung kann damit ausgerechnet werden. Typischerweise liegt τ bei einigen Stunden; dagegen verteilt sich das Medikament bei geeigneter Darreichungsform innerhalb weniger Minuten. Wir werden deshalb im Folgenden annehmen, dass eine Medikamentenverabreichung zum Zeitpunkt T_1 sofort die Konzentration um den entsprechenden Wert steigert.

Eine mögliche Strategie ist die folgende: Pro Tag (= 24 h) verabreiche N -mal in gleichen Zeitintervallen $24/N$ eine Dosis des Medikaments. Jede Gabe ist so bemessen, dass die Konzentration direkt danach einen oberen Grenzwert c^* annimmt; das Zeitintervall ist so gewählt, dass $c(t)$ nie unter einen unteren Grenzwert c_* fällt, und schließlich hat die Wirkung den vorgegebenen Wert W .

Die folgende Skizze zeigt ein Beispiel für drei Verabreichungen pro Tag. Die Wirkung ist durch die schattierte Fläche gegeben.



Was sind nun die Bedingungen? Um den Aufwand gering zu halten, will man mit möglichst wenig Verabreichungen (also kleinem N) auskommen; andererseits muss aber

$$(1) \quad c^* \cdot e^{-24/(N \cdot \tau)} \geq c_*$$

sein, was eine Mindestgröße für N erzwingt.

Des weiteren gilt

$$W = \int_0^{24} c(t) dt = N \cdot \int_0^{24/N} c^* \cdot e^{-t/\tau} dt,$$

also erhalten wir eine weitere Bedingung für N :

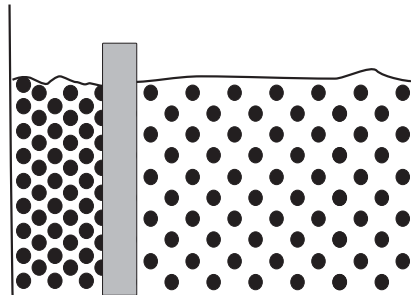
$$(2) \quad W = c^* \cdot N \tau \cdot (1 - e^{-24/(N \cdot \tau)})$$

Zahlenbeispiele finden sich bei Czock et al. [Czock]. Dort wird ausführlich diskutiert, wie die Vergabe im Fall von eingeschränkter oder ausfallender Nierenfunktion zu ändern ist. Tritt dies ein, so wird die mittlere Verbleibedauer deutlich länger. Die hier beschriebene Strategie kann angepasst werden: Verlängert sich τ zu $k \cdot \tau$ (mit einem $k > 1$), so ändere N zu N/k und beide Bedingungen (1),(2) bleiben erhalten. Zu beachten ist, dass sich dabei jede einzel-

ne verabreichte Dosis ändern kann. In [Czock] wird vorgeschlagen, eine Anfangsdosis zu geben und dann nach Ablauf je einer Halbwertszeit die halbe Anfangsdosis. So bleibt die Konzentration stets zwischen dem halben Maximalwert und dem Maximalwert, welcher aus der Anfangsdosis bestimmt werden kann. In der Skizze oben würde man also $c_* = c^*/2$ setzen und jeweils warten, bis die Konzentration auf c_* gefallen ist.

D. Austausch zwischen „Reservoirs“; Kompartimentmodelle.

1. *Idealisiertes Experiment:* Ein wassergefüllter Behälter ist durch eine dünne halbdurchlässige Membran in zwei Bereiche aufgeteilt. Im Wasser ist eine Substanz gelöst, die in jedem Teilbereich des Behälters homogen verteilt ist („von selbst“, oder durch Rühren), aber in den beiden Bereichen kann die Konzentration unterschiedlich sein.



Das System ist also charakterisiert durch die Konzentrationen c_1, c_2 , oder die Massen m_1, m_2 , der Substanz in den beiden Bereichen (Kompartimenten).

Betrachtete man nur den Abtransport aus Bereich 1, so führten die Überlegungen von oben auf

$$\frac{dm_1}{dt} = -f_1(m_1)$$

(f_1 nichtnegative Funktion), und entsprechend für Bereich 2:

$$\frac{dm_2}{dt} = -f_2(m_2) .$$

Im Fall geringer Konzentrationen kann man wieder approximieren:

$$f_1(m_1) \approx k_1 m_1 \quad \text{und} \quad f_2(m_2) \approx k_2 m_2$$

mit Konstanten $k_1, k_2 > 0$.

Wenn nun keine Substanz in der trennenden Membran verloren geht, so wird die gesamte Masse erhalten, und die Abfuhr aus einem Kompartiment ist gleich der Zufuhr ins andere. Wir erhalten daher ein System von Differentialgleichungen:

$$\frac{dm_1}{dt} = -f_1(m_1) + f_2(m_2)$$

$$\frac{dm_2}{dt} = f_1(m_1) - f_2(m_2)$$

bzw. als „Näherungssystem“ für kleine Konzentrationen:

$$\frac{dm_1}{dt} = -k_1 \cdot m_1 + k_2 \cdot m_2$$

$$\frac{dm_2}{dt} = k_1 \cdot m_1 - k_2 \cdot m_2$$

Beide Systeme spiegeln die Massenerhaltung wider:

$$\frac{d}{dt}(m_1 + m_2) = 0, \text{ also ist } m_1 + m_2 \text{ konstant.}$$

Eine allgemeinere Version berücksichtigt neben dem Abtransport auch noch Abbau, und Zufuhr in ein oder beide Kompartimente:

$$\frac{dm_1}{dt} = (-k_1 + l_1)m_1 + k_2 m_2 + b_1(t)$$

$$\frac{dm_2}{dt} = k_1 m_1 - (k_2 + l_2)m_2 + b_2(t)$$

(dabei $l_1 \geq 0$, $l_2 \geq 0$ Konstanten und b_1 , b_2 nichtnegative Funktionen).

Ein solches Differentialgleichungssystem heißt auch ein *lineares Kompartimentsystem* mit zwei Kompartimenten: Die Gleichung beschreibt Transport zwischen den Kompartimenten, Abbau innerhalb der Kompartimente (beides in „linearer Approximation“) sowie Zufuhr von außen. Neben der Voraussetzung geringer Konzentrationen geht als Annahme nur ein, dass beim Transport keine Verluste auftreten.

Die Verallgemeinerung auf mehr als zwei Kompartimente ist offensichtlich, und der geteilte Behälter ist nur eines von vielen Beispielen, die auf solche Gleichungen führen. Generell hat man eine gewisse Zahl von „Reservoirs“, in denen sich eine Substanz befindet, und zwischen manchen von denen sie (vielleicht nur in einer Richtung) transportiert wird. Innerhalb jedes „Reservoirs“ nehmen wir an, dass die Voraussetzungen aus den Abschnitten **B** und **C** erfüllt sind; zwischen den Reservoirs findet Transport ohne Verluste statt. Ist dies alles der Fall, so erhält man ein System von linearen Differentialgleichungen für die unbekannten Massen (oder Konzentrationen).

Die abstrakten und wenig spezifischen Voraussetzungen an das zu modellierende Phänomen haben wieder eine positive Folge: Lineare Kompartimentsysteme treten in vielen verschiedenen Anwendungsbereichen auf. Bei der Formulierung, Kalibrierung, Auswertung und Interpretation der Modellgleichungen und Ergebnissen ist natürlich biologischer Sachverstand und Erfahrung wesentlich.

2. Fallstudie: Export des Rev-Proteins.

Wir führen das Beispiel aus **A.3** weiter. Zellkern und Cytoplasma bilden hier die beiden Kompartimente. Den Bildern ist zu entnehmen, dass im Kern sowie im Cytoplasma homogene Verteilung vorliegt. (Auch ist bekannt, dass die Diffusionslänge für das Protein in der Zellflüssigkeit so groß ist, dass homogene Verteilung angenommen werden kann.) Mit m_1 wird die Masse aller Rev-Proteine im Kern bezeichnet, mit m_2 die Masse im Cytoplasma, und $m = m_1 + m_2$ ist die Gesamtmasse. Es findet kein Abbau und keine Zufuhr statt, also passt das erste Modell aus Abschnitt **D**; die Gültigkeit der linearen

Näherung wird vorerst zusätzlich angenommen. Für die relativen Massen

$$x_1 = \frac{m_1}{m}, \quad x_2 = \frac{m_2}{m} \quad \text{ergibt einfache Umformung}$$

$$\frac{dx_1}{dt} = -k_1 x_1 + k_2 x_2$$

$$\frac{dx_2}{dt} = k_1 x_1 - k_2 x_2$$

wobei k_1, k_2 positive Konstanten sind.

Die relativen Massen werden hier benutzt, weil nur sie über den relativen Anteil an der Fluoreszenz experimentell bestimmbar sind.

Setzt man $x_1 + x_2 = 1$ in die erste Gleichung des Systems ein, so bleibt

$$\frac{dx_1}{dt} = -k_1 x_1 + k_2 (1 - x_1) = -(k_1 + k_2) x_1 + k_2,$$

und Lösen ergibt

$$x_1(t) = \frac{k_2}{k_1 + k_2} + b \cdot e^{-(k_1 + k_2)t}$$

mit einer Konstante b , die vom Anfangswert abhängt.

Die Parameter k_1 und k_2 sind nicht a priori bekannt, sondern sollen und können nun aus den Messdaten bestimmt werden. (Wir haben es mit einem sogenannten *inversen Problem* zu tun.) So kann auf die Transportraten mit Hilfe des Modells zurück geschlossen werden.

Gegeben ist (aus einer anderen Messreihe) folgende Tabelle von Messwerten:

t [min]	12	15	18	21	24	27	30
x_1	0,32	0,46	0,52	0,54	0,54	0,54	0,54

Das „Anpassen“ (Fitten) von Parametern ist generell schwierig. Lineare Regression kommt hier nicht in Frage. Es gibt Programme, die eine Regression selbstständig durchführen. Instruktiver, und schulgerechter, ist aber folgende Vorgehensweise:

Ab $t = 21$ hat sich näherungsweise ein Gleichgewicht eingestellt. Mit

$$\lim_{t \rightarrow \infty} x_1(t) = \frac{k_2}{k_1 + k_2} \quad \text{aus der Lösungsformel ist also} \quad \frac{k_2}{k_1 + k_2} = 0,54.$$

Nun können b und $k_1 + k_2$ etwa aus der Lösungsformel und

$$x_1(12) = 0,32 \quad \text{und} \quad x_1(15) = 0,46$$

bestimmt werden. Es ergibt sich

$$k_1 \approx 0,17 \text{ [min}^{-1}\text{]}, \quad k_2 \approx 0,20 \text{ [min}^{-1}\text{]},$$

und diese beiden Größen bestimmen nun die Import- und Exportraten für das Protein. Ein Vergleich des Graphen der gefundenen Funktion mit den Messdaten zeigt gute Übereinstimmung. Damit ist auch die Annahme über Linearität nachträglich gerechtfertigt.

Was kann man daraus schließen? Bekannt ist auch der Wert vor Zugabe des Leptomycins: $x_1(0) = 0,21$. Man vermutet, dass Leptomycin nur den Export

(also die Geschwindigkeitskonstante k_1) beeinflusst, und zur Zeit $t = 0$ herrscht Gleichgewicht. Also hat man ohne Leptomycin Parameter k_1^0 , k_2 .

Hier ergibt sich das Gleichgewicht $\frac{k_2}{k_1^0 + k_2} = 0,21$, woraus

$$k_1^0 = k_2 \left(\frac{1}{0,21} - 1 \right) = 0,68 \text{ folgt.}$$

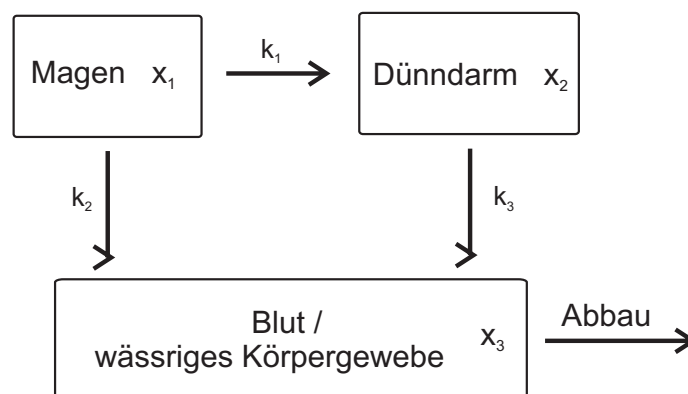
Die Leptomycin-Behandlung reduziert die Exportrate von 0,68 auf 0,17; also um einen Faktor 4.

Ziel der Untersuchungen (die aus einem laufenden Forschungsprojekt stammen, siehe Demart et al. [Demart]) ist es, den Transport für verschiedene Mutanten des Rev-Proteins quantitativ zu erfassen und so die verschiedenen Transportmechanismen besser zu verstehen.

E. Fallstudie: Ethanol im Körper

Die in **A.4** aufgeführten Fakten und Daten sollen in ein mathematisches Modell übersetzt werden. Dies ist keine eindeutige Aufgabenstellung; die unvermeidbaren Vereinfachungen können auf verschiedene Arten vorgenommen werden.

1. Zunächst soll ein lineares Modell entworfen werden. Grundlage dieses Modells ist die Annahme, dass der menschliche Körper als ein offenes System aus verschiedenen Kompartimenten wie Magen, Darm, Blut, ... angesehen werden kann. In diese Kompartimente können Substanzen eingebracht, transportiert, umgesetzt und wieder abgegeben werden. Es wird folgendes Kompartimentmodell angesetzt, wobei a priori angenommen wird, dass die in **D.1** genannten Bedingungen in guter Näherung erfüllt sind.



Es ergibt sich folgendes Differentialgleichungssystem:

$$\begin{aligned}\dot{x}_1 &= -(k_1 + k_2) x_1 \\ \dot{x}_2 &= k_1 x_1 - k_3 x_2 \\ \dot{x}_3 &= k_2 x_1 + k_3 x_2 - \text{"Abbauterm"}\end{aligned}$$

Zur Qualität des Modells ist zu sagen, dass es natürlich stark vereinfacht. So wird nicht berücksichtigt, dass auch Resorption vom Mund-Rachenraum stattfindet, es wird (wie immer in einem solchen Modell) sofortige gleichmäßige Verteilung des Alkohols in jedem Kompartiment angenommen, und die in **A.4** angesprochene Zeitverzögerung zwischen Verlassen des Magens und Resorption vom Dünndarm wurde völlig ignoriert. Ein „exaktes“ Modell würde jedoch einen enormen Aufwand an Mathematik und Experimenten (zur Parameterbestimmung) erfordern, und überdies stünde den Problemen bei der Realisierung ein geringer Nutzeffekt gegenüber. Hier ist ein Mittelweg zu finden, der Aufwand und Nutzen in vernünftige Relation setzt. Dafür sind simple Modelle oft brauchbarer als komplizierte.

Den Abbauterm würde man in einem linearen Modell in der Form $k_4 \cdot x_3$ ($k_4 > 0$ Konstante) ansetzen; allerdings wurde schon in **C.3** bemerkt, dass dies wenig realitätsnah ist; Modellierung mit einem Michaelis-Menten-Term ist angemessener.

Geht man davon aus, dass sich der gesamte Alkohol zu Beginn im Magen befindet (etwa, weil ein Getränk sehr schnell getrunken wurde), so hat man Anfangsbedingungen $x_1(0) = u_1 > 0$, $x_2(0) = x_3(0) = 0$.

Das lineare Teilsystem für x_1 und x_2 lässt sich separat lösen; vergleiche **B.2**:

$$\begin{aligned}x_1(t) &= u_1 \cdot e^{-(k_1+k_2)t}, \\ x_2(t) &= \frac{u_1 k_1}{k_3 - (k_1 + k_2)} \left(e^{-(k_1+k_2)t} - e^{-k_3 t} \right),\end{aligned}$$

wobei wir nur den Fall $k_3 \neq k_1 + k_2$ betrachten. Zur Bestimmung der Konstanten k_1, k_2, k_3 benutzen wir nun die Informationen aus **A.4**:

$$x_1(15) + x_2(15) = 0,5 u_1$$

$$x_1(60) + x_2(60) = 0,1 u_1$$

(Resorption nach 15 bzw. nach 60 Minuten.) Die Gleichung

$$\left(\int_0^{15} k_2 x_1(t) dt \right) / \left(\int_0^{15} k_3 x_2(t) dt \right) = \frac{2}{8}$$

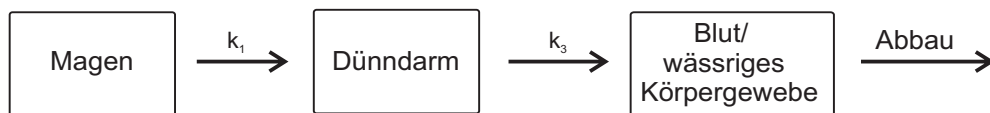
ergibt sich aus der Zusatzinformation, dass 20% des resorbierten Ethanols nach 15 Minuten vom Magen und 80% vom Dünndarm kommen. Denn $k_2 \cdot x_1(t)$ gibt die Geschwindigkeit der Resorption vom Magen an; die resorbierte Menge erhält man durch Integrieren. Entsprechendes gilt für die Resorption vom Dünndarm.

Auswerten der Gleichungen ergibt, nach etwas Umformen:

$$\begin{aligned}
 (k_3 - k_2) \cdot e^{-15(k_1+k_2)} - k_1 \cdot e^{-15k_3} &= 0.5 \cdot (k_3 - (k_1 + k_2)), \\
 (k_3 - k_2) \cdot e^{-60(k_1+k_2)} - k_1 \cdot e^{-60k_3} &= 0.1 \cdot (k_3 - (k_1 + k_2)), \\
 (k_3 - (k_1 + k_2)) \cdot \frac{k_2}{k_1 + k_2} \cdot (1 - e^{-15(k_1+k_2)}) \\
 &= k_1 k_3 \cdot \left[\frac{1}{k_1 + k_2} \cdot (1 - e^{-15(k_1+k_2)}) - \frac{1}{k_3} \cdot (1 - e^{-15k_3}) \right]
 \end{aligned}$$

Aus diesen Bestimmungsgleichungen für k_1 , k_2 und k_3 sollten sich die Parameter im Prinzip bestimmen lassen, auch wenn diese Aufgabe für den Schulbereich zu schwer ist. Sucht man numerisch Lösungen (etwa mit dem eingebauten Solver eines Computeralgebra-Systems), so erhält man die realistisch anmutenden Werte $k_1 = 0.218$, $k_2 = 0.074$, $k_3 = 0.036$ (Einheit je $[\text{min}^{-1}]$). Daneben ergeben sich auch unbrauchbare Lösungen mit $k_3 = k_1 + k_2$; die Untersuchung ist also mit dem Finden einer Lösung noch nicht abgeschlossen.

2. Zum Vergleich betrachten wir ein Modell, das von professionellen Medizinern für Anwendungen aufgestellt und kalibriert wurde. Pieters et al. [Pieters] modellieren mit drei Kompartimenten:



Ihr Gleichungssystem ist

$$\begin{aligned}
 \dot{x}_1 &= -k_1(1 + ax_1^2)^{-1} x_1 \\
 \dot{x}_2 &= k_1(1 + ax_1^2)^{-1} x_1 - k_3 x_2 \\
 \dot{x}_3 &= k_3 x_2 - \text{"Abbauterm"}.
 \end{aligned}$$

Dabei sind k_1 , k_3 , a positive Konstanten. Diese Autoren berücksichtigen also die Resorption vom Magen nicht, setzen aber einen Korrekturterm für den Transport vom Magen in den Dünndarm an („feedback control“), der bei hohem Alkoholgehalt im Magen den Transport bremst. Die (numerisch ermittelte) Lösung der Gleichung wird an experimentelle Daten angepasst, die mit einer Reihe von Probanden bestimmt wurden.

Abgleich mit den so bestimmten Werten zeigt, dass a vernachlässigbar klein ist; man kann in guter Näherung mit linearen Gleichungen für x_1 , x_2 arbeiten.

Pieters et al. bestimmen (nach Umrechnen) $k_1 \approx 0,093$ $[\text{min}^{-1}]$, $k_3 \approx 0,118$ $[\text{min}^{-1}]$ (und setzen $k_2 = 0$). Die Übereinstimmung mit dem ersten Modell ist akzeptabel; mehr konnte bei den Ansätzen und den Unterschieden in der Datenerhebung nicht erwartet werden.

Auf der Grundlage des Modells in [Pieters] gibt es weitere Arbeiten zur Verbesserung und für größere Realitätsnähe, unter anderem von einem Schüler-team der Alamogordo High School, New Mexico, USA; siehe [Blackstone]. Die Herangehensweise ist dabei stark rechnerorientiert.

Danksagung: Für die Überlassung der Fluoreszenzmikroskopie-Aufnahmen bedanken wir uns bei Frau PD Dr. R. Brack-Werner und Herrn Dr. H. Wolff, Institut für Molekulare Virologie; GSF - Forschungszentrum, Neuherberg b. München.

Literatur:

- [Blackstone] L. Blackstone, M. Woller: Predicting BAC by modeling ethanol metabolism.
URL: <http://www.challenge.nm.org/archive/03-04/FinalReports/02/report/matmeth.html>
- [Bützer] P. Bützer: "Alkohol" Ethanol.
URL: <http://educeth.ch/chemie/schwerpunkte/ethanol/docs/ethanol.pdf>
- [Demart] S. Demart, F. Ceccerini-Silberstein, S. Schlicht, S. Walcher, H. Wolff, M. Neumann, V. Erfle, R. Brack-Werner: Analysis of the nuclear targeting activities of transport signals in the human immunodeficiency virus Rev protein. *Experimental Cell Research* **291**, 484-501 (2003).
- [Czock] D. Czock, F. Keller, F. Thalhammer: Medikamentendosierung bei kontinuierlicher Hämodilution. *Intensivmed* **40**, 369-381 (2003).
- [Heuser] H. Heuser: Gewöhnliche Differentialgleichungen. Teubner, Stuttgart 1989.
- [Pieters] J. E. Pieters, M. Wedel, G. Schaafsma: Parameter estimation in a three-compartment model for blood alcohol curves. *Alcohol and Alcoholism* **25** (1), 17-24 (1990).
- [Walter] W. Walter: Gewöhnliche Differentialgleichungen. 7. Auflage, Springer-Verlag, Berlin 2000.

Adressen der Autoren:

Dipl.-Gyml. D. Dossing, Prof. Dr. S. Walcher,
Lehrstuhl A für Mathematik, RWTH Aachen, 52056 Aachen

Prof. Dr. H. Wagner,
Institut für Biologie II, RWTH Aachen, 52056 Aachen