

Pharmakokinetik und Wachstumskinetik

Prof. Dr. Manfred Sernetz

Vorlesung am Fachbereich Biomedizintechnik der FH Gießen
und am Fachbereich Veterinärmedizin der JLU Gießen

Manuskript unter Mitarbeit von
Dr. Ulla Hauptmann, Dr. Christoph Giese und Daniela Hild

Ausgabe 2000

Inhaltsverzeichnis

1 Vorwort	1
2 Einleitung	2
3 Pharmakokinetische Grundbegriffe	5
3.1 Die Kompartimentierung des Körpers	6
3.2 Einführende und generelle Literatur	9
4 Reaktionen 1. Ordnung	10
4.1 Elimination aus einem Kompartiment	10
4.2 Exponentielles Wachstum	12
4.3 Beispiele für Prozesse 1. Ordnung bzw. Exponentialfunktionen	13
4.4 Invasion in ein Kompartiment nach einer Reaktion 1. Ordnung	13
4.5 Zwei Folgereaktionen 1. Ordnung	14
4.5.1 Simultane Invasion und Elimination 1. Ordnung in einem Kompartiment (Bateman-Funktion)	14
4.5.2 Eigenschaften der Bateman-Funktion	15
4.6 Parallele Elimination aus einem Kompartiment	20
4.7 Elimination aus mehreren Kompartimenten in Serie	21
4.8 Diffusion aus einer Kugel	22
4.9 Beispiele für Pharmaka mit hohen und niedrigen Eliminationskonstanten	23
5 Reaktionen 0. Ordnung	24
5.1 Beispiele für Reaktionen 0. Ordnung	24
5.1.1 Invasion:	24
5.1.2 Elimination:	24
5.2 Folgereaktionen 0. Ordnung	24
5.3 Folgereaktionen 0. und 1. Ordnung: Fließgleichgewicht (steady state)	25
5.3.1 Simultane Invasion nach 0. Ordnung und Elimination nach 1. Ordnung, Clearance	25
5.3.2 Dauerinfusion eines Pharmakons	27
5.3.3 Euglycemic insulin clamp test	28
5.4 Pharmakokinetik des Ethanols	29
5.4.1 Folgereaktion 1. und 0. Ordnung	30
5.4.2 Toxikologische Konsequenzen	31
6 Reaktionen 2. Ordnung	33
6.1 Reaktionen mit Wechselwirkung zweier variabler Komponenten	33
6.2 Enzymkinetik, Michaelis-Menten-Kinetik	35
6.3 Folgereaktionen 1. und 2. Ordnung	38
6.4 Logistisches Wachstum (Verhulst), logistische Verteilung	38
6.5 Die Logit-Transformation	41
6.6 Die Bedeutung der logistischen Funktion, Anwendungsbeispiele	42
6.6.1 Vermehrung von Zellen	42
6.6.2 Bevölkerungswachstum	43
6.6.3 Lebenserwartung und Altersverteilungen	44
6.6.4 Stichworte zur Interpretation von Altersverteilungen	47
6.6.5 Literatur zur Demographie und zur logistischen Funktion	49

7 Normalverteilungen	50
7.1 Gauß- oder Normalverteilung	50
7.2 Probit-Transformation	51
7.3 Logarithmische Normalverteilung (log-NV)	53
7.3.1 Anwendungsbeispiel Verteilung von Enzymaktivitäten	56
7.3.2 Anwendungsbeispiel Dosis-Wirkungs-Kurven in der Pharmakologie	57
7.4 Wirkung von Transformationen	59
8 Log-logistisches Wachstum, die log-logistische Verteilungsfunktion (LLF)	61
8.1 Anwendungsbeispiele der log-logistischen Funktion	65
8.2 Sauerstoff-Sättigungskurve des Hämoglobins	65
8.3 Kooperative Enzymkinetik	66
8.4 Antigen-Antikörper-Wechselwirkung	66
8.5 Allgemeine Dosis-Wirkungs-Beziehung in der Pharmakologie	67
8.6 Kinetik der Blutgerinnung	69
8.7 Porenradien-Verteilungen von Gelen	70
8.8 Strahlenwirkungsgesetze in der Biophysik	71
8.9 Vergleich von Dosis-Wirkungsbeziehungen in der Pharmakologie und in der Strahlenbiophysik	72
8.9.1 Dosis-Wirkungsbeziehungen	72
8.9.2 Fluenz-Effekt-Beziehungen in der Strahlenbiophysik	72
8.10 Hyperbolisches Wachstum der Weltbevölkerung	73
9 Das Gesetz der Stoffwechselreduktion, Skalenverhalten und Allometrie	77
9.1 Allometrie und Skalenverhalten	77
9.2 Fraktale Struktur, fraktale Dimension	81
9.3 Vergleich eines Organismus mit einem Biorektor, heterogene Katalyse, Reaktion und Transport	84
10 Schwingende Systeme	86
10.1 Kopplung zwischen Populationen, Räuber-Beute-Systeme, Wirt-Parasit-Wechselwirkung, feedback-Kopplungen	86
10.2 Phasendiagramme	86
10.3 Wachstum, Rückkopplung und Chaos	88
10.4 Sinus-Schwingungen, ungedämpft, gedämpft, aperiodisch gedämpft	89
11 Justus Liebig: Auszüge aus den Chemischen Briefen	90
11.1 Justus Liebig: Naturwissenschaften und die Pharmakologie	90
11.2 Justus Liebig und das Fraktale in der Natur	90

1 Vorwort

Was sollten Sie beachten, wenn Sie sich betrinken wollen?

Die Reaktionen nullter Ordnung (Kapitel 5).

Warum sollten Sie am 13. 11. 2026 möglichst früh aufstehen?

Damit sie die Ereignisse dieses denkwürdigen Tages noch mit der gebührenden Aufmerksamkeit verfolgen können (Kapitel 8.10).

Warum sollten Sie mindestens zwei Kinder zeugen?

Damit Ihr Enkel wenigstens noch einen Onkel oder eine Tante mitbekommt (Kapitel 6.6.4).

Was hält Justus Liebig von der Homöopathie?

Nichts (Kapitel 11.1).

Und von den Fraktalen in der Natur?

Die waren zwar noch nicht erfunden, aber er ahnte sie schon (Kapitel 9, Kapitel 11.2).

Was verbindet die Pharmakokinetik mit der Berliner Mauer?

Ein entscheidener Reiseweg Hartmut Friedrich Dosts (Kapitel 2).

Diese Vorlesung habe ich seit 1975 für Ingenieur-Studenten der FH Gießen und für Studenten des Fachbereichs Veterinärmedizin aufgebaut und als Wahlpflicht-Veranstaltung angeboten. Entsprechend der unterschiedlichen Ausbildung der Hörer wurden die hier vorgestellten Themen mit etwas verschiedener Gewichtung und Didaktik behandelt. Als fakultative Veranstaltung erlaubte die gewählte Thematik immer auch Exkurse, die sich ad hoc aus der intensiven, reizvollen und gern provozierten Wechselwirkung mit den Studenten ergaben. Für die Mithilfe bei der Gestaltung dieses Manuskripts danke ich meinen Mitarbeitern Dr. U. Hauptmann, Dr. Chr. Giese und D. Hild und für Korrekturen und Anregungen Herrn Dr. M. Müller und Herrn Dr. K. Failing.

Gießen, Sommer 2000

M. Sernetz

2 Einleitung

Die Pharmakokinetik als Teilgebiet der Pharmakologie beschreibt die Kinetik der Konzentrationsverläufe von Verbindungen im Körper. Im engeren Sinne sind dies Pharmaka, im allgemeinen Sinne aber sind darunter beliebige Substrate des Stoffwechsels, Nährstoffe oder Metabolite zu verstehen. Pharmakokinetik behandelt die quantitative Analyse der Verteilung und Umsetzung von Pharmaka im Organismus und in seinen Kompartimenten durch experimentelle Bestimmung des zeitlichen Verlaufs der Konzentrationsänderung dc/dt in Abhängigkeit von der Dosis D und der Art der Applikation, sowie die Simulation des zeitlichen und räumlichen Ablaufs dieser Prozesse durch Reaktionsmodelle und Reaktionsgleichungen. Sie gibt damit Auskunft nicht nur über das Pharmakon selbst, sondern auch über die Funktion der an der Verteilung und Umsetzung beteiligten Organe.

Gegenüber der Pharmakokinetik betrachtet die Pharmakologie als eine alte, klassische Disziplin der Medizin die qualitativen Eigenschaften von Pharmaka, nämlich die Art ihrer Wirkung W als Funktion der Dosis D . Das Grundexperiment des Pharmakologen ist die Ermittlung der Dosis-Wirkungs-Beziehung. Aus beiden Ansätzen resultiert schließlich die Pharmakodynamik als Beschreibung des zeitlichen Verlaufs der Wirkung als Funktion der Dosis

Pharmakologie:	$W = f(D)$
Pharmakokinetik	$\frac{dc}{dt} = f(c, t, \dots)$
Pharmakodynamik	$\frac{dW}{dt} = f(D, t)$

Der Begriff Pharmakokinetik wurde von Friedrich Hartmut Dost geprägt und durch sein Lehrbuch „Grundlagen der Pharmakokinetik“, Thieme, Stuttgart 1968, weltweit bekannt. Prof. Dr. med. F. Dost, geboren 1910 in Dresden, gestorben 1985 in Gießen, war Kinderarzt und Leiter der Kinderklinik 1951-1959 der Charité Berlin, 1960-1975 der Kinderklinik der Justus-Liebig-Universität Gießen.

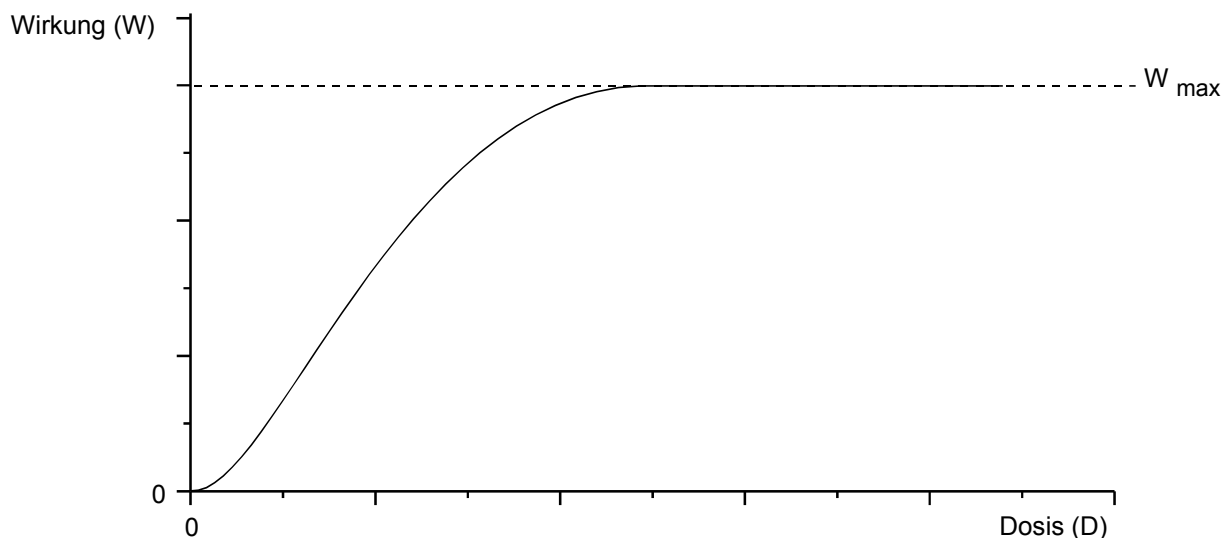


Abbildung 2-1: Pharmakologie: Wirkung als Funktion der Dosis, W vs D

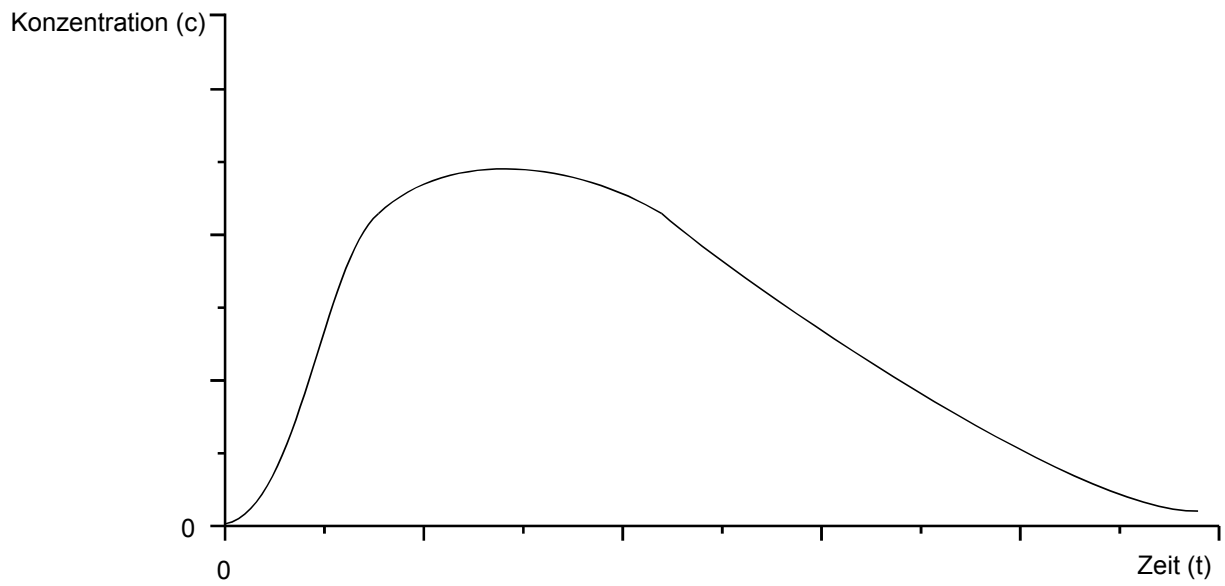


Abbildung 2-2: Pharmakokinetik: Konzentration als Funktion der Zeit, c vs t

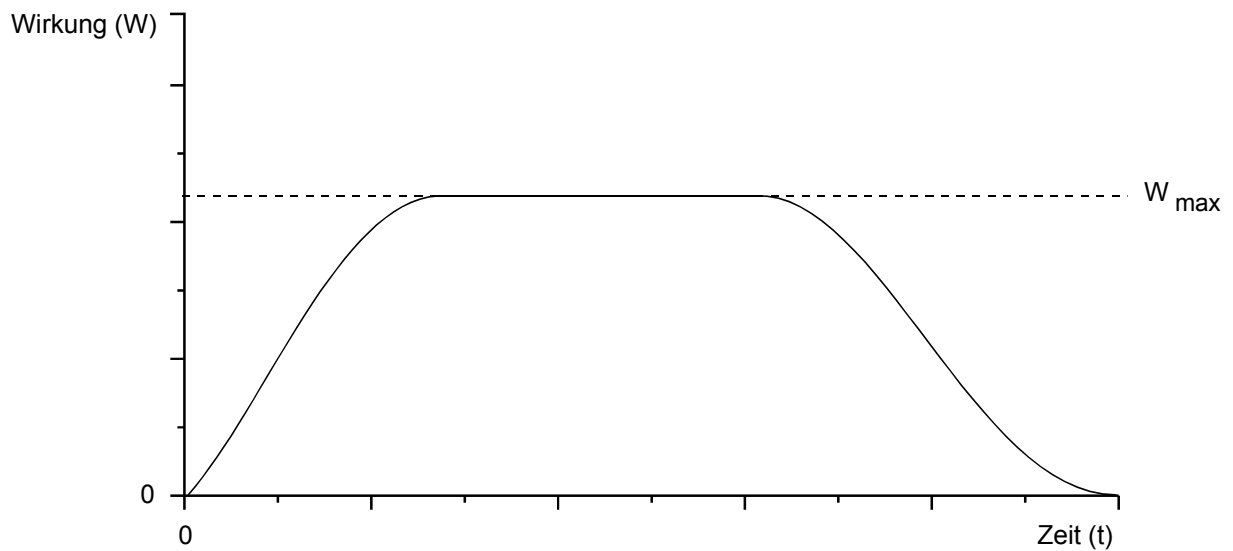


Abbildung 2-3: Pharmakodynamik: Wirkung als Funktion der Zeit, W vs t

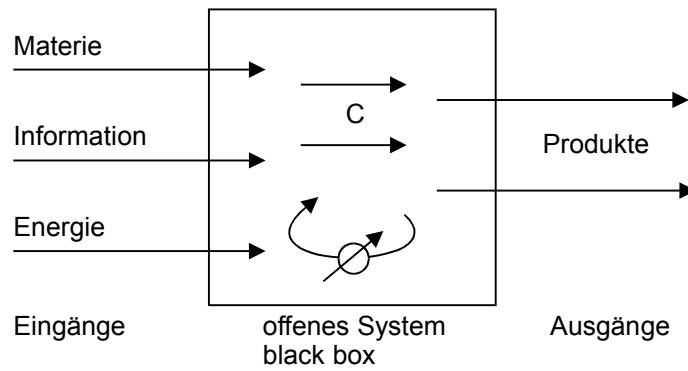


Abbildung 2-4: Der Organismus als black box

Im Sinne der Pharmakokinetik kann der Körper zunächst als „black box“ betrachtet werden, in den über Eingänge auf verschiedene Weise Substanzen eingebracht werden können, der über Ausgänge auf verschiedene Weise Produkte abgibt, und in dessen Teilbereichen (Kompartimenten) Umsetzungen, Verteilungen und Steuerungen erfolgen, aus denen schließlich die Konzentrationsverläufe $c(t)$ und Wirkungen $W(c, t)$ resultieren. Der Verlauf der Konzentrationen resultiert aus dem Zusammenwirken der Arten der Zuflüsse (Invasion), der Abflüsse (Elimination), der Art der Umsetzung nach verschiedenen Reaktionsordnungen einschließlich von Wechselwirkungen wie Rückkopplungen und Schalterfunktionen (Abbildung 2-4).

Diesen generellen Modellansatz können wir für pharmakokinetische Analysen in einige hier wesentliche anatomische und physiologische Kompartimente und Transportgebiete mit Ein- und Ausgängen und mit ihren gegenseitigen Grenzen und Beziehungen aufschlüsseln. Alle diese Kompartimente stehen über das gemeinsame Blutgefäßsystem und das Blut als Transportvehikel in Verbindung.

Wir verstehen heute den lebenden Organismus als ein offenes, energiedissipatives System, das seine komplexe Organisation und seine Funktionen in einem Fließgleichgewicht (steady state) unter ständigem Austausch von Materie, Information und Energie mit der Umwelt fernab vom thermischen Gleichgewicht aufrechterhält. Die Betrachtung des Organismus als ein offenes System, auf das die mathematischen Gesetzmäßigkeiten der Reaktionskinetik, insbesondere des Fließgleichgewichts (s. 5.3), der heterogenen Katalyse und fraktaler Strukturierung (s. 9.2) angewendet werden können, ist erst spät in die Medizin eingegangen (s. 3.2 Lit: 8, 9, 10).

Die in der Vorlesung genutzten Beispiele und Methoden der mathematischen Beschreibung pharmakokinetischer Prozesse gehen weit über den engeren Rahmen der Anwendung auf „Pharmaka“ hinaus und schließen insbesondere biologisch relevante Wachstumsprozesse mit ein und zeigen Entsprechungen und analoge Fragestellungen in verwandten Gebieten auf, wie z. B. in der

Chemie: Massenwirkungsgesetz, Reaktionskinetik, Zerfallsreihen

Biochemie: Enzymkinetik, Folgereaktionen, Gerinnungskaskade, Antigen-Antikörper-Kinetik

Physiologie: Stoffwechselbilanzen, Isotopenmethoden, Rhythmen, Strahlenschutz

Klinische Labordiagnostik: Organfunktionstests, Clearance-Verfahren, Belastungstests

Biologie: Räuber-Beute-Systeme, Kooperativität, Chaos und Ordnung, Fraktale Strukturen

Epidemiologie: Wachstumsprozesse, Populationsentwicklung und -wechselwirkung, Altern

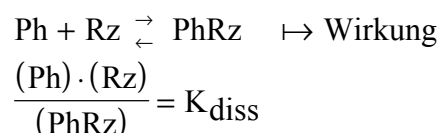
Ingenieur-Wissenschaften: Biotechnologie, Bioreaktoren, Zellkulturen, künstliche Organe, Reaktion und Transport, Mischungsverhalten,

Steuer- und Regeltechnik: Schwingungsverhalten, Materialermüdung,

3 Pharmakokinetische Grundbegriffe

1. Die Wirkung W ist eine Antwort auf einen pharmakologischen Reiz. Sie ist eine zufallsüberlagerte Funktion der Dosis D , $W=f(D)$, experimentell und pharmakologisch beschrieben durch die Dosis-Wirkungsbeziehung.
2. Die Dosis D ist die Menge eines Stoffes, die dem Körper appliziert wird. Sie hat die Einheit einer Masse (g, mol, E, U). Wirksam wird aber nach dem Massenwirkungsgesetz erst die aus der Verteilung in einem bestimmten Volumen V als Bezugseinheit resultierende Konzentration $c = \frac{\text{Masse}}{\text{Volumen}}$. (Cave: Häufig wird bei Dosisangaben Masse mit Konzentration verwechselt! In der Strahlenphysik wird die Dosis durch die in einem Volumen absorbierte Strahlung definiert, entspricht also einer Konzentration, vgl. 8.9)
3. Das Volumen, in das sich die applizierte Dosis gleichverteilt, ist das ihr zukommende Verteilungsvolumen V_V . Es ist eine fiktive Größe und nicht unbedingt anatomisch identifizierbar.
4. Kompartimente sind Verteilungsräume, zwischen denen Verteilungen, diffusiver und konvektiver Transport stattfinden oder in denen Umsetzungen erfolgen.
5. Konzentration = $\frac{\text{Dosis}}{\text{Verteilungsvolumen}}$, $c = \frac{D}{V_V}$
6. Der Blutspiegel ist die der Messung leicht zugängliche Konzentration im Blut, stellvertretend für die Konzentration am Wirkort unter der Annahme $c(\text{Blut}) \sim c(\text{Wirkort})$.
7. Das fiktive Verteilungsvolumen (apparent distribution volume) errechnet sich aus dem Verhältnis Dosis/Blutspiegel und ist daher nur als eine Proportionalitätskonstante zu verstehen. Sein Betrag kann größer sein als das Volumen des Körpers, wenn das Pharmakon lokal angereichert wird (z. B. Jod in der Schilddrüse). Charakteristische Verteilungsräume sind das intravasale Volumen, das extrazelluläre Volumen und das Gesamtwasservolumen.
8. Das Körpervolumen in Liter ist näherungsweise zahlenmäßig gleich der Körpermasse in kg, wenn man ein spezifisches Gewicht $\rho \cdot 1$ annimmt.
9. Der Verteilungskoeffizient wurde in der Medizin definiert als das Verhältnis Verteilungsvolumen/Körpergewicht und behält damit die Dimension l/kg. Besser ist die Definition als dimensionsloser Koeffizient durch Verteilungsvolumen/Körpervolumen (%).
10. Die Körpermasse ist nur mit Einschränkung als eine Bezugsgröße für die Dosis zu werten (s. unten: Allometrie, Skalenverhalten, 9.1).

Nach einem zunächst vereinfachten Ansatz resultiert die Wirkung eines Pharmakons Ph aus seiner Wechselwirkung mit einem Rezeptor R_Z der empfindlichen Zellen nach dem Massenwirkungsgesetz, in das ihre Konzentrationen (Ph) und (R_Z) eingehen. K_{diss} bezeichnet die Dissoziationskonstante.



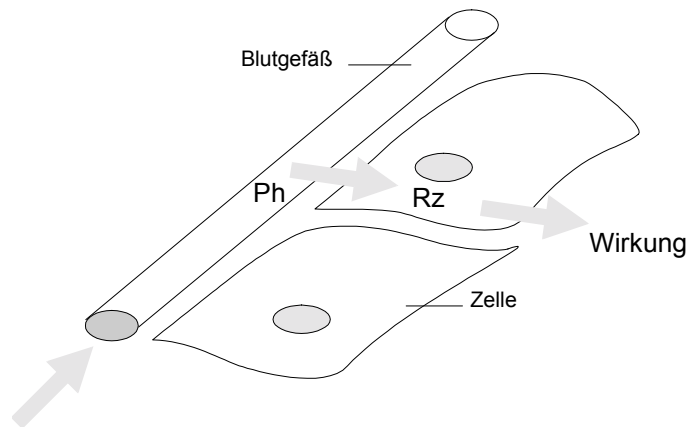


Abbildung 3-1: Wechselwirkung eines Pharmakons (Ph) mit den Rezeptoren (R_Z) der Zelle

Für die Beschreibung des Verlaufs von Wirkungen (Pharmakodynamik) wird daher die Analyse des zeitlichen Verlaufs der Konzentrationen (Pharmakokinetik) und die Dosis-Wirkungsbeziehung notwendig. Der obige Ansatz wird später erweitert (s. 8.5).

3.1 Die Kompartimentierung des Körpers

Applikationsformen von Medikamenten:

per os:	enterale Resorption → first pass effect der Leber
sublingual:	Lutschtabletten → umgeht first pass effect
rectal:	Zäpfchen → umgeht first pass effect
nasal:	Spray, z.B. Nitroglycerin bei angina pectoris, Nicotin
percutane Resorption:	Salben, Pflaster, Einreibungen → umgeht first pass effect

Injektionen

intravenös, i.v.:	großer Kreislauf, sofortige Verteilung
intraarteriell, i.a.:	lokales Arteriengebiet, z.B. Röntgenkontrastmittel
subcutan:	Bindegewebe (Depot)
intramusculär, i.m.:	Muskel (Depot)

Wege der Metastasierung von Tumoren über die Blutbahn in Kapillargebiete:

Darm	→ Leber (Pfortader)
großer Kreislauf	→ Lunge
Lunge	→ großer Kreislauf (Raucher)
Organe	→ lokale Lymphknoten (z. B. Brustkrebs, Darmlymphknoten)
Lymphknoten	→ großer Kreislauf

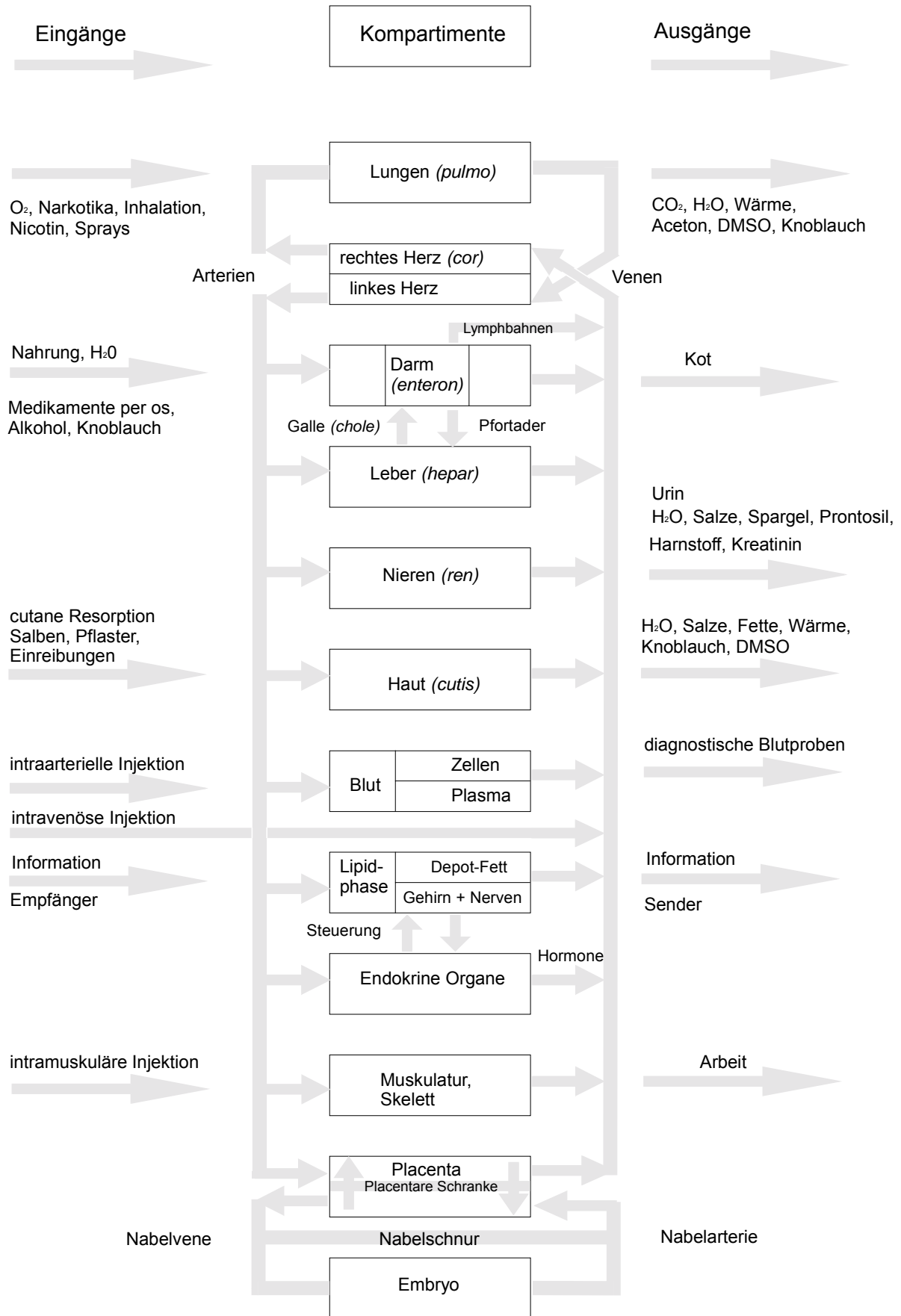
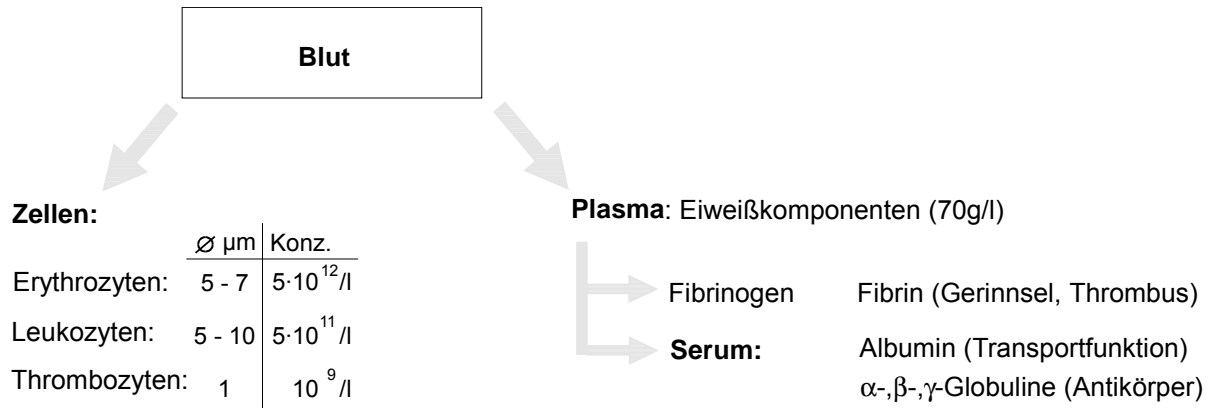


Abbildung 3-2: Kompartimente des Körpers und ihre Verbindungen

Komponenten des Blutes (Mensch)



Das Volumen des Blutes beträgt etwa 1/13 des Körpervolumens, das entspricht beim Menschen etwa 6 - 8 Liter.

Der Volumenfluß des Blutes, sog. „Herzminutenvolumen“, ist $\dot{V} \cong 5 \text{ l/min}$. Daraus ergeben sich die überraschend kurzen Mischzeiten des Körpers über das Blut ($\cong 1 \text{ min}$).

Lungen- und Körperkreislauf sind in Serie, die Organe des Körperkreislaufs sind parallel geschaltet (z. B. Nierenfluß $\cong 1 \text{ l/min}$, 20%).

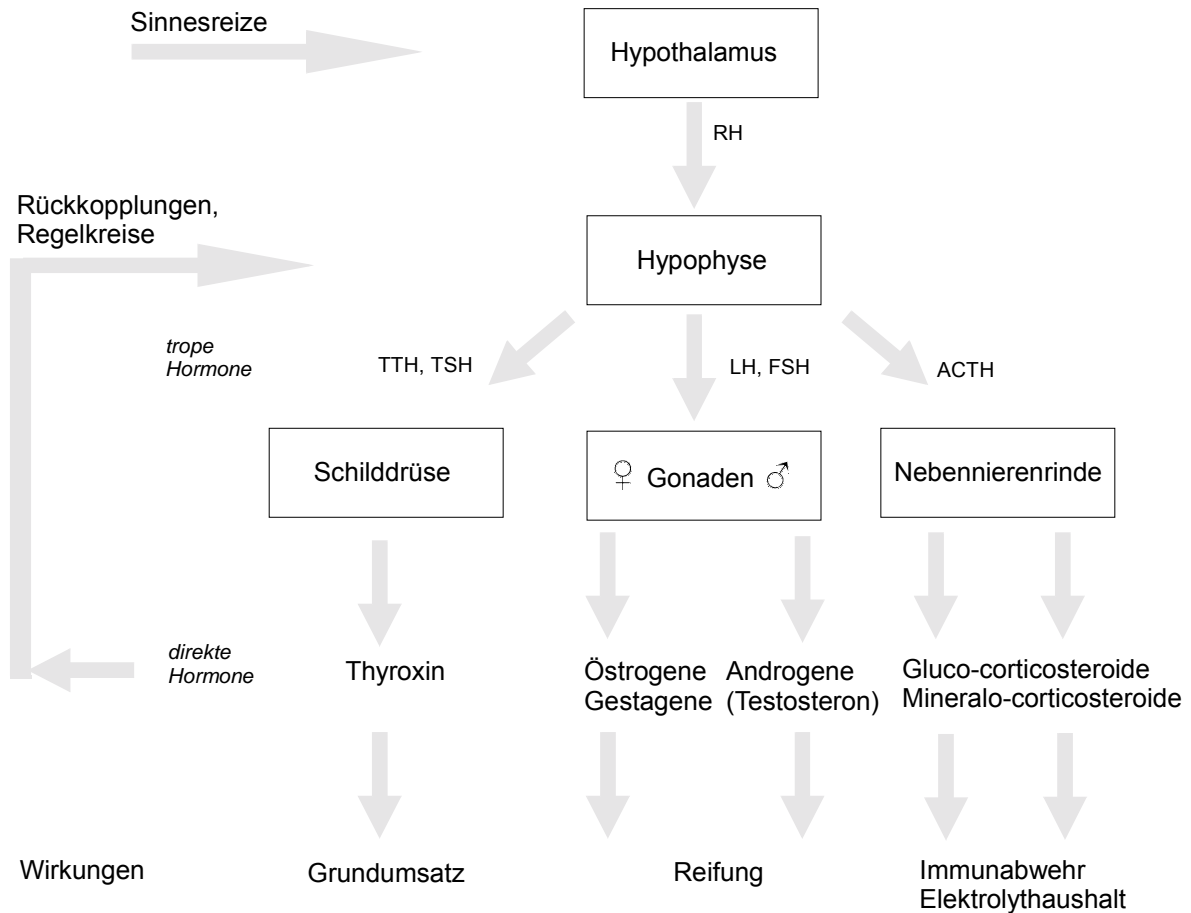


Abbildung 3-3: Schema endokriner Regelkreise (Ausschnitt), RH = releasing Hormone, TTH = thyreotropes Hormon, TSH = thyreostimulating hormone, LH = luteinisierendes Hormon, FSH = follikelstimulierendes Hormon, ACTH = adrenocorticotropes Hormon

First pass effect der Leber: Die aus dem Mitteldarm resorbierten Stoffe gelangen über den Pfortaderweg in die Leber und werden erst von dort entweder venös in den großen Kreislauf weitergegeben oder in der Leber metabolisiert (entgiftet) und in die Galle abgegeben. Der Vorderdarm und der Enddarm haben dagegen normale, direkte venöse Verbindung zum Körperkreislauf. Damit kann der First pass effect der Leber umgangen werden durch Resorption eines Pharmakons über die Mundschleimhaut (Lutschtablette) oder über die Schleimhaut des Mastdarms (Zäpfchen), sowie durch Resorption über die Nasenschleimhaut (Spray) oder durch Resorption über die Haut (Salben, Pflaster).

Enterohepatischer Kreislauf: Stoffe, die mit der Galle in den Darm gelangen, können eventuell erneut resorbiert werden und über den Pfortaderkreislauf wieder in die Leber kommen (z. B. Steroide).

Plazenta: Sie ist eine selektive Schranke zwischen den getrennten Blutkreisläufen der Mutter und des Embryos, undurchlässig für Zellen und Makromoleküle, durchlässig für kleine Moleküle: O₂, CO₂, Bilirubin, Zucker, AS, Nicotin, Ethanol, Medikamente Contergan,

3.2 Einführende und generelle Literatur

1. F. Dost: Grundlagen der Pharmakokinetik, G. Thieme, Stuttgart 1968
2. M. Gibaldi, D. Perrier: Pharmacokinetics, Marcel Dekker, N. Y. 1975
3. H. Pelzer, Pharmakokinetik und Arzneistoffmetabolismus, Steinkopff, Darmstadt 1981
4. W. Forth, D. Henschler, W. Rummel: Allgemeine und spezielle Pharmakologie, BI-Wissenschaftsverlag, Mannheim 1996
5. H. Röpke, J. Riemann: Analogcomputer in Chemie und Biologie, Springer, Heidelberg 1969
6. E. Samal: Grundriß der praktischen Regelungstechnik, 1987
7. L.von Bertalanffy, W. Beier, R. Laue, Biophysik des Fließgleichgewichts, Vieweg 1977
8. M. Sernetz, B. Gelléri, J. Hofmann: "The organism as bioreactor. Interpretation of the reduction law of metabolism in terms of heterogeneous catalysis and fractal structure"; J. Theoretical Biology 117, 209-239 (1985)
9. M. Sernetz: "Fraktale biologische Strukturen: Chaos und Ordnung im Organismus"; in: Berichte der Justus Liebig-Gesellschaft zu Gießen e.V., Band 5, Symposium "Was Liebig ahnte aber nicht wissen konnte: Von der Energie über die Entropie zur fraktalen Struktur der Materie", 2000 (im Druck)

4 Reaktionen 1. Ordnung

4.1 Elimination aus einem Kompartiment

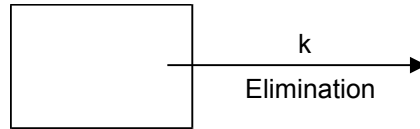


Abbildung 4-1: Elimination aus einem Kompartiment (k = Eliminationskonstante)

Die Geschwindigkeit der Reaktion dc/dt ist direkt proportional der Konzentration c

$$\frac{dc}{dt} = -k \cdot c; \text{ daraus ergibt sich durch Integration}$$

$$c = c_0 \cdot e^{-kt} = c_0 \cdot e^{-t/\tau} = c_0 \cdot e^{-\ln 2 \cdot t/t_H}$$

t_H = Halbwertszeit

c_0 = Ausgangskonzentration

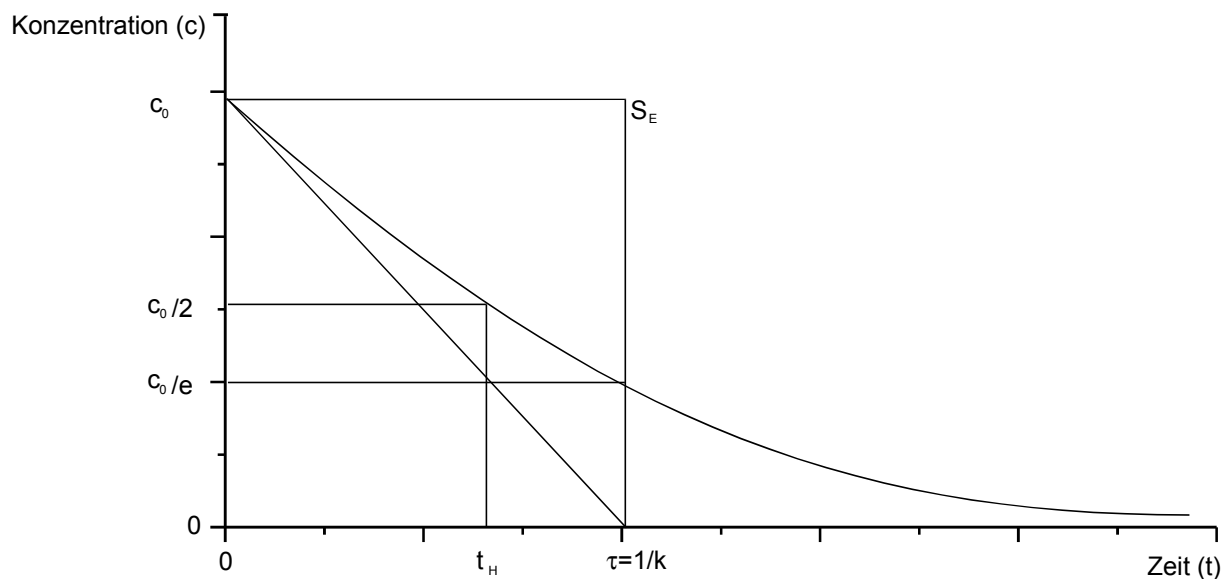


Abbildung 4-2: Elimination 1. Ordnung

Die Reaktion 1. Ordnung beschreibt die einfache Exponentialfunktion (Abbildung 4-2). Sie ist der Grundtyp aller Umsetzungen und Verteilungsprozesse im Körper und seinen Kompartimenten. Für den Parameter der Funktion, der ihre Steilheit beschreibt, gibt es drei äquivalente Bezeichnungen:

$$k = \frac{1}{\tau} = \frac{\ln 2}{t_H}$$

1. k : Umsatzkonstante, Eliminationskonstante, Geschwindigkeitskonstante, rate constant, umgesetztter Anteil pro Zeiteinheit [t^{-1}], Verdünnungsrate $D = \frac{\dot{V}}{V}$ [Volumenfluß/Volumen]

spezifische Umsatzrate $k = \frac{dc}{dt} \cdot \frac{1}{c}$

2. τ : Zeitkonstante, $\tau = \frac{1}{k}$, Relaxationszeit, mittlere Verweilzeit, mittlere Lebensdauer, mean residence time (= stock/flow rate)

Für $t = \tau$ wird $c = \frac{c_0}{e} \approx 0,37 \cdot c_0$. Nach der mittleren Verweilzeit wurde etwa 63 % umgesetzt und die Konzentration ist auf etwa 37 % des Ausgangswertes gefallen.

3. t_H : Halbwertszeit, $t_H = \frac{\ln 2}{k}$

Für $t = t_H$ wird $c = \frac{c_0}{2}$. Nach der Halbwertszeit ist die Konzentration auf 50 % des Ausgangswertes gefallen.

Eigenschaften der Exponentialfunktion

Die Steilheit der Tangente zur Zeit $t = 0$, $c(t_0) = c_0$ ist

$$\frac{dc_0}{dt} = -kc_0 = -\frac{c_0}{\tau} \quad \text{Dimension} \left[\frac{\text{mol}}{\text{l} \cdot \text{s}} \right]$$

Die Fläche S unter der Funktion

$$S = \int_0^{\infty} c_0 \cdot e^{-kt} dt = \frac{c_0}{k} = c_0 \cdot \tau$$

Die Fläche S wird in der Pharmakokinetik als korrespondierendes Rechteck bezeichnet (Abbildung 4-2) und entspricht der Gesamtdosis im Verteilungsvolumen (auc: area under curve).

Logarithmische Transformation und graphische Linearisierung

Zur Prüfung experimenteller Daten $c = f(t)$ auf die Gültigkeit eines Prozesses 1. Ordnung wird die Exponentialfunktion logarithmiert

$$\lg c(t) = \lg c_0 - k \cdot t$$

In einem Diagramm $\lg c$ vs t stellt sie dann eine Gerade dar. Anpassung der Werte nach der Methode der kleinsten Quadrate, Cave: Bei Transformationen werden auch Fehler transformiert, daher sind bei der Gewichtung experimenteller Daten die Formen der Vertrauensbereiche ("Fehlertunnel") zu beachten.

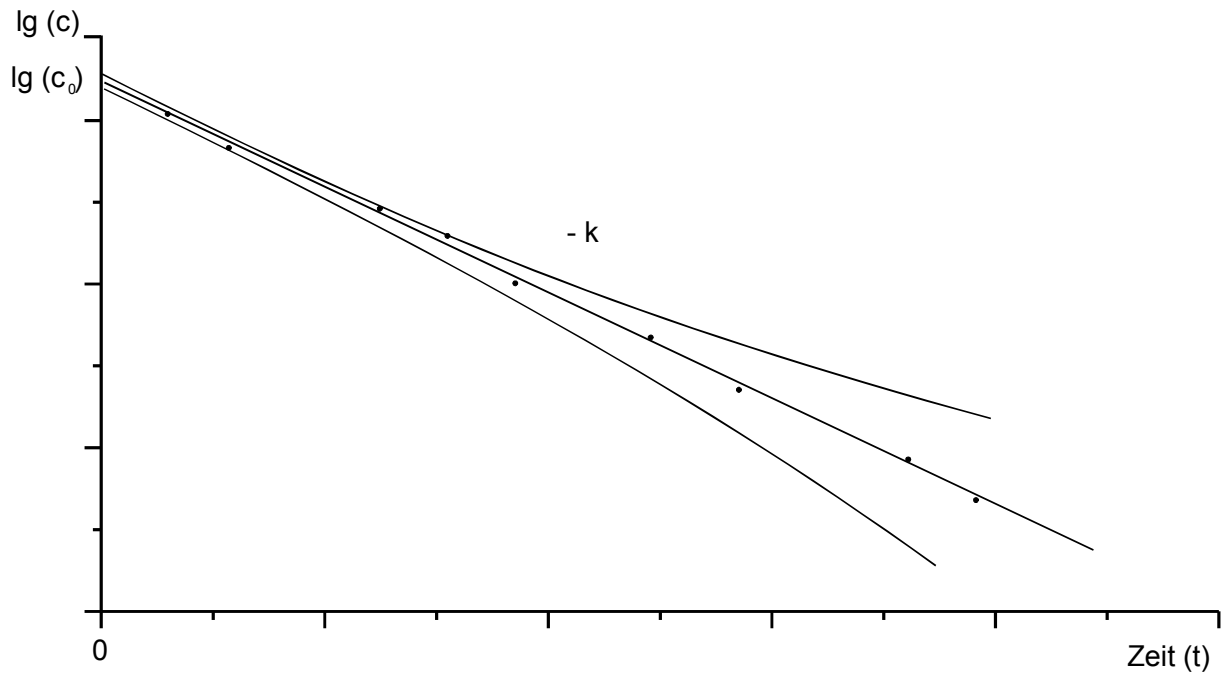


Abbildung 4-3: Linearisierende Transformation der exponentiellen Elimination, $\lg c$ vs t , mit Fehlertunnel

4.2 Exponentielles Wachstum

$$\frac{dc}{dt} = kt$$

$$c = c_0 \cdot e^{kt} = c_0 \cdot e^{t/\tau} = c_0 \cdot e^{\ln 2 t / t_D}$$

Mit positiven Wert der Umsatzkonstanten $+k$ wächst die Exponentialfunktion unbegrenzt. Verdopplungszeit t_D (im Gegensatz dazu logistisches Wachstum s.u. 6.4).

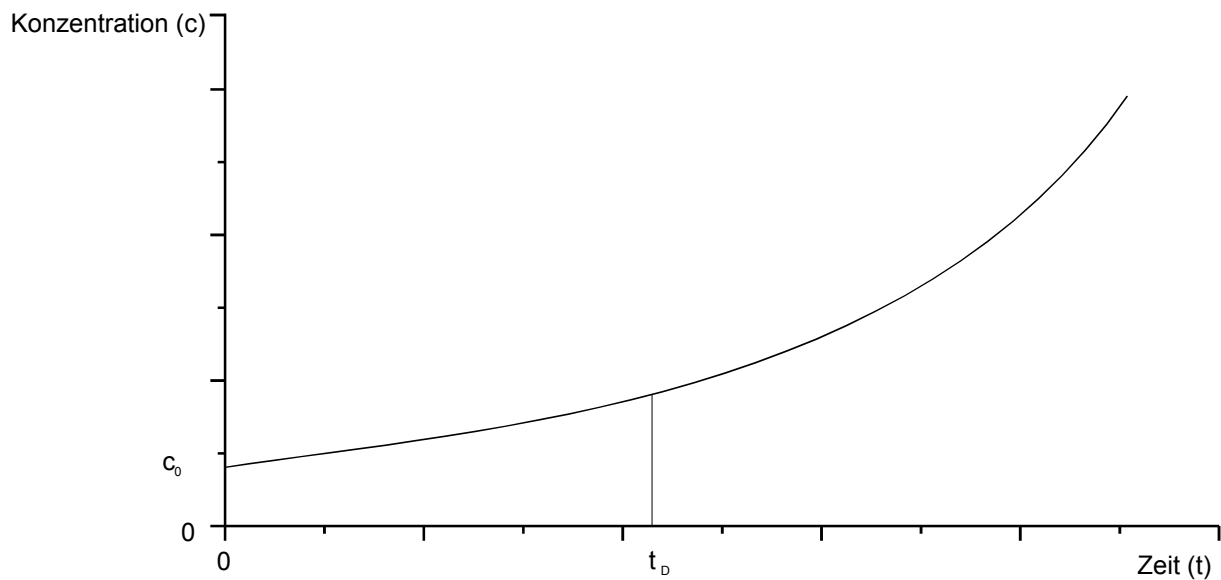


Abbildung 4-4: Exponentielles Wachstum, c vs t

4.3 Beispiele für Prozesse 1. Ordnung bzw. Exponentialfunktionen

- a) Isotopen-Zerfallsgesetz, Strahlungsabsorption
- b) Lichtabsorption, Lambert-Beersches Gesetz, Extinktionskoeffizient
- c) Diffusion, erstes Ficksches Gesetz, Diffusionskonstante, Diffusionsgradient, Nernst-Schicht
- d) Kondensator-Entladung, Relaxationszeit, Induktionskonstante
- e) Hydrolyse einer Verbindung
- f) Clearance, (s.u. 5.3.1),
- g) Biotechnologie: CSTR Verweilzeitverteilung, Verdünnungskonstante D
- h) Unbegrenzttes Wachstum von Populationen, Malthus-Wachstum, Zinsen
(Lit.: Eli Maor, The story of e, The Sciences, p 24-29, July/Aug 1994)

4.4 Invasion in ein Kompartiment nach einer Reaktion 1. Ordnung

$$\frac{dc(t)}{dt} = k(c^* - c(t))$$

$$c = c^* (1 - e^{-kt})$$

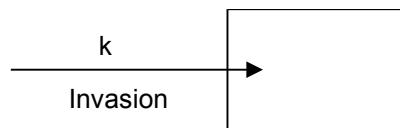


Abbildung 4-5: Invasion in ein Kompartiment nach 1. Ordnung, k = Invasionskonstante

Der isolierte Prozeß der Invasion in das Kompartiment C ist vorstellbar als das Komplement zu einer Elimination aus einem Kompartiment B (Depot). Die Konzentration c wächst von $c = 0$ auf c^* . Die Konzentrationen c_0 und c^* verhalten sich wie die Volumina V_C und V_B der Kompartimente.

Die Geschwindigkeit ist der verbleibenden Konzentrationsdifferenz ($c^* - c(t)$) proportional. Die Umsatzkonstante k heißt Invasionskonstante. Die linearisierende Transformation erfolgt mit $\lg(c^* - c(t))$ vs t .

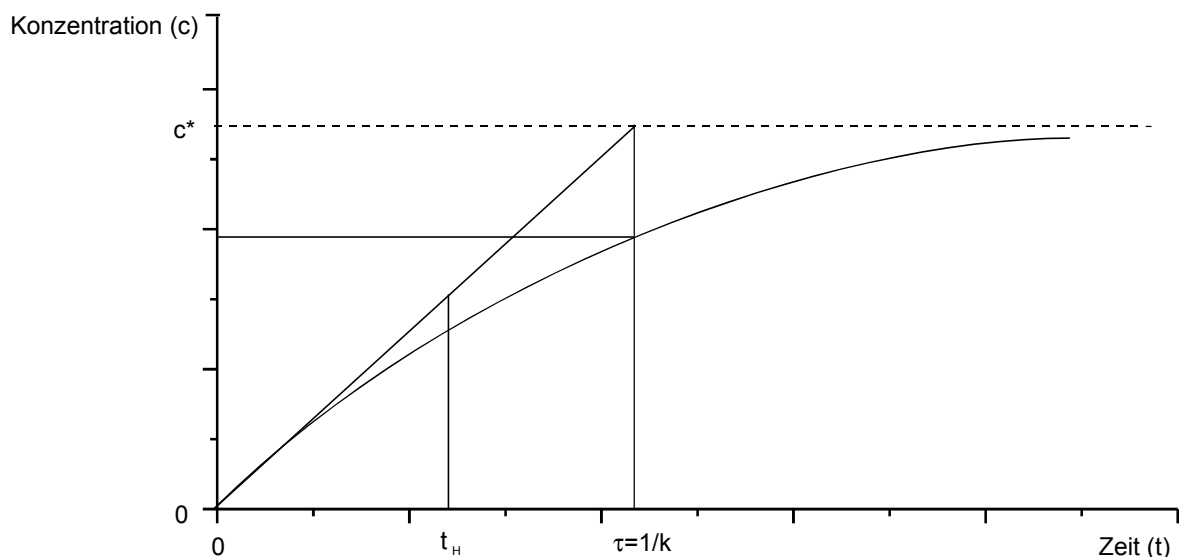
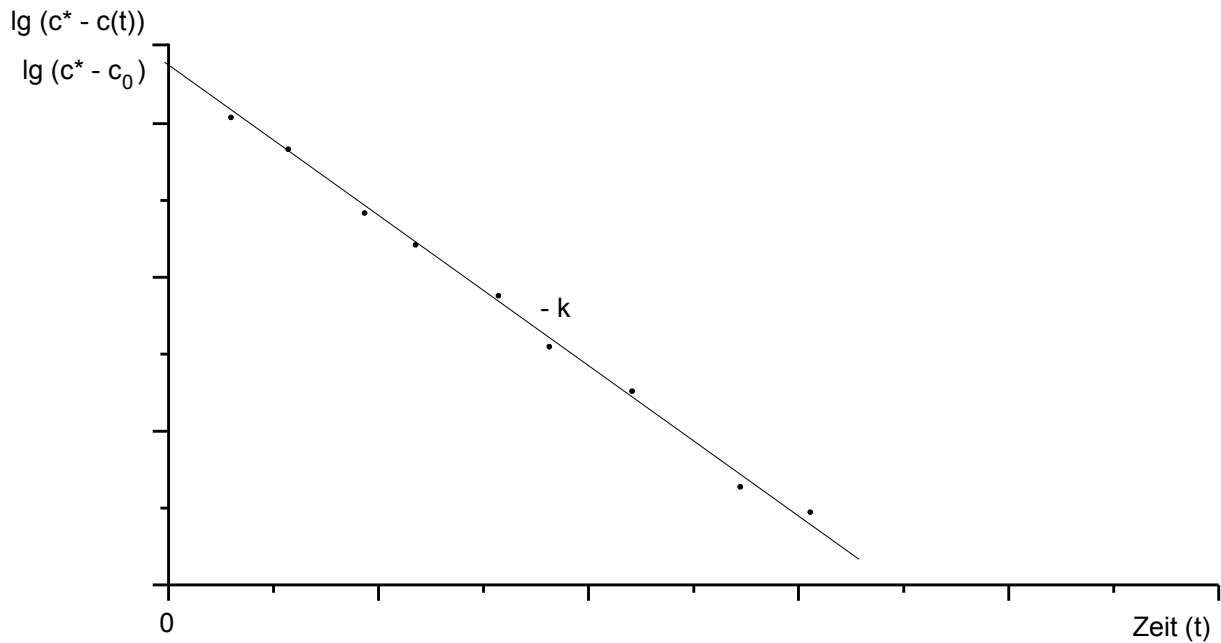


Abbildung 4-6: Invasion 1. Ordnung

Abbildung 4-7: Linearisierende Transformation, $\lg(c^* - c(t))$ vs t

4.5 Zwei Folgereaktionen 1. Ordnung

4.5.1 Simultane Invasion und Elimination 1. Ordnung in einem Kompartiment (Bateman-Funktion)

Bei diesem typischen Fall handelt es sich um den Verlauf der Konzentration c in einem Kompartiment C, in das (von einem Depot B aus) eine Invasion 1. Ordnung mit der Invasionskonstanten k_1 , und von dem gleichzeitig die Elimination 1. Ordnung mit der Eliminationskonstanten k_2 erfolgt. Die Dosis ist einmalig im Depot B appliziert.

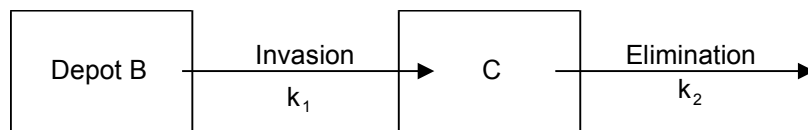


Abbildung 4-8: Simultane Invasion und Elimination 1. Ordnung in einem Kompartiment C

Beispiele:

- Verlauf der Konzentration c im Kompartiment Blut bei Invasion 1. Ordnung aus einem Depot (Darm, Muskulatur) und gleichzeitiger Elimination 1. Ordnung über die Nieren
- Verlauf der Konzentration c im Kompartiment Gewebe bei Invasion 1. Ordnung aus dem Blut nach intravenöser Injektion und gleichzeitiger Elimination 1. Ordnung durch Metabolisierung im Stoffwechsel

Für das Depot B gilt: $\frac{db}{dt} = -k_1 b$ $b(t) = b_0 \cdot e^{-k_1 t}$

Für das Kompartiment C gilt: $\frac{dc(t)}{dt} = +k_1 b - k_2 c(t) = b_0 k_1 \cdot e^{-k_1 t} - k_2 c(t)$

Die Lösung dieser Differentialgleichung liefert die „Bateman-Funktion“:

$$c(t) = f \frac{c^* \cdot k_1}{(k_2 - k_1)} (e^{-k_1 t} - e^{-k_2 t}) \quad k_1 \neq k_2$$

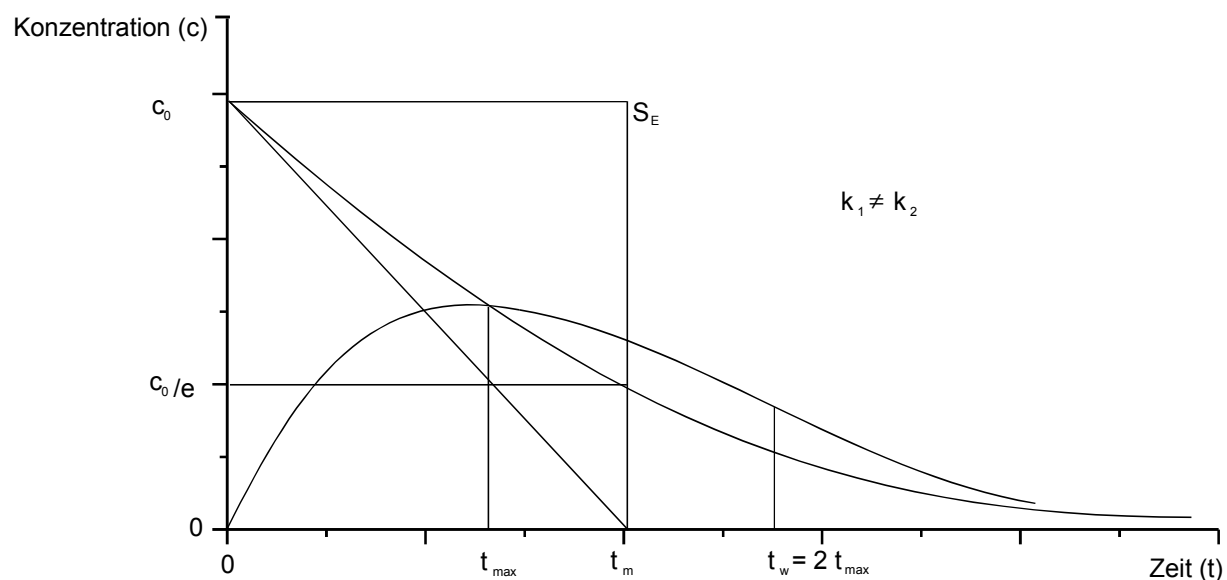


Abbildung 4-9: Verlauf der Bateman-Funktion, c vs t

4.5.2 Eigenschaften der Bateman-Funktion

Der resultierende Konzentrationsverlauf c ist die Differenz zweier simultaner Prozesse 1. Ordnung, nämlich Invasion mit k_1 und Elimination mit k_2 im Kompartiment C.

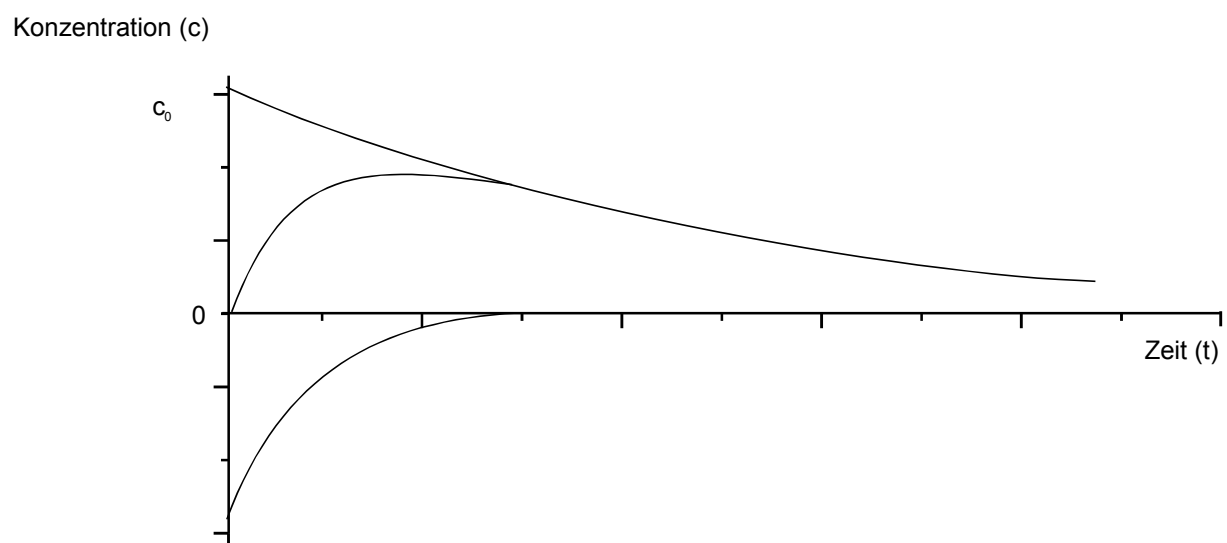


Abbildung 4-10: Differenz zweier exponentieller Prozesse (Invasion und Elimination)

$$c^* = \frac{D}{V_V} \text{ (Dosis/Verteilungsvolumen).}$$

c^* entspricht der Anfangskonzentration c_0 bei alleiniger Elimination der gleichen Dosis D nach intravenöser Injektion in dieses Kompartiment. (Abbildung 4-9)

Die Fläche S unter der Bateman-Funktion ist

$$S = \frac{c_0}{k_2} = c_0 \cdot \tau_2$$

Damit gilt auch hier für die Bilanzierung der Dosis das korrespondierende Rechteck.

Der Resorptionkoeffizient f ($0 < f < 1$) erfaßt das Verhältnis resorbierte Dosis zu Gesamtdosis und ist damit Maß der effektiven Verfügbarkeit (availability) des Pharmakons im Kompartiment C. Er wird bestimmt aus dem Verhältnis der korrespondierenden Rechtecke.

Am Beispiel der Verabreichung eines Pharmakons per os bedeutet

$f \rightarrow 1$ vollständige Resorption, die volle Dosis wirkt im Kompartiment C (Blut). Dagegen bedeutet $f \rightarrow 0$ Resorption Null, das Pharmakon kommt nur im Kompartiment B (Darm) zur Wirkung. Der Wert von f kann auch vom first pass effekt der Leber beeinflusst sein.

Die Form der biexponentiellen Bateman-Funktion:

Sie beginnt mit maximaler Steigung $(dc/dt)_{\max}$ zur Zeit $t = 0$, durchläuft ein Maximum c_{\max} zum Zeitpunkt t_{\max} und einen Wendepunkt t_w zum Zeitpunkt $2t_{\max}$.

$$t_w = 2 \cdot t_{\max} = \frac{2}{(k_2 - k_1)} \cdot \ln \frac{k_1}{k_2}$$

(Im Gegensatz zur Bateman-Funktion beginnen Konzentrationsverläufe in Drei-Kompartiment-Systemen mit der Steigung Null!).

Bei hinreichendem Unterschied (>2) von k_1 und k_2 wird jenseits des Wendepunktes ($t > t_w$) der Einfluß des schnelleren Prozesses bereits vernachlässigbar. Der Verlauf der Funktion wird dann nur noch von dem langsameren der beiden exponentiellen Prozesse bestimmt:

$$1. \text{ Fall: für } t > t_w \text{ und } k_1 \gg k_2 \text{ wird } c = \frac{a \cdot k_1}{k_1 - k_2} \cdot e^{-k_2 t}, \quad \frac{dc}{dt} = -k_2 c, \quad \lg c \approx -k_2 t$$

$$2. \text{ Fall: für } t > t_w \text{ und } k_1 \ll k_2 \text{ wird } c = \frac{a \cdot k_1}{k_2 - k_1} \cdot e^{-k_1 t}, \quad \frac{dc}{dt} = -k_1 c, \quad \lg c \approx -k_1 t$$

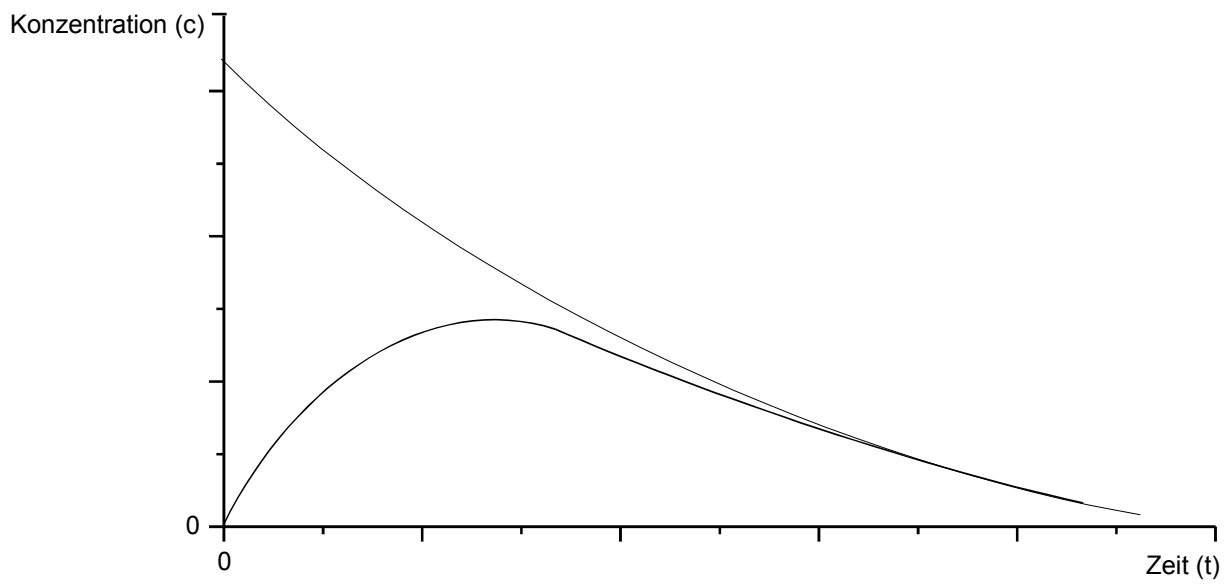
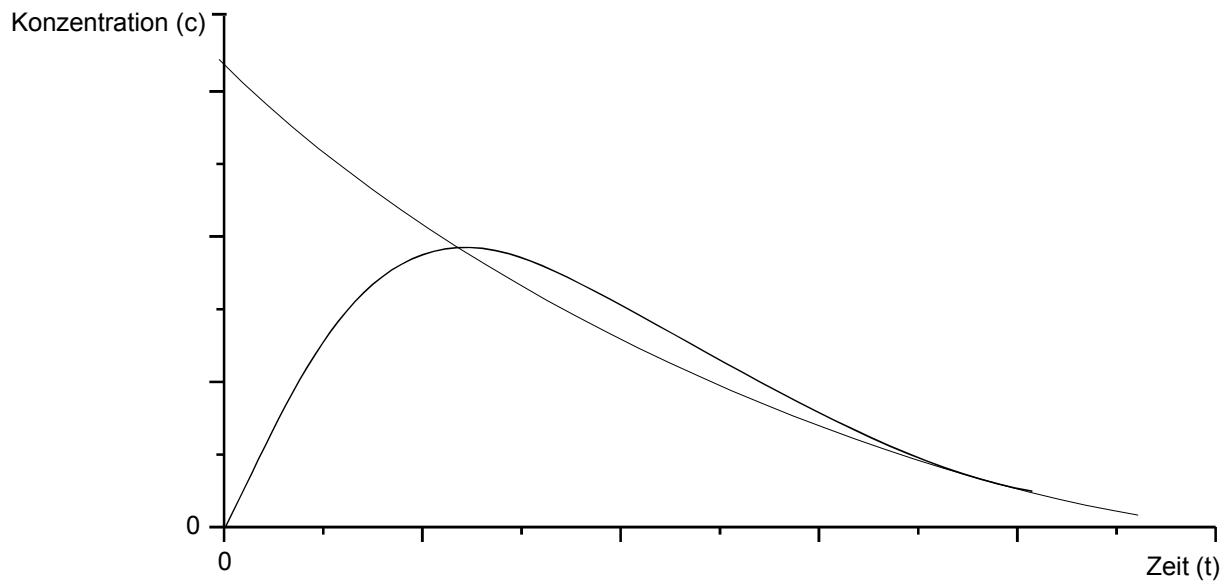


Abbildung 4-11: Bateman-Funktion $c(t)$ für $k_1 > k_2$ und für $k_1 < k_2$

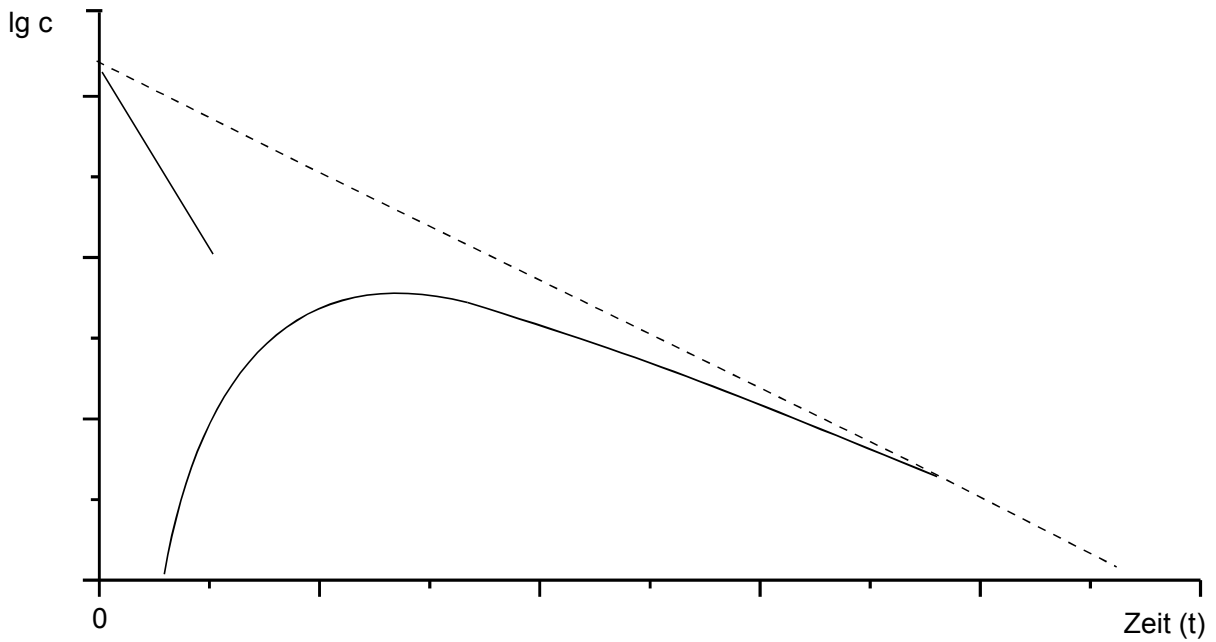
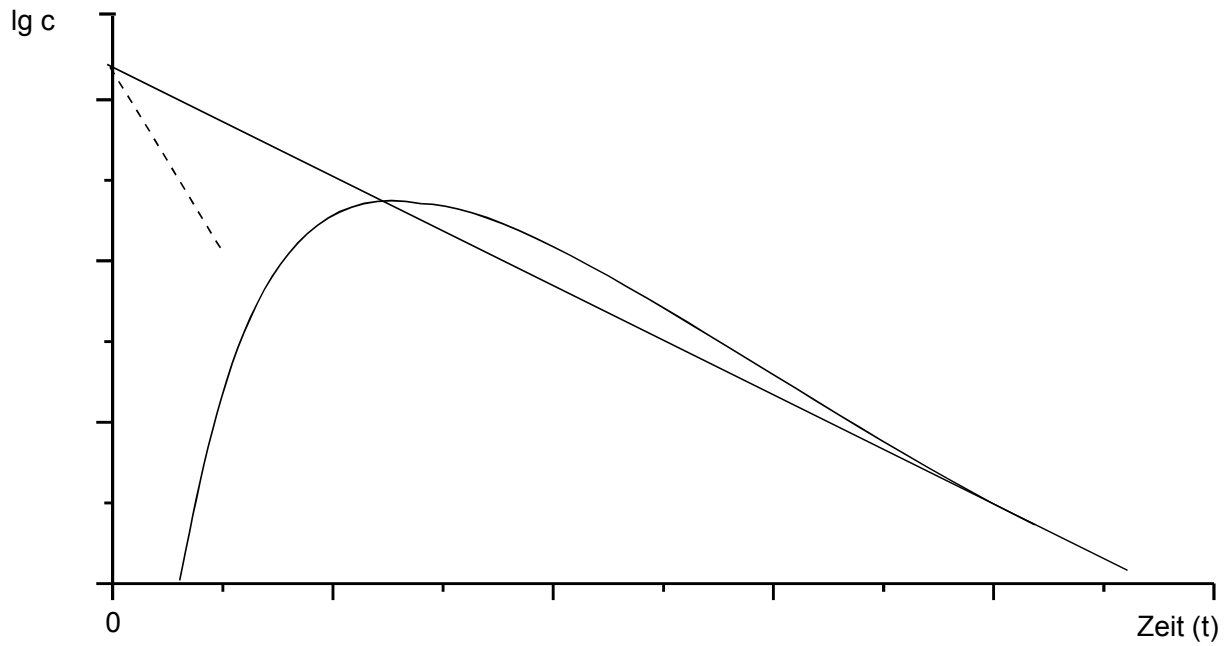


Abbildung 4-12: Bateman-Funktion $\lg c(t)$ für $k_1 > k_2$ und für $k_1 < k_2$

In beiden Fällen wird der Verlauf der Funktion bei logarithmischer Auftragung ($\lg c$ vs t) jenseits t_w nahezu linear. Damit ist aus dem abfallenden Schenkel die Bestimmung von k_1 oder k_2 möglich. Der Verlauf kann hier sowohl die Elimination als auch die Invasion repräsentieren!

3. Fall: $k_1 = k_2 = k$

Bei diesem Sonderfall bleibt der abfallende Schenkel nicht exponentiell und bei logarithmischer Auftragung nicht linear.

$$c = c_0 \cdot kt \cdot e^{-kt}$$

$$t_{\max} = \frac{1}{k} = \tau$$

$$c_{\max} = \frac{c_0}{e}$$

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

$$\lg c = \lg c_0 + \lg k + \lg t - k \cdot t$$

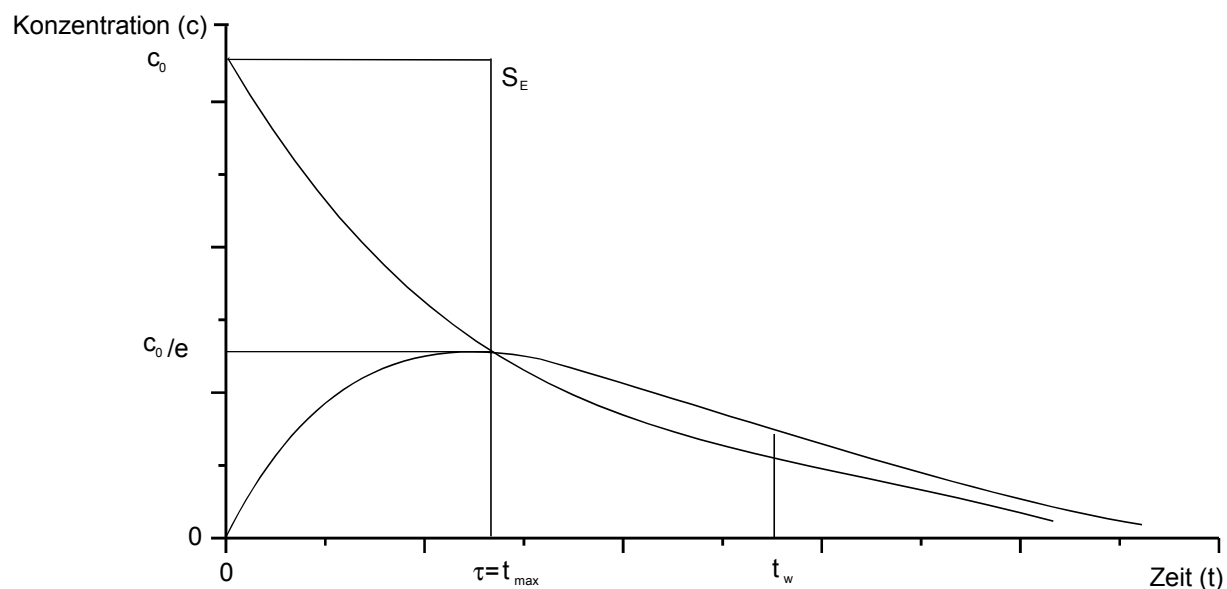


Abbildung 4-13: Verlauf der Bateman-Funktion für $k_1 = k_2$

Weitere Eigenschaften:

Die Steilheit zu Beginn und die Höhe des Maximums hängen vom Verhältnis der k_i ab, Variation der Parameter der Invasion (Abbildung 4-14) und der Elimination (Abbildung 4-15) bei konstanter Dosis:

a) Bei konstantem k_2 der Elimination verlaufen die Maxima der Kurvenschar mit der Variation von k_1 entlang der einfachen Exponentialfunktion mit k_2 und c_0 (Abbildung 4-2), die der Elimination nach intravenöser Injektion (bolus) mit momentaner Verteilung entspricht.

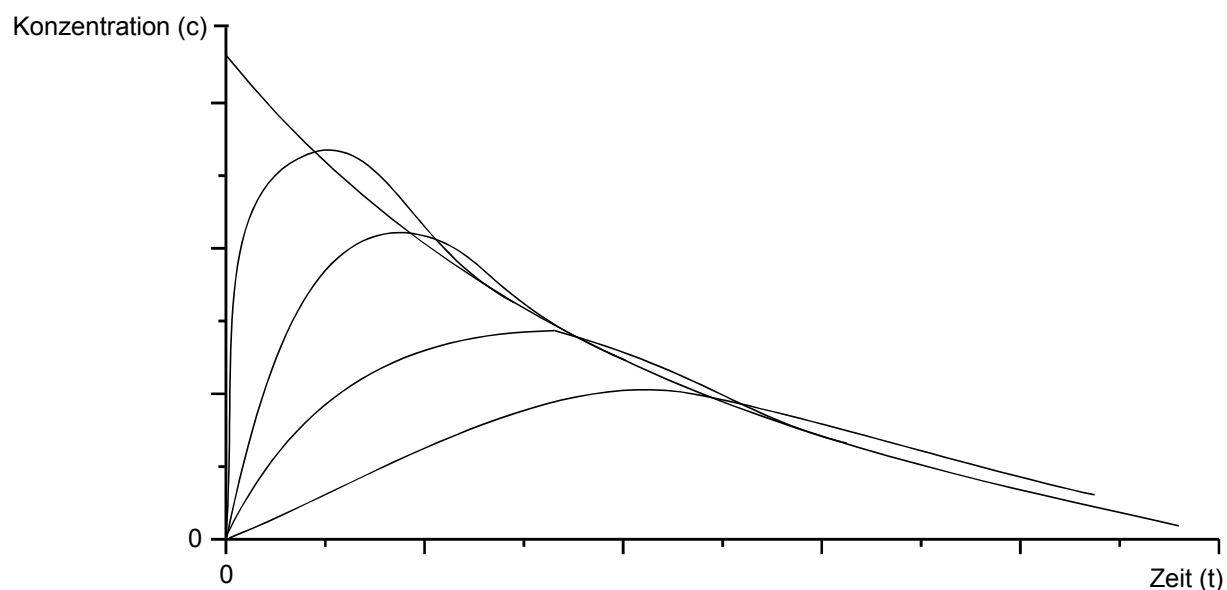


Abbildung 4-14: Verlauf der Bateman-Funktion bei Variation von k_1

b) bei konstantem k_1 der Invasion (Resorption) verschieben sich die Maxima mit Variation von k_2 . Im Grenzfall $k_2 \rightarrow 0$, d. h. ohne Elimination resultiert $c = c_0 (1 - e^{-k_1 t})$. Das zweite Kompartiment wird nach einer Reaktion 1. Ordnung gefüllt (vgl. Abbildung 4-6).

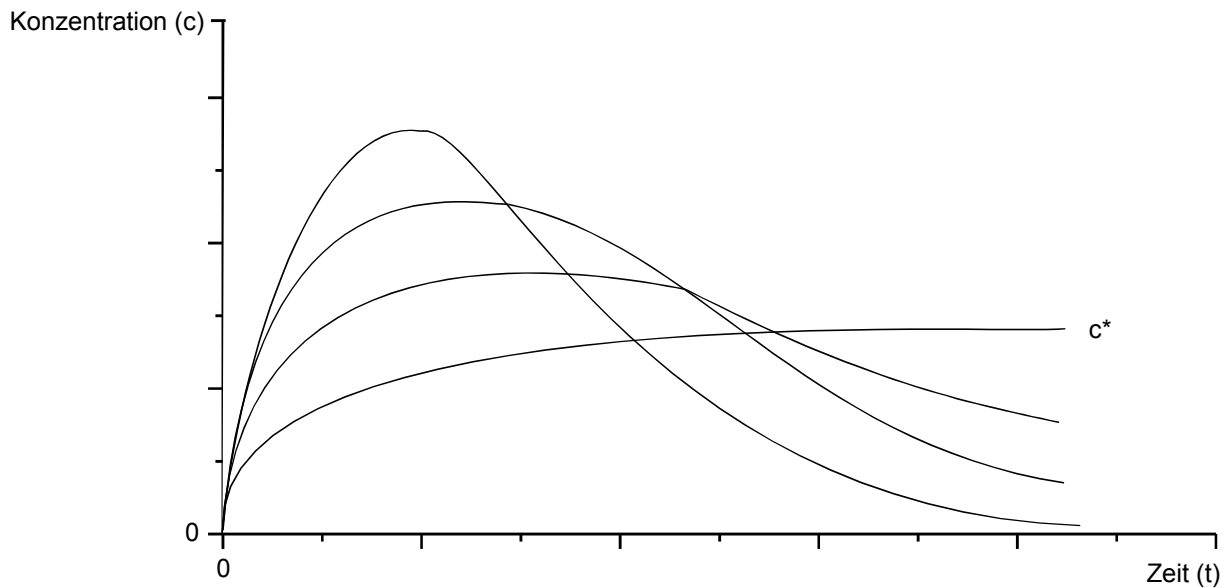


Abbildung 4-15: Verlauf der Bateman-Funktion bei Variation von k_2

Die beiden Unbekannten k_1 und k_2 der Bateman-Funktion sind über eine nicht-lineare Regression bestimmbar, experimentell nutzt man jedoch immer zwei zusammengehörige, unabhängige Experimente, nämlich die Verabreichung der Dosis per os und per intravenöse Injektion.

Historisch: Die Bateman-Funktion wurde aus Zerfallsreihen von Isotopen abgeleitet. Medizinisch relevantes Beispiel: $^{99}\text{Mo} \rightarrow ^{99}\text{Tc}$ (^{99}Tc Technetium und ^{99}Tc -markierte Komplexe als Sonden für Schilddrüsen- und Tumordiagnostik).

4.6 Parallele Elimination aus einem Kompartiment

$$c = c_0 \cdot e^{-(k_{21} + k_{22})t} = c_0 \cdot e^{-kt}$$

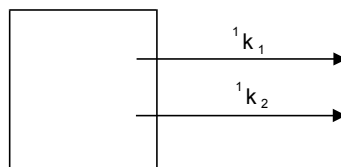


Abbildung 4-16: Parallele Elimination aus einem Kompartiment

Beispiel: Simultane Elimination einer Substanz aus dem Blut über die Leber und über die Nieren mit eigenen Eliminationskonstanten $-k_{21}$ und $-k_{22}$. Die beiden Prozesse sind nicht trennbar und werden stellvertretend durch ein gemeinsames $-k$ beschrieben. Die Umkehrung daraus besagt, daß eine beobachtete exponentielle Elimination auch aus mehreren einzelnen Prozessen bestehen kann. Die Eliminationskonstante k sagt nichts über die Art oder den Mechanismus des Prozesses aus: Im Falle z. B. der Elimination der Glucose (Blutzucker) aus dem Blut ist sie als „Assimilationskonstante“ zu verstehen

4.7 Elimination aus mehreren Kompartimenten in Serie

$$c = c_1 \cdot e^{-k_1 t} + c_2 \cdot e^{-k_2 t} + c_3 \cdot e^{-k_3 t} + \dots$$

Beispiel: Elimination einer Substanz aus dem Blut, die (etwa nach einer Dauerinfusion) in mehreren, seriellen Kompartimenten im Gleichgewicht verteilt ist (Blut als primäres Kompartiment, oberflächliches Gewebekompartiment 2 und tiefes Gewebekompartiment 3).

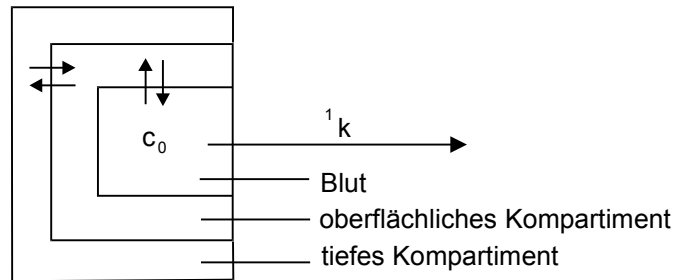


Abbildung 4-17: Offenes Drei-Kompartimente-System

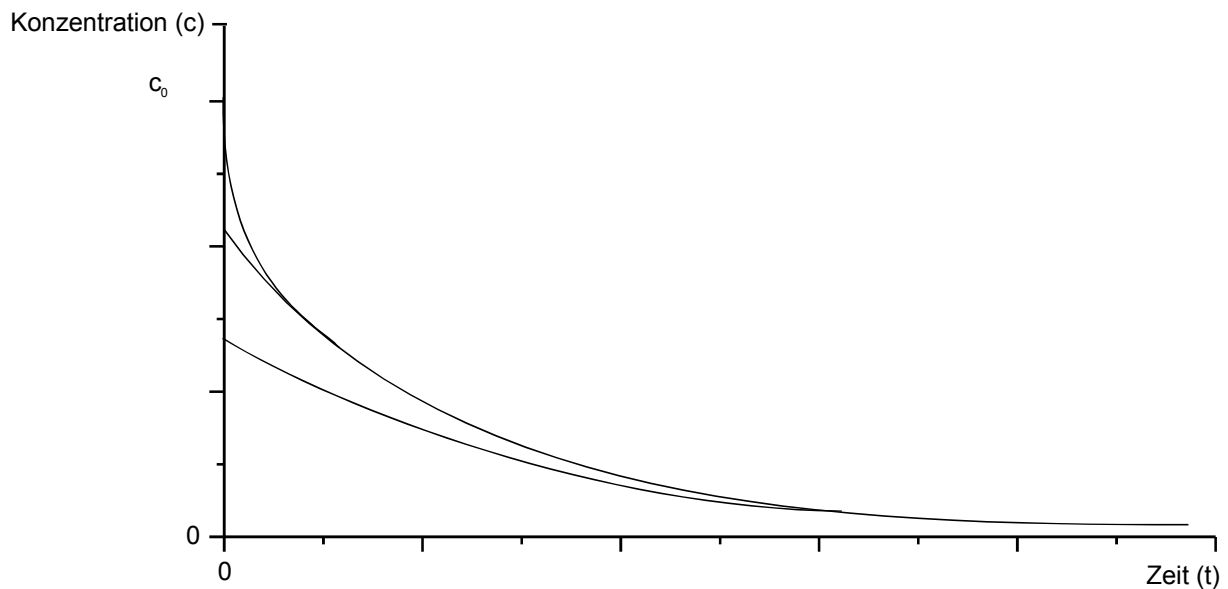


Abbildung 4-18: Überlagerung von e-Funktionen bei mehrphasiger Elimination $c(t)$

Die Elimination ist eine Summe von Exponentialfunktionen (Abbildung 4-18). Mit wachsender Zeit t werden die Beträge der Glieder in der Reihenfolge der beteiligten Eliminationskonstanten k vernachlässigbar. Es verbleibt schließlich der Prozeß mit dem kleinsten k . Dieser langsamste, zuletzt isolierte Prozeß ergibt bei logarithmischer Darstellung ($\lg c$ vs t) eine Gerade. Von dieser lassen sich die anderen durch wiederholtes „Abschälen“ isolieren (Abbildung 4-19).

In der Praxis lassen sich häufig zwei, gegebenenfalls drei Prozesse nachweisen, wenn sich die k um wenigstens den Faktor 3 unterscheiden, und wenn es die Genauigkeit der experimentellen Daten zuläßt. Das Phänomen der Verteilung in die Kompartimente läßt sich auch im Blut z. B. bei Dauerinfusionen beobachten (s. u. 5.3).

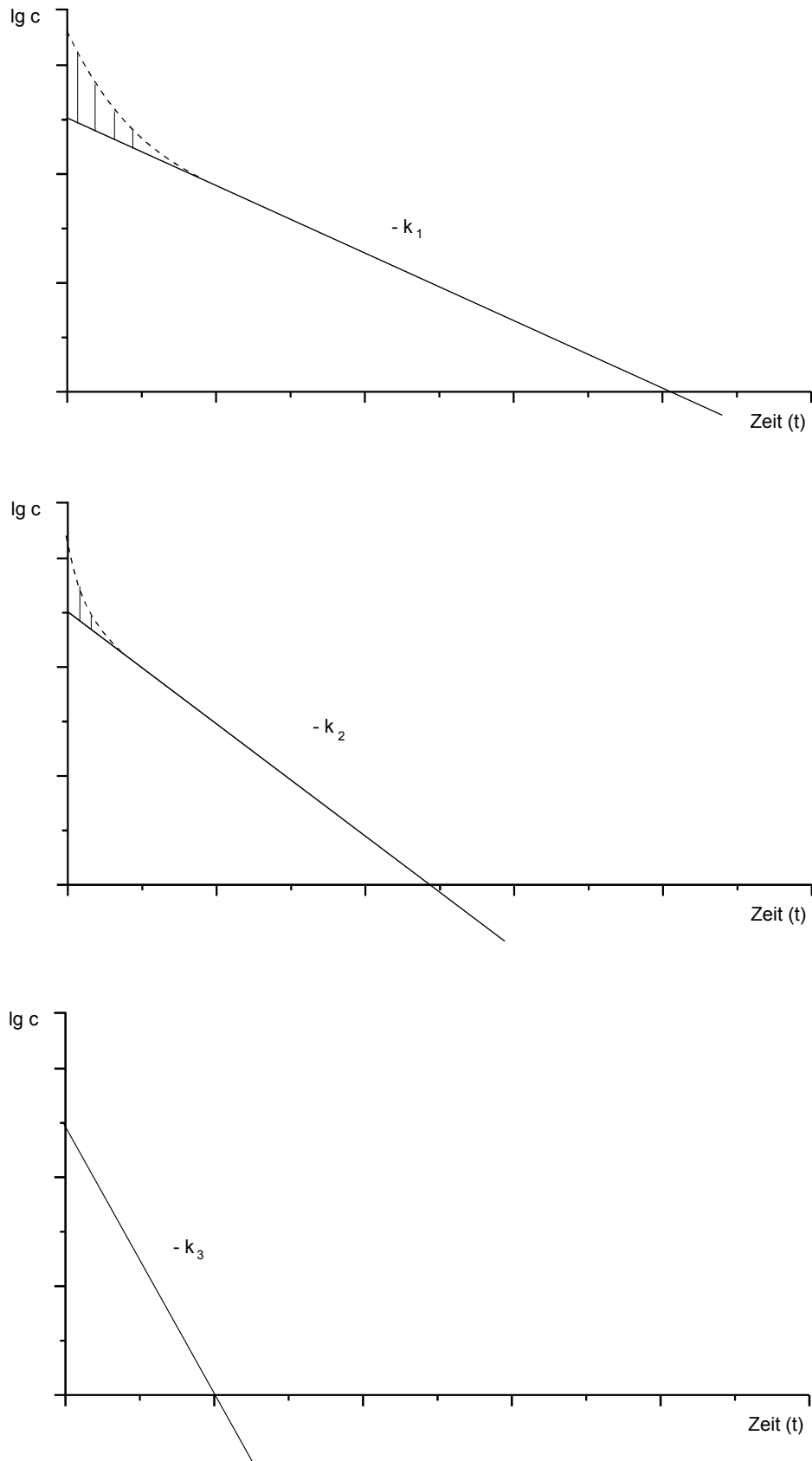


Abbildung 4-19: Abschälverfahren zur Bestimmung von k_1 , k_2 und k_3

4.8 Diffusion aus einer Kugel

Zwei analoge Beispiele aus der Technik:

Bei reiner Diffusion verläuft die mittlere Konzentration \bar{c} (Temperatur) einer Kugel

a) ohne Rühren (z. B. Stahlkugel) von c_0 nach c_a

$$\frac{\bar{c} - c_a}{c_0 - c_a} = \frac{6}{\pi^2} \sum_{y=1}^{\infty} \frac{1}{y^2} \cdot e^{-(y^2 \cdot \pi^2 \cdot D/R^2) \cdot t}$$

b) mit Rühren (z. B. Flüssigkeitsbehälter, Kugelreaktor)

$$c = c_0 \cdot e^{-kt}$$

Konsequenz z.B. in der forensischen Medizin: Die Geschwindigkeit der Abkühlung (Unterkühlung) eines lebenden Organismus (gerührter Reaktor) ist größer als die eines toten Organismus.

4.9 Beispiele für Pharmaka mit hohen und niedrigen Eliminationskonstanten

hohe Eliminationskonstanten: Kurzzeitnarkotika, können schnell ausgeschieden oder abgeatmet werden und lassen sich daher leicht nachdosieren

niedrige Eliminationskonstanten: Langzeitnarkotika, Depotpräparate, Antibiotika, erwünscht für Langzeitwirkung, problematisch wegen der Gefahr der Kumulierung

Kombination von Pharmaka mit hohen und niedrigen Eliminationskonstanten z. B. bei Narkosen und bei der Strophanthin-Digitalis-Herztherapie

5 Reaktionen 0. Ordnung

$$\frac{dc}{dt} = \pm {}^0k c^0 = \pm {}^0k = \text{konstant}, c^0 = 1$$

$$c(t) = c_0 \pm kt$$

Die Geschwindigkeit der Reaktion ist unabhängig von der Konzentration c und konstant. Der Konzentrationverlauf $c(t)$ ist linear, es bestehen konstante Zuwachs- oder Abfallraten 0k [$\text{mol l}^{-1} \text{s}^{-1}$], Abbildung 5-2.

Zur Kennzeichnung der Konstanten k_i wird die Reaktionsordnung als links hochgestellter Index geschrieben, hier also 0k .

5.1 Beispiele für Reaktionen 0. Ordnung

5.1.1 Invasion:

1. Dauerinfusion, konstante Pumpgeschwindigkeit, „Dauertropf“, peristaltische Pumpen
2. über längere Zeit gemittelte konstante Nahrungsaufnahme, Wasser, Sauerstoff
3. über längere Zeit gemittelte kontinuierliche Dosierung eines Pharmakons (Erhaltungsdosis, Pille)
4. cutane Resorption aus Salben oder Pflastern. Die Aufnahme rate ist etwa proportional der Fläche
5. Zero order drug delivery devices, angenähert bei Depotpräparaten aus Kristallsuspension

5.1.2 Elimination:

6. Ethanol-Elimination, Raten gesättigter enzymatischer Prozesse, kapazitätslimitierte Entgiftung als pathologischer Fall (Bilirubin, Harnstoff)
7. Sterbekurve einer Zellpopulation (z.B. Erythrozyten in einer Blutkonserve) bei Gleichverteilung aller Altersstufen, Kohorten

5.2 Folgereaktionen 0. Ordnung

Als triviales Beispiel hierfür ist ein offenes Gefäß anzusehen, das mit konstanter Rate über einen Zulauf mit Wasser gefüllt wird und gleichzeitig über einen Ablauf entleert wird.

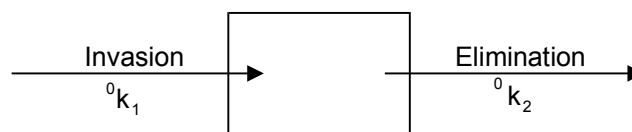


Abbildung 5-1: Invasion und Elimination 0. Ordnung

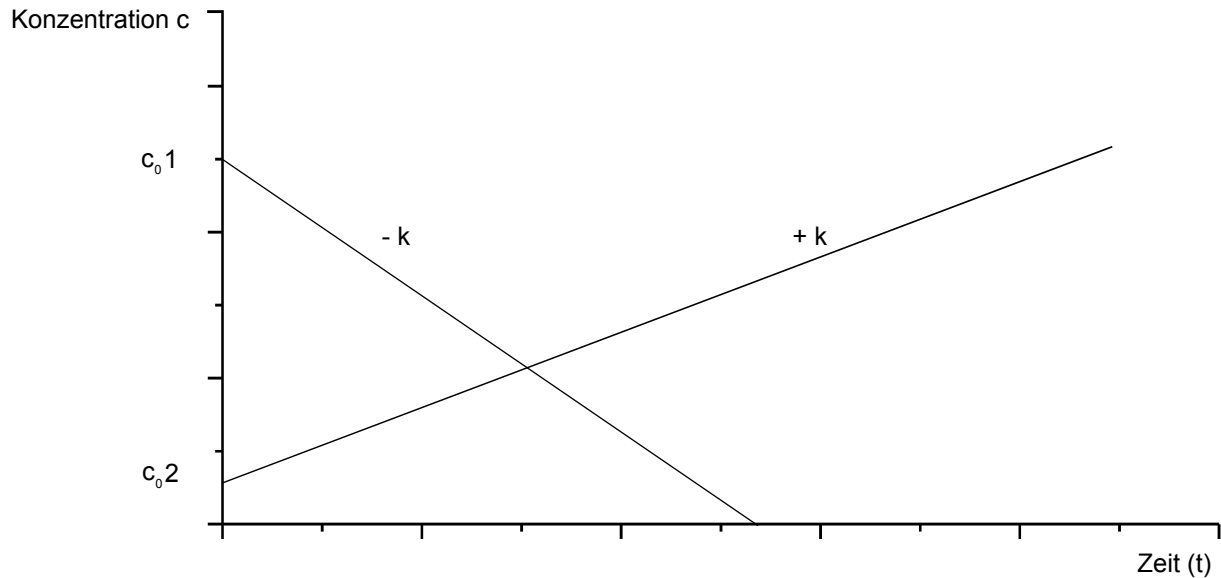


Abbildung 5-2: Konzentrationsverlauf bei Reaktionen 0. Ordnung

$$\frac{dc}{dt} = +^0k_1 - ^0k_2 = \text{konstant}$$

$$c(t) = c_0 + (^0k_1 - ^0k_2) t$$

Der Konzentrationsverlauf ist linear. Die Konzentration c steigt oder fällt mit der Differenz der Invasions- und Eliminationskonstanten 0. Ordnung. Im pharmakokinetischen Sinn liegt dieser Fall vor, wenn ein Medikament mit konstanter Rate infundiert wird (Dauerinfusion) oder ein Metabolit dauernd entsteht, vom Körper oder einem Organ aber nur mit Reaktion 0. Ordnung eliminiert werden kann. Diese Situation ist immer pathologisch, weil der Körper nicht mehr der Belastung entsprechend entgiften kann (Beispiele s. 5.3.2 und 5.4.2).

5.3 Folgereaktionen 0. und 1. Ordnung: Fließgleichgewicht (steady state)

5.3.1 Simultane Invasion nach 0. Ordnung und Elimination nach 1. Ordnung, Clearance

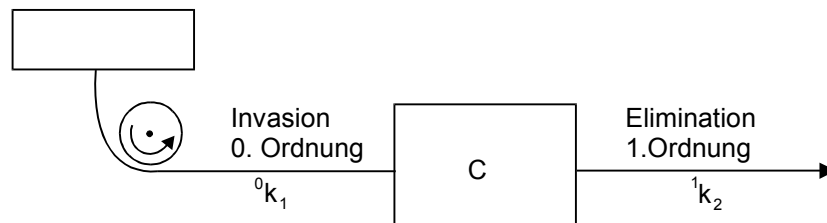


Abbildung 5-3: Simultane Invasion nach 0. Ordnung und Elimination nach 1. Ordnung

$$\frac{dc}{dt} = +^0k_1 - ^1k_2 c$$

Daraus ergibt sich

$$\begin{aligned} c(t) &= \frac{{}^0k_1}{{}^1k_2} (1 - e^{-k_2 t}) \\ &= c^* (1 - e^{-k_2 t}) \\ &= \frac{g}{p \cdot k_2} (1 - e^{-k_2 t}) \end{aligned}$$

$$\text{Infusionsrate } g = \frac{\text{Masse}}{\text{Zeit}}$$

$$\text{Pumpgeschwindigkeit } p = \frac{\text{Volumen}}{\text{Zeit}}$$

$$\text{Konzentration } c = \frac{\text{Masse}}{\text{Volumen}}$$

$${}^0k \left(\frac{c}{t} \right) = \frac{\text{Massendurchsatz}}{\text{Volumen}} = \frac{\text{Masse}}{\text{Volumen} \cdot \text{Zeit}}$$

$${}^1k \left(\frac{1}{t} \right) = \frac{\text{Volumenflu\ss}}{\text{Volumen}} \left[\frac{\dot{V}}{V} \right]$$

$$V_V \cdot k_2 = \text{Clearance } Cl$$

(Cl $\hat{=}$ D Verdünnungsrate eines turbulent gerührten Reaktors in der Biotechnologie)

$$c^* = \frac{\text{Infusionsrate}}{\text{Clearance}} = \frac{\text{Invasionskonstante}}{\text{Eliminationskonstante}}$$

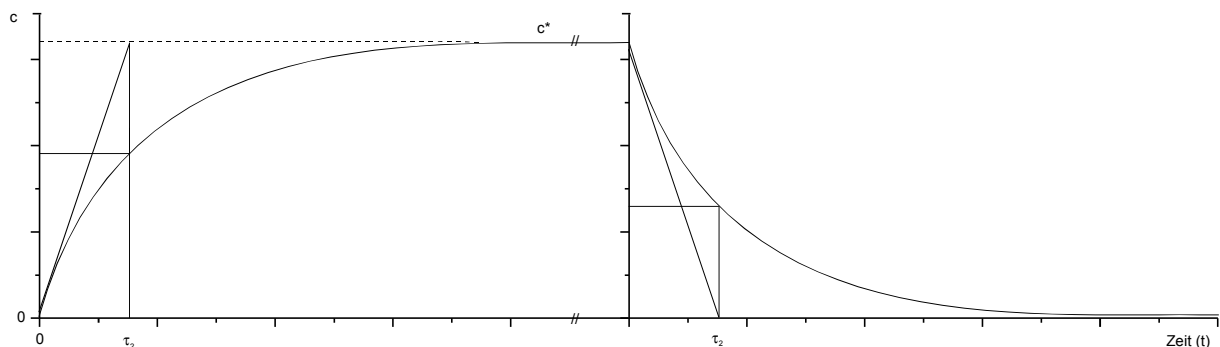


Abbildung 5-4: Verlauf der Konzentration $c(t)$ bei Dauerinfusion und nach Abbruch der Infusion

Dieses Modell der Folgereaktionen 0. und 1. Ordnung ist der einfachste Ansatz und die Mindestbedingung für die Einstellung eines Fließgleichgewichts (steady state). Der gesamte Organismus, jedes Organ und Kompartiment stellen ein offenes System im Fließgleichgewicht dar, das im Mittel mit konstanter Invasionsrate nach 0. Ordnung versorgt wird (O_2 , H_2O ,

Nahrung), und das im Normalfall nach einer Reaktion 1. Ordnung, das heißt konzentrationsabhängig eliminieren kann (Clearance).

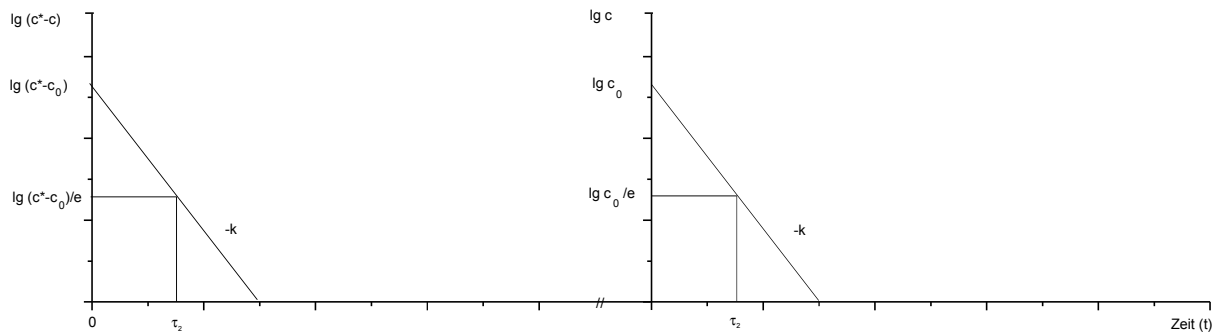


Abbildung 5-5: Bestimmung der Eliminationskonstanten aus der linearisierenden Transformation $\lg(c^*-c)$ vs t und $\lg c(t)$ vs t

5.3.2 Dauerinfusion eines Pharmakons

Als experimentelles Beispiel dient die Dauerinfusion eines Pharmakons oder einer Testsubstanz in die Blutbahn, etwa Inulin und PAH zur Bestimmung der Nierenclearance eines Patienten (exogene Clearance, Abbildung 5-4). Der Konzentrationsverlauf zeigt folgende Eigenschaften:

1. Die Konzentration c wächst nach $c(t) = c^* \cdot (1 - e^{-kt})$ auf den Endwert c^* .
2. Im Fließgleichgewicht gilt $\frac{dc}{dt} = 0$, $c = c^*$, $\text{Influx} = \text{Efflux}$, ${}^0k_1 = {}^1k_2 c$
3. Die Geschwindigkeit der Gleichgewichtseinstellung wird ausschließlich durch k_2 bestimmt, das heißt durch die organ- oder körperspezifische, nicht experimentell beeinflussbare Eliminationscharakteristik des Individuums.

4. Die Höhe der Konzentration im Fließgleichgewicht $c^* = \frac{{}^0k_1}{{}^1k_2}$ wird bestimmt durch das

Verhältnis der Infusions- und Eliminationskonstanten, das heißt durch das Verhältnis der Infusionsrate g zur Clearance Cl . Sie ist daher experimentell über die Infusionsrate g oder die Pumpgeschwindigkeit p regelbar.

5. Die Clearance Cl eines Systems ist das Produkt aus Eliminationskonstante k_2 und Verteilungsvolumen V_V , aus dem heraus die Elimination nach 1. Ordnung erfolgt.
6. Nach Abstellen der Dauerinfusion fällt die Konzentration exponentiell mit k_2 , der Organismus bzw. das Verteilungsvolumen läuft leer.
7. Der aufsteigende Teil der Blutspiegelkurve nach Beginn der Dauerinfusion reflektiert ebenso wie der abfallende Teil nach Beendigung der Dauerinfusion die Elimination bzw. Clearance mit $k_2 = 1/\tau_2$.
8. Die Fläche $S = c^* t_D$ (korrespondierendes Rechteck) unter der gesamten Kurve (auc) entspricht der Gesamtdosis D , die während der Dauerinfusion bis zum Zeitpunkt t_D verabreicht wurde.
9. Im Fließgleichgewicht läßt sich wegen ${}^0k_1 = {}^1k_2 c^*$ aus c^* und der bekannten Infusionsrate 0k_1 die Eliminationskonstante 1k_2 bzw. sogenannte totale Clearance berechnen.
10. Der Konzentrationsverlauf läßt sich zur Ermittlung von τ_2 wiederum graphisch linearisieren durch Logarithmieren, und zwar mit $\lg(c^*-c)$ vs t für den aufsteigenden Teil und mit $\lg c$ vs t für den abfallenden Teil (Abbildung 5-5).

11. In einer Population unterscheiden sich die Individuen durch eine breite Verteilung ihrer Eliminationskonstanten. Bei gleicher Infusionsrate und Dosierung können somit sehr unterschiedliche Konzentrationen im Fließgleichgewicht und Wirkungen erzielt werden. Eine Grundregel des Arztes ist es daher, niemals schematisch, sondern individuell und streng nach Wirkung zu dosieren.

12. In einer Population unterscheiden sich die Individuen auch durch eine breite Verteilung ihrer Stoffwechselraten, das heißt auch der Invasionskonstanten ihrer körpereigenen Metabolite. Die individuelle Variabilität der 0k_1 und 1k_2 und ihrer Kombination resultiert in den breiten Verteilungen von Konzentrationen (Blutspiegel) im Fließgleichgewicht und der Toleranz der Regelbereiche in der Biologie.

Im Körper entstehen in der Regel im Fließgleichgewicht Metaboliten und Stoffwechselprodukte mit konstanter Geschwindigkeit (0. Ordnung), die nach 1. Ordnung eliminiert werden (CO_2 , H_2O , Harnstoff, Kreatinin, Bilirubin; endogene Clearance). Die Fähigkeit des Organismus nach Reaktionen 1. Ordnung, das heißt konzentrationsabhängig eliminieren und entgiften zu können, ist Grundvoraussetzung des Lebens eines Organismus als offenes System und des Aufrechterhaltens seines Stoffwechsels und seiner Organisation in einem Fließgleichgewicht (Homöostase).

5.3.3 Euglycemic insulin clamp test

Dieses Verfahren dient zur Bestimmung der Insulin-Clearance über die Glucosekonzentration im Blut im Fließgleichgewicht. Man bestimmt den Insulin-Dosisstrom (in vivo die Insulin-Freisetzungsrate), der zur Aufrechterhaltung einer bestimmten Glucosekonzentration (Euglycämie) notwendig ist. Dazu wird eine Insulin-Dauerinfusion mit einer Glucose-Dauerinfusion kombiniert. Die Glucose-Infusionsrate wird ihrerseits durch „on line“-Bestimmung der Glucosekonzentration (Glucose-Sensor) so geregelt, daß ein euglycämisches Fließgleichgewicht erreicht und aufrechterhalten wird. Die Clearancen können aus den Gleichgewichtskonzentrationen und den zugehörigen Infusionsraten bzw. aus den exponentiellen Übergängen bei Änderung der Fließgleichgewichte berechnet werden (vgl. 5.3.1 und 5.3.2).

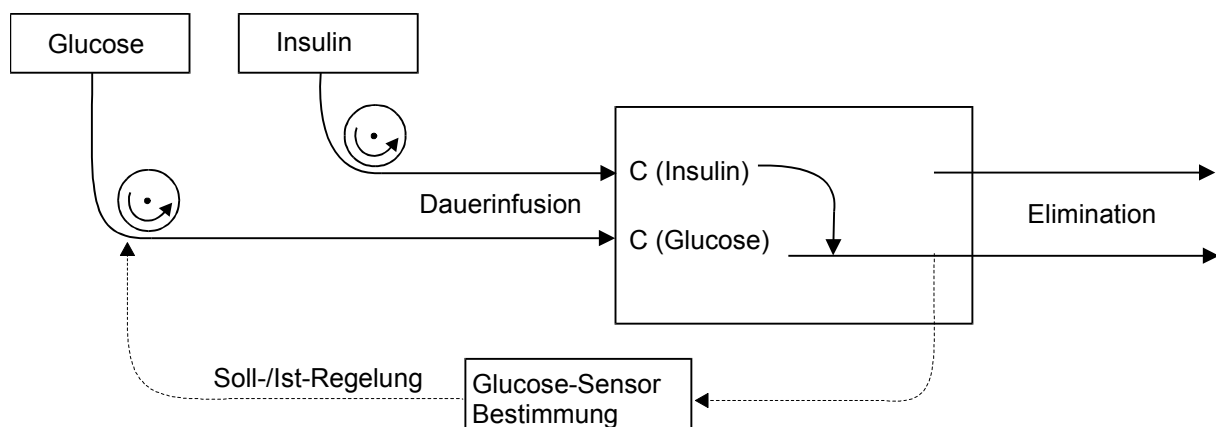


Abbildung 5-6: Schema der Infusion beim Euglycemic insulin clamp test (EICT)

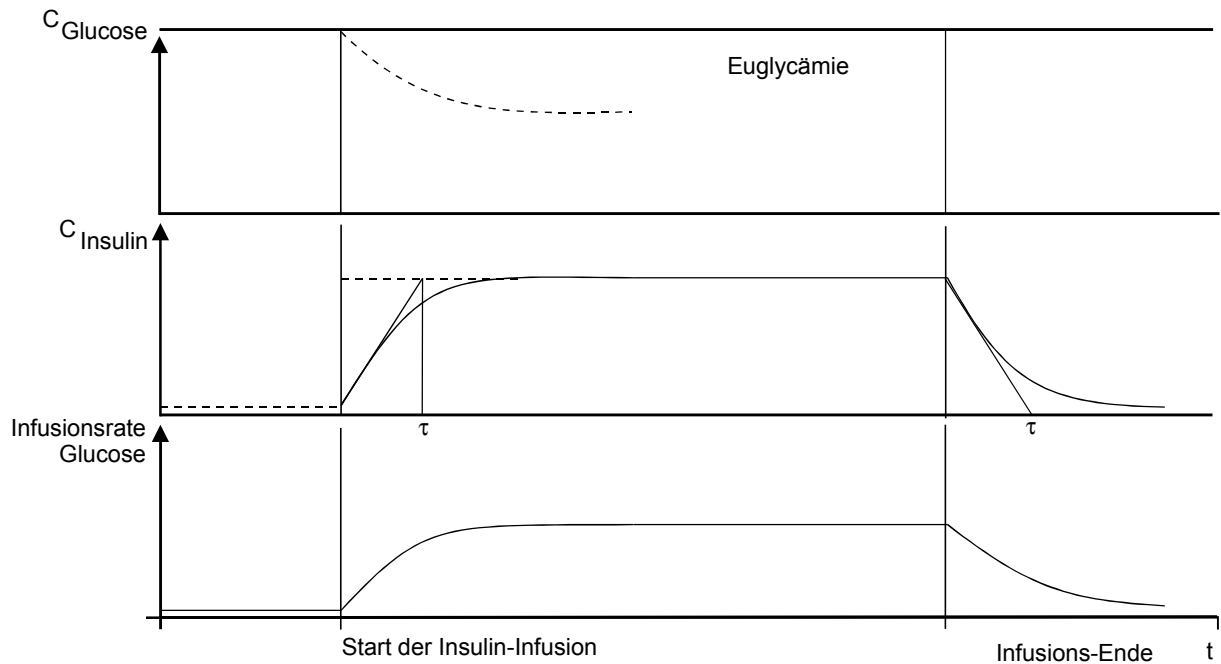


Abbildung 5-7: Konzentrationsverlauf und Glucose-Infusionsrate beim EICT

5.4 Pharmakokinetik des Ethanol

Ethanol ist die Droge mit der höchsten Dosierung auf der ganzen Welt. Der Stoffwechsel des Ethanol stellt praktisch unter allen Bedingungen eine toxische und pathologische Situation für den Körper dar. (Lit.: K. Kohlenberg-Müller; Diss. Giessen 1998: Zur Pharmakokinetik des Alkohols bei gesunden Frauen und Männern. ISBN 3-925834-33-8)

Ethanol wird im Körper in den hier relevanten Konzentrationen („Promille“) immer nur nach Reaktion 0. Ordnung, das heißt mit konstanter Rate entgiftet, da die Verstoffwechslung in der Leber durch das System Alkoholdehydrogenase (ADH) gesättigt ist.



Die mittlere Entgiftungsrate r des Ethanol beträgt beim Menschen unabhängig vom Geschlecht $r = 0,15$ Promille/Stunde. Dieser Wert liegt auch der Beurteilung der Trunkenheit im Verkehr und der forensischen Medizin zugrunde. Die Blutalkoholkonzentrationen werden üblicherweise in Promille [g/kg] angegeben. Es ist zu beachten, daß die Promille-Angabe dimensionslos ist. Ethanol hat das spezifische Gewicht $\rho = 0,791$ [kg/l]. Die Eliminationskonstante 0k_2 ist mit der korrekten Dimension [g/l h] oder [mol/l h] daraus umzurechnen ($M_G = 46$ g/mol). Der Verteilungskoeffizient für Ethanol beträgt $VK = 0,45$.

5.4.1 Folgereaktion 1. und 0. Ordnung

Ethanol wird nach einmaliger Aufnahme per os als alkoholisches Getränk aus dem Darm nach einer Reaktion 1. Ordnung resorbiert, gelangt damit in die Blutbahn und verteilt sich im Gewebe in dem ihm zukommenden Verteilungsvolumen, aus dem er durch Verstoffwechsell nach 0. Ordnung eliminiert wird.

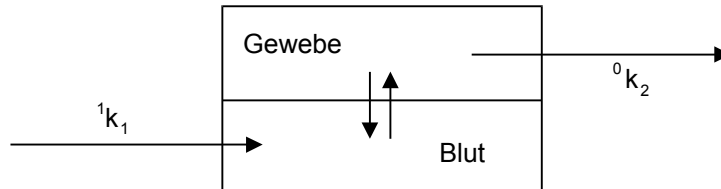


Abbildung 5-8: Folgereaktionen 1. und 0. Ordnung

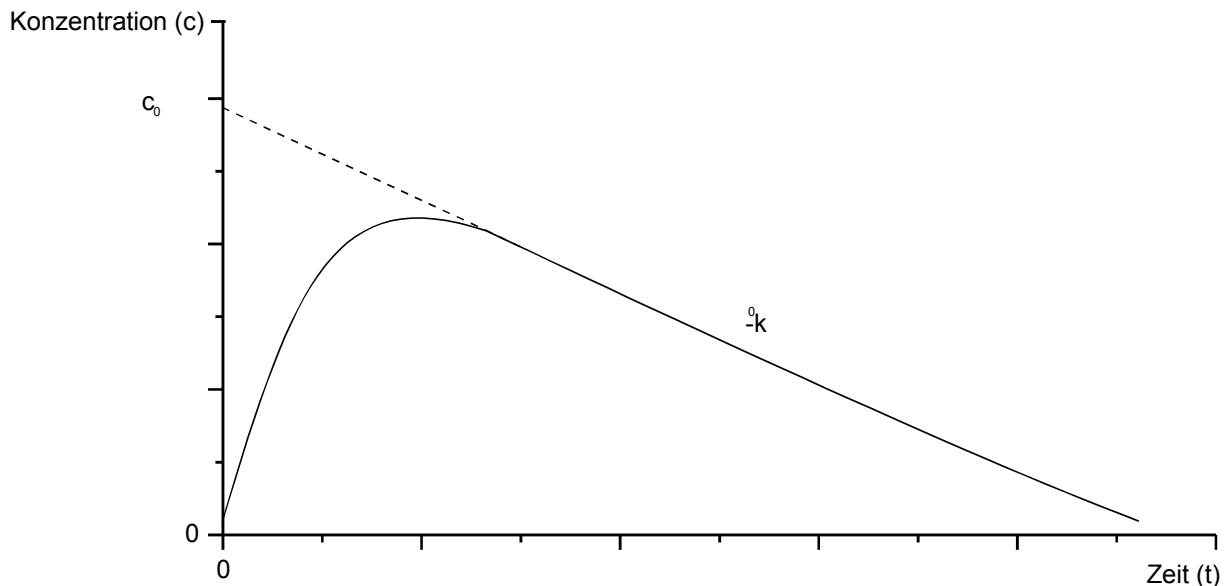


Abbildung 5-9: Lineare Elimination von Ethanol, „Promille“ $c(t)$

Wegen der linearen Elimination läßt sich aus einer Blutprobe und der bekannten Eliminationskonstante die Ethanol-Konzentration im Blut zu einem beliebigen Zeitpunkt berechnen. Insbesondere ergibt die Extrapolation auf den Zeitpunkt t_0 der Alkoholaufnahme die fiktive Anfangskonzentration c_0 , die mit dem bekannten Verteilungskoeffizienten VK wiederum die Berechnung der aufgenommenen Dosis Ethanol gestattet.

Die Oxidation des Ethanol zum Azetaldehyd durch die ADH stellt einerseits den Engpaß dar, der die lineare Elimination verursacht, andererseits ist der dabei in der Leber entstehende Azetaldehyd aber auch ein äußerst toxisches Zwischenprodukt. Alkoholabusus führt langfristig zu einer chronischen Vergiftung und zum Verlust der Funktion der Leber (Leberzirrhose).

Ernährungsphysiologisch ist Ethanol als eine hochreduzierte Verbindung ein hochkalorisches Nahrungsmittel. Auf gleiches Gewicht bezogen hat Ethanol etwa denselben Brennwert wie reines Fett! In der Leber wirkt Ethanol kompetitiv zum Fettstoffwechsel und führt daher langfristig auch zur Fettleber.

Ethanol ist ein lipophiles Lösungsmittel, es verteilt sich daher besonders in der Lipidphase des Körpers, pharmakologisch resultiert daraus seine Wirkung auf Gehirn und Nervensystem und die Depotwirkung im Fettgewebe. Die Plazenta ist völlig durchgängig für Ethanol!

5.4.2 Toxikologische Konsequenzen

Aus dem Unterschied zwischen einer Elimination 0. Ordnung (bei Sättigung) und einer Elimination 1. Ordnung (normale Clearance) bei kontinuierlicher Invasion 0. Ordnung ergeben sich gravierende pharmakokinetische und toxikologische Konsequenzen. Sie werden als Beispiel am Vergleich des Verlaufs der Blutspiegel bei wiederholter, quasi kontinuierlicher Aufnahme per os von Glucose und Ethanol demonstriert (Abbildung 5-10, Abbildung 5-11).

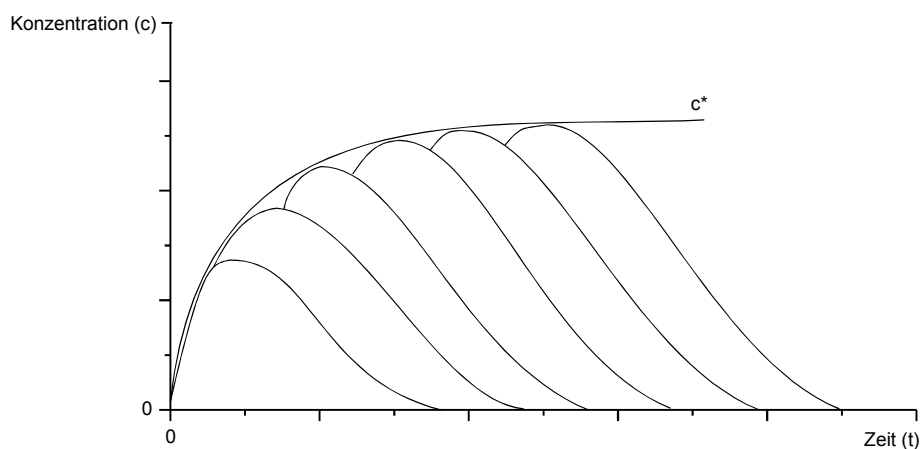


Abbildung 5-10: Summierung von Bateman-Funktionen mit Übergang in ein Fließgleichgewicht

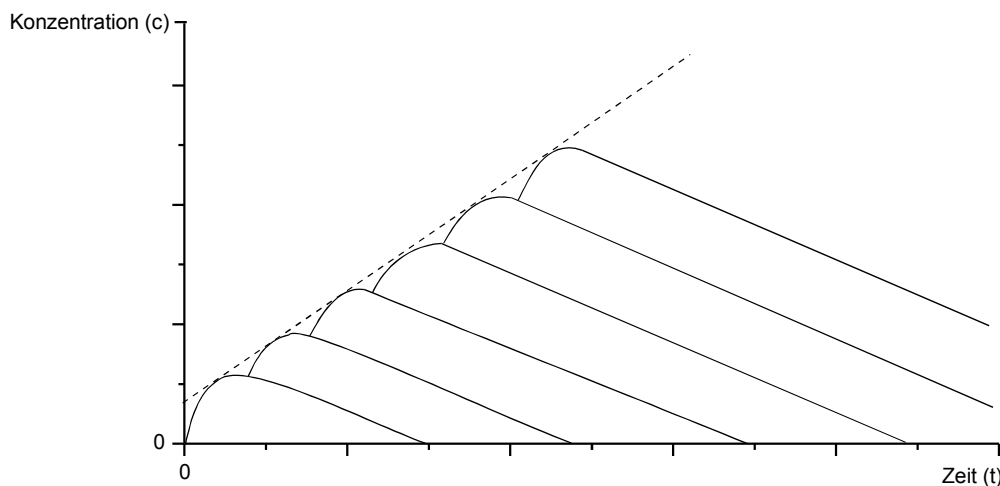


Abbildung 5-11: $c(\text{Ethanol})$ vs t , unbegrenztes lineares Anwachsen der Konzentration bei gleichbleibender Eliminationsgeschwindigkeit bis in beliebige toxische Bereiche, "lineares Besäufnis"

Eine ähnliche pharmakokinetische Situation wie hier beim Ethanol liegt in der Medizin immer dann vor, wenn die physiologische Leistungsfähigkeit eines Organs durch eine Erkrankung oder im Alter eingeschränkt wird oder verloren geht. Der Stoffwechsel liefert weiterhin mit konstanter Rate Metaboliten oder Stoffwechselendprodukte, die dann aber nicht mehr bedarfsgerecht nach 1. Ordnung (Clearance), sondern nur noch beschränkt nach 0. Ordnung eliminiert werden können. Die Konzentrationen der körpereigenen, toxischen Metabolite steigen linear an.

Beispiele:

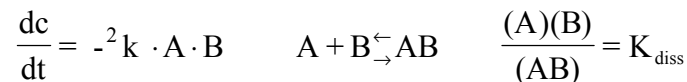
Abatmen von Kohlendioxid	→	Lunge	→	Ersticken
Ausscheidung von Harnstoff im Urin	→	Niere	→	Urämie
Ausscheidung von Kreatinin im Urin	→	Niere	→	Urämie
Ausscheidung von Bilirubin in der Galle	→	Leber	→	Gelbsucht, (Kern-)Ikterus

6 Reaktionen 2. Ordnung

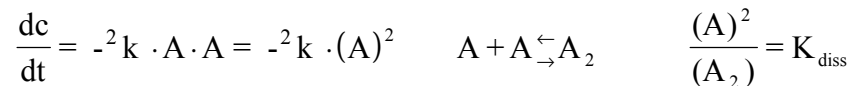
6.1 Reaktionen mit Wechselwirkung zweier variabler Komponenten

Bei Reaktionen 2. Ordnung hängt die Geschwindigkeit dc/dt der Umsetzung oder Verteilung nicht mehr nur von einer Komponente, sondern von zwei Komponenten A und B und ihrer Wechselwirkung ab. In der chemischen Reaktionskinetik sind dies bimolekulare Reaktionen zwischen zwei verschiedenen Stoffen oder Dimerisierungen einer Verbindung.

a) bimolekulare Reaktion:

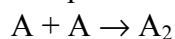


b) Dimerisierung, die Geschwindigkeit ist dem Quadrat der Konzentration proportional:



Die Konstante 2k einer Reaktion 2. Ordnung hat die Dimension [$c^{-1} t^{-1}$].

Beispiele für konzentrationsabhängige, reine Dimerisierungsgleichgewichte der Art



sind die Dimerisierung von Albumin oder die Oligomerisierung von Proteinen (tetrameres Hämoglobin). Die Dimerisierung von Farbstoffmolekülen wie Acridinorange macht sich durch das Phänomen der Metachromasie bemerkbar. Metachromasie ist die Farbänderung einer Lösung in Abhängigkeit von der Konzentration, hier der Komponenten Monomer A (grün) und Dimer A_2 (rot).

In der Pharmakokinetik ist eine isolierte Reaktion 2. Ordnung als Elimination selten nachzuweisen. Als Beispiel wird von F. Dost der Verlauf der Inaktivierung eines Antikörpers im Serum nach aktiver Immunisierung angeführt.

Der Konzentrationsverlauf $c(t)$ ist

$$c = \frac{c_0}{1 + c_0 \cdot ^2k \cdot t} = \frac{1}{^2k \cdot t + 1/c_0}$$

$$t = \frac{1}{^2kc - t'}$$

$$t' = \frac{1}{^2kc_0}$$

$$t + t' = \frac{1}{^2kc}$$

$$\lg(t + t') = -\lg^2k - \lg c$$

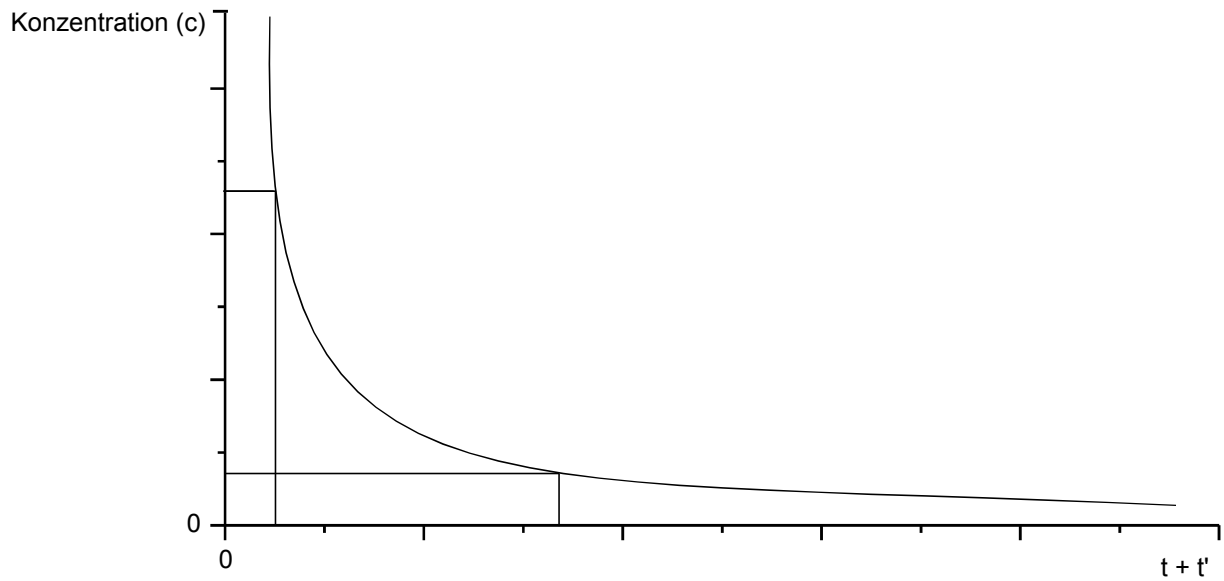


Abbildung 6-1: Hyperbolische Elimination 2. Ordnung, c vs $(t + t')$

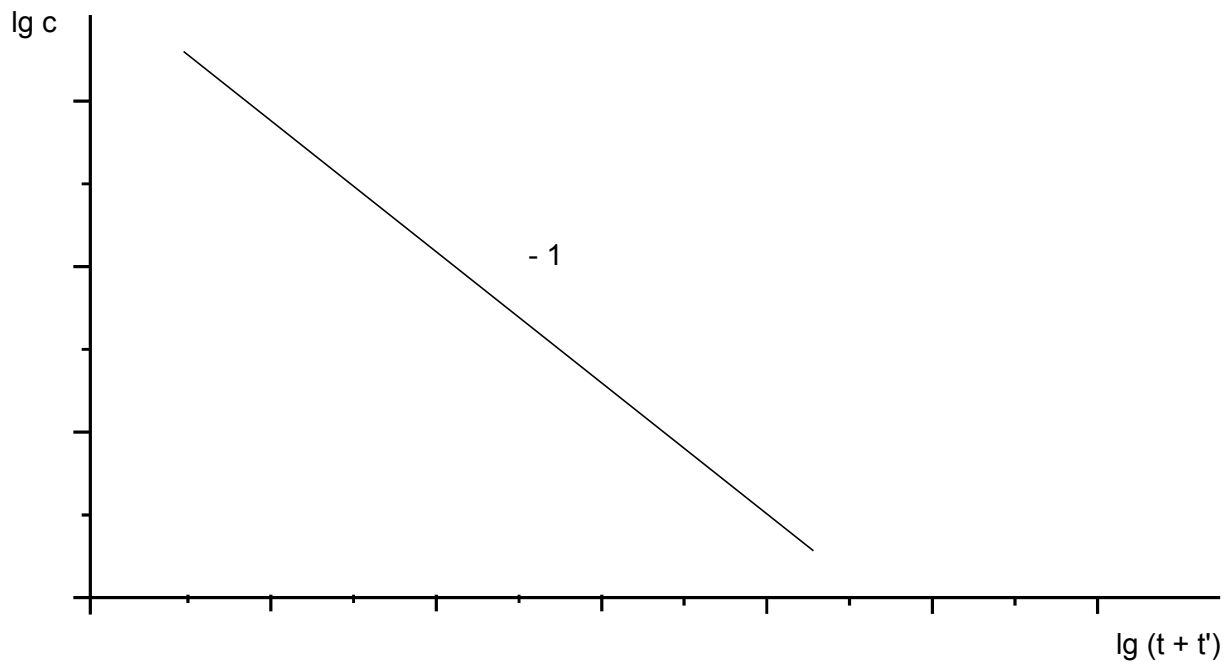


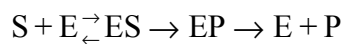
Abbildung 6-2: Linearisierende Transformation einer hyperbolischen Elimination, $\lg c$ vs $\lg(t + t')$

Bei einer Reaktion 2. Ordnung (Elimination) liegt ein hyperbelförmiger Zeitverlauf der Konzentration vor. Bei der Auswertung experimenteller Daten kann man die Zeitachse um das additive Glied t' verschieben, damit die Ordinaten die Asymptoten der Hyperbel werden (Abbildung 6-1). Bei doppelt-logarithmischer Auftragung $\lg c$ vs $\lg(t + t')$, sog. Log-log-plot, (Abbildung 6-2) erhält man eine Linearisierung der Daten, die Regressionsgerade hat die Steigung -1 (vgl. auch 8.10).

6.2 Enzymkinetik, Michaelis-Menten-Kinetik

Die Enzymkinetik ist eine bimolekulare Reaktion (2. Ordnung) zwischen dem Enzym E (= c_2) und seinem Substrat S (= c_1) mit der katalytischen Konstanten k_{cat} , erweitert um die Bedingung einer Sättigung der Umsatzgeschwindigkeit durch eine Sättigungskonstante K_M . Diese Michaeliskonstante K_M hat die Dimension einer Konzentration und ist ein Maß für die Substratkonzentration, bei der Halbsättigung des Enzym-Substratkomplexes vorliegt. Die katalytische Konstante oder Wechselzahl hat die Dimension $c_2^{-1}t^{-1}$ und ist ein Maß für die spezifische Umsatzrate $dS/dt/E$.

$$\frac{dc_1}{dt} = \frac{kc_2c_1}{K + c_1}$$



$$\frac{-dS}{dt} = \frac{k_{\text{cat}}E \cdot S}{K_M + S} = + \frac{dP}{dt}$$

Für die Umsatzgeschwindigkeit $dS/dt = v(t)$ sind folgende Fälle zu unterscheiden:

1. S = konstant:
$$v = \frac{-dS}{dt} = k \cdot E$$

Bei konstanten Substratkonzentrationen ist die Substratumsatzrate proportional der Enzymkonzentration; Reaktion 1. Ordnung hinsichtlich E (siehe Abbildung 6-3).

2. E = konstant, $S \ll K_M$:
$$v = \frac{-dS}{dt} = \frac{k_{\text{cat}} \cdot E}{K_M} \cdot S^1$$

Bei konstantem Enzym und bei niedrigen Substratkonzentrationen ist die Substratumsatzrate proportional der Substratkonzentration; Reaktion 1. Ordnung hinsichtlich S (siehe Abbildung 6-4).

3. E = konstant, $S \gg K_M$:
$$\frac{-dS}{dt} = \frac{k_{\text{cat}} \cdot E}{K_M} \cdot S^0$$

Bei hohen Substratkonzentrationen ist die Substratumsatzrate unabhängig von der Substratkonzentration; Reaktion 0. Ordnung hinsichtlich S und Sättigung mit maximaler Geschwindigkeit V_{max} (siehe Abbildung 6-4).

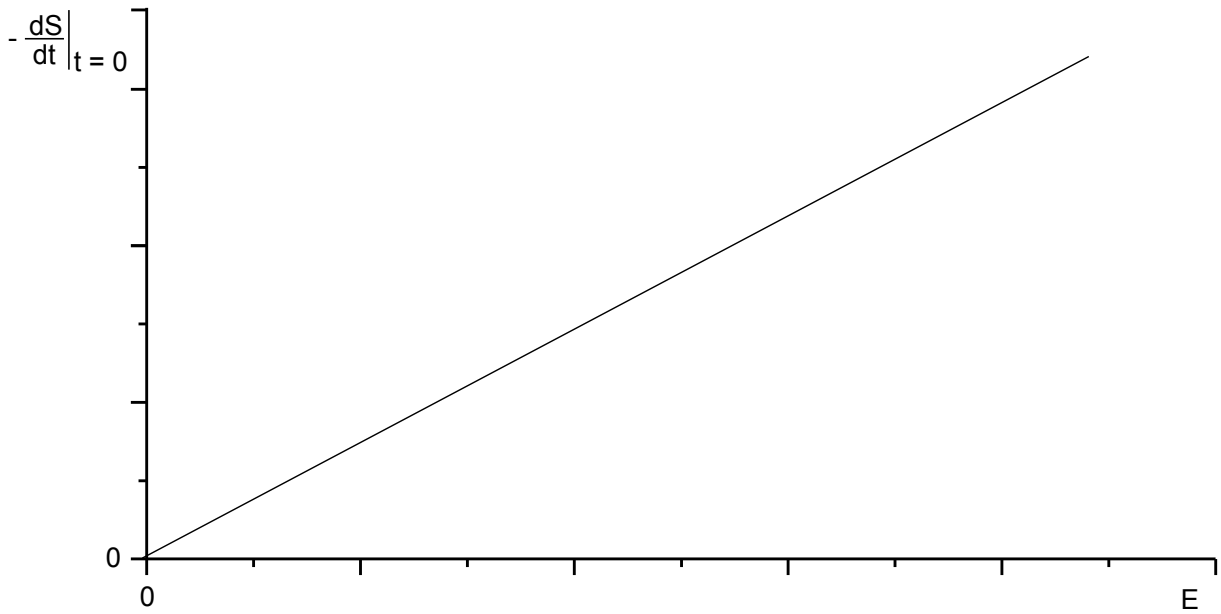


Abbildung 6-3: Umsatzrate dS/dt als Funktion der Enzymkonzentration E

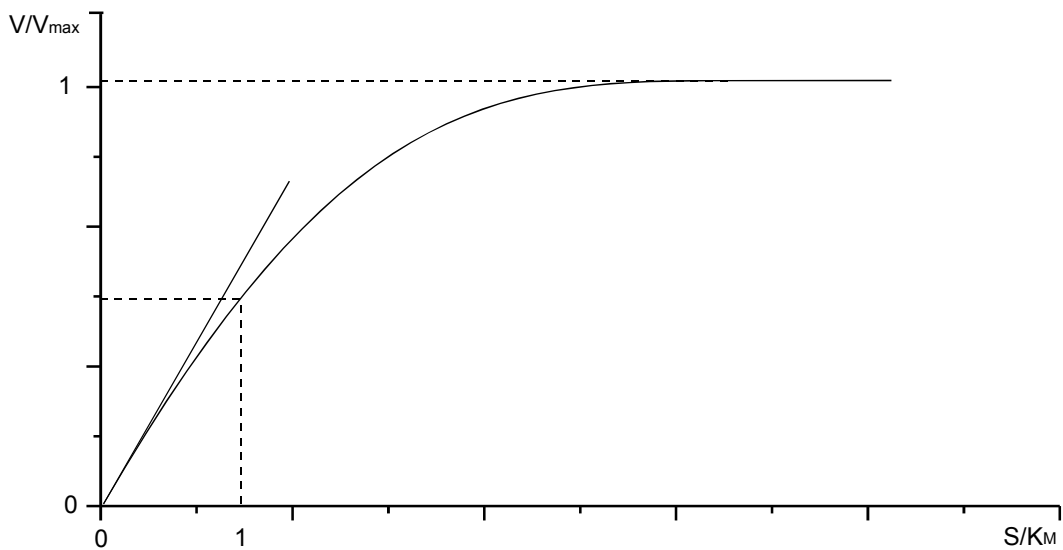
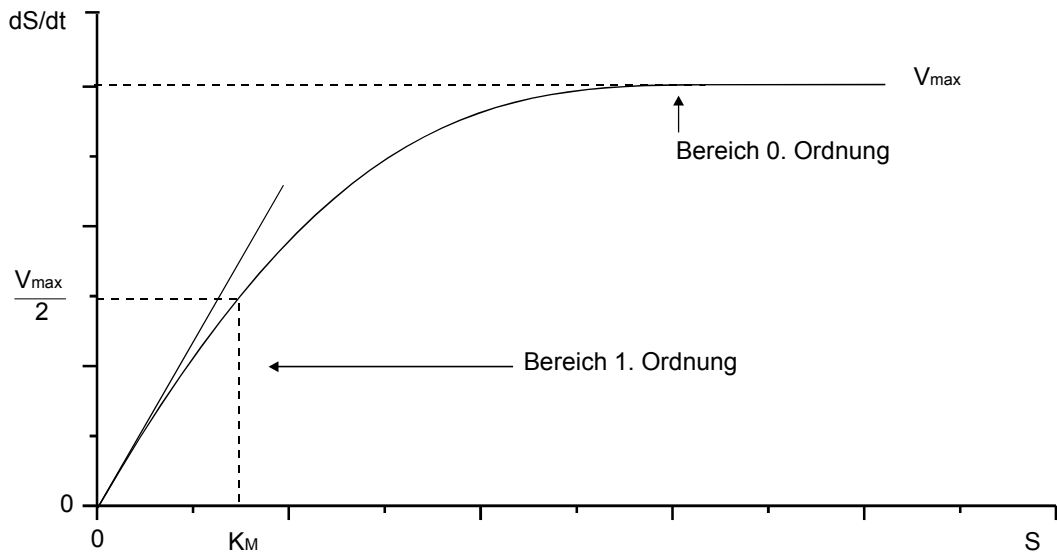


Abbildung 6-4: a) Michaelis-Menten-Kinetik, dS/dt vs S ; b) mit normierten Achsen V/V_{max} vs S/K_M

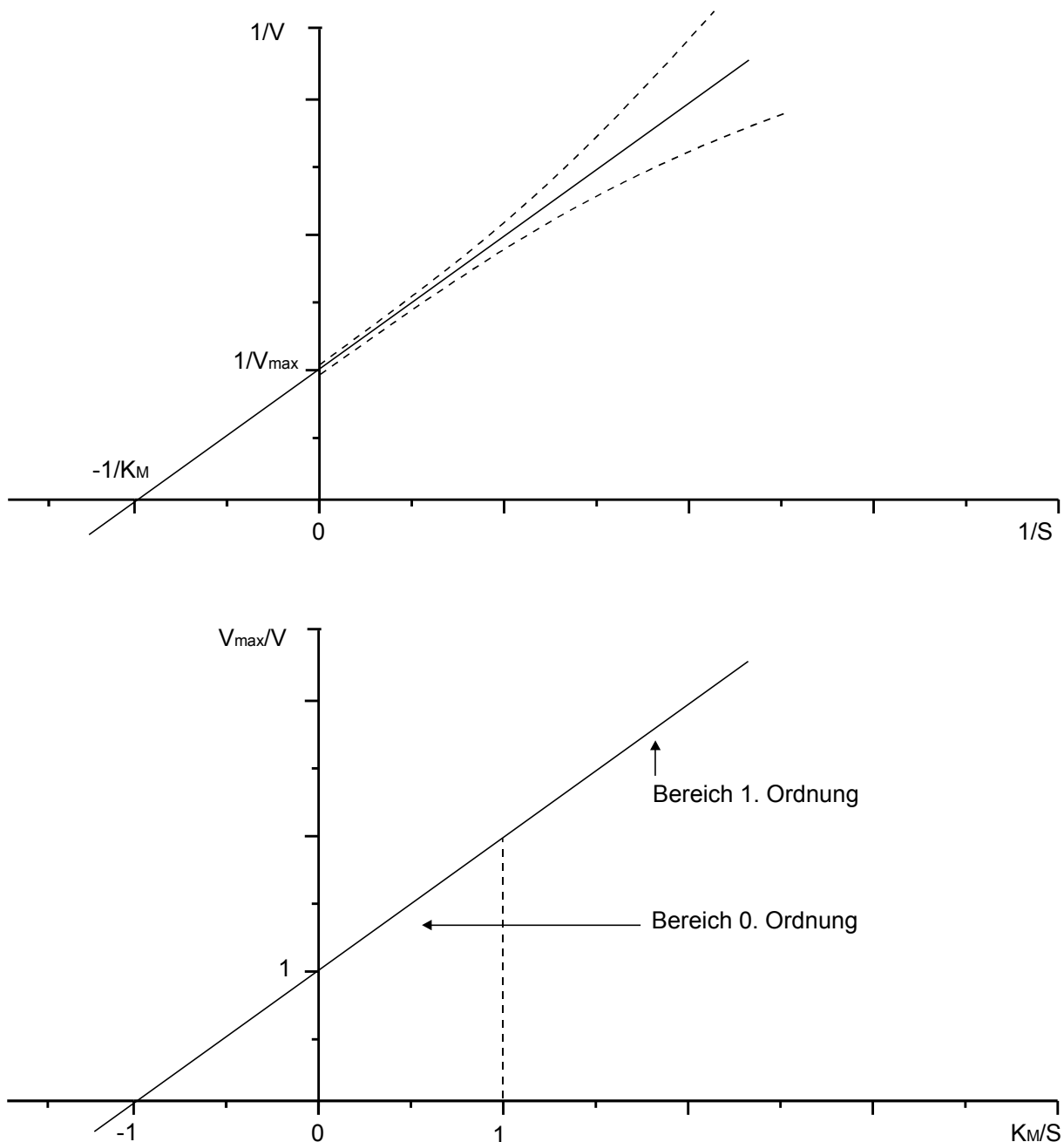


Abbildung 6-5: Linearisierende Transformation der Enzymkinetik: Lineweaver-Burk-Darstellung, a) $1/V$ vs $1/S$, mit Fehlertunnel; b) mit normierten Achsen V_{\max}/V vs K_M/S

Die Michaelis-Menten-Darstellung und Lineweaver-Burk-Darstellung der Umsetzung $v(t) = dS/dt$ vs S zeigen zwei Bereiche: Substratumsatz nach 1. Ordnung bei niedrigen Substratkonzentrationen und Substratumsatz nach 0. Ordnung bei hohen Substratkonzentrationen (Substratsättigung).

Pharmakokinetische Konsequenzen:

1. In den Zellen und im Körper insgesamt als einem offenen System sind die Konzentrationen der Substrate und Metabolite stets niedrig im Vergleich zu den Michaelis-Konstanten der beteiligten Enzyme und Enzymketten. Die Enzymsysteme des Körpers werden daher in der Regel nur im Bereich der 1. Ordnung beansprucht. Die Umsatzraten sind stets der Substratkonzentration proportional und nicht gesättigt.

2. Die Sättigung der Kapazität eines enzymatischen Systems durch zu hohe Substratkonzentration (Ethanol) oder durch einen Enzymdefekt bedeutet den Verlust der Regulationfähigkeit des Körpers durch Elimination nach 1. Ordnung. Bei kontinuierlicher Produktion eines Metaboliten nach 0. Ordnung wird die so gesättigte Entgiftung zu einem Engpaß mit pathologischer Akkumulation des Substrats. Der Begriff der Clearance wird obsolet.

Beispiele:

Hereditäre Enzymdefekte werden post natum letal, da dann die Elimination der Metabolite nicht mehr plazentar vom Mutterorganismus gewährleistet ist.

Urämie als Folge eines Nierenversagens: Rückstau von Harnstoff und Creatinin

Ikterus (Gelbsucht) als Folge eines Leberschadens (Zirrhose, Hepatitis): Rückstau von Bilirubin

Ethanol-Entgiftung (s. o. 5.4)

3. Die Beobachtung einer Elimination 1. Ordnung hat nicht notwendigerweise nur einen diffusiven Prozeß als Ursache, sondern schließt eine enzymatische Umsetzung nicht aus (Beispiel: Glucose-Assimilation).

4. Die Konzentrationen diagnostischer Substrate, Metabolite und Enzyme, aber auch von Zellen im Blut, sind Resultierende aus kontinuierlicher Invasion und Elimination in einem Fließgleichgewicht (s. o. 5.3). Aus der individuellen Variabilität der Konstanten in einer Population erklären sich die breiten biologischen Verteilungen dieser Größen sowohl für normale als auch pathologische Bereiche (s. u. log-Normalverteilung, 7.3.1).

6.3 Folgereaktionen 1. und 2. Ordnung

Bei Folgereaktionen 1. und 2. Ordnung resultiert der Verlauf der Konzentration $c(t)$ in einem Kompartiment aus den simultanen Prozessen von Invasion nach 1. Ordnung und Elimination nach 2. Ordnung durch Wechselwirkung der Komponenten. Grundsätzlich kann sich ein Fließgleichgewicht immer dann einstellen, wenn die Eliminationsreaktion von höherer Ordnung ist als die Invasion (vgl. 5.3)

6.4 Logistisches Wachstum (Verhulst), logistische Verteilung

Der Inhalt c (Population von Individuen, Zellen) eines Systems (Areal, Volumen) wächst nach 1. Ordnung entsprechend einer exponentiellen Wachstumsfunktion (unbegrenzt „Malthus-Wachstum“) mit positivem Wert der Wachstumskonstanten $+^1k_1$ (Vermehrung, Zellteilung) und wird gleichzeitig nach 2. Ordnung durch negative Wechselwirkung der Individuen (Kompetition, Tod) mit der Wechselwirkungskonstanten $-^2k_2$ geleert.

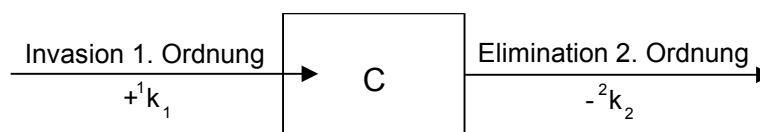


Abbildung 6-6: Logistisches Wachstum

Änderung = Zuwachs - Verlust

$$\frac{dc}{dt} = +^1k_1c - ^2k_2c^2 \quad | : ^2k_2$$

$$\frac{dc/dt}{^2k_2} = \frac{^1k_1}{^2k_2} \cdot c - c^2 = c^*c - c^2 = (c^* - c)c$$

Lösung der Differentialgleichung ergibt:

$$c(t) = \frac{c(0) \cdot c^*}{c(0) + (c^* - c(0)) \cdot e^{-kt}}$$

$$c(t) = \frac{c^*}{1 + e^{(P_1 - P_2)t}} = \frac{c^*}{1 + e^{-P_2(-P_1/P_2 + t)}} \quad \text{mit } P_1 = \ln\left(\frac{c^*}{c(0)}\right) - 1 \text{ und } P_2 = k$$

$$\frac{c}{c^*} = \frac{1}{1 + e^{-k(t-\tau)}}$$

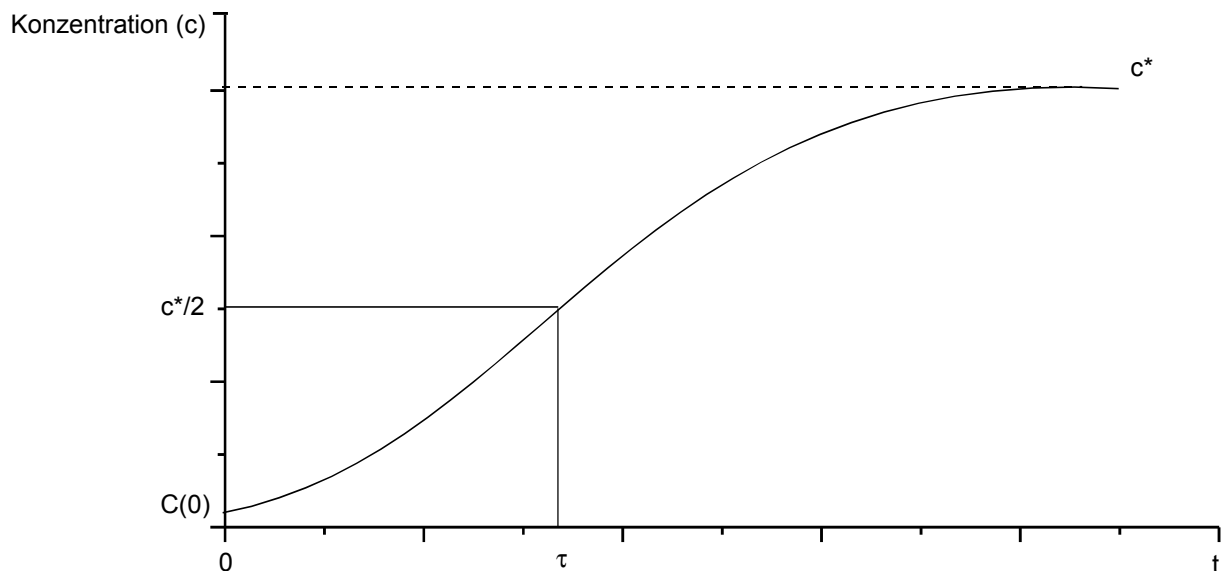


Abbildung 6-7: Logistisches Wachstum, c vs t

Die Parameter der logistischen Wachstumsfunktion bedeuten:

$c^* = ^1k/^2k$ Kapazität des Systems, asymptotischer Endwert im Fließgleichgewicht

c/c^* Reifegrad des relativen Wachstums

c^*/c Vermehrungsfaktor zum Zeitpunkt t

$\tau = P_1/P_2$ Lageparameter des Wendepunktes auf der Zeitachse, Halbwertszeit mit $c(\tau) = c^*/2$

$k = P_2$ Steigungsmaß, Streuungsmaß der Verteilung

Eigenschaften der logistischen Wachstumsfunktion:

Die Funktion verläuft symmetrisch sigmoid um den Wendepunkt bei $t = \tau$ mit $c(\tau) = c^*/2$.

Die Funktion wächst asymptotisch auf den Wert c^* im Fließgleichgewicht.

Setzt man $\tau = 0$, so verschiebt man die Abszisse an die Position des Wendepunktes, entsprechend kann man auch den Ursprung der Ordinate um $c^*/2$ verschieben (s. u. logit-

Transformation) und verlegt damit den Koordinatenursprung in den Wendepunkt (siehe Abbildung 6-9).

Die Wachstumsrate $dc/dt = (c^*-c)c$ ist proportional dem Produkt aus der erreichten Konzentration c und der verbliebenen Konzentrationsdifferenz (c^*-c) zum Fließgleichgewicht (Abbildung 6-8). Als Ableitung der logistischen Funktion stellt die Verteilung der Wachstumsrate dc/dt über der Zeit t eine symmetrische Glockenkurve dar. Sie ist in der Glockenform der Gauß- oder Normalverteilung sehr ähnlich. (Entsprechungen und Unterschiede zur Normalverteilung, s. u. 7.1).

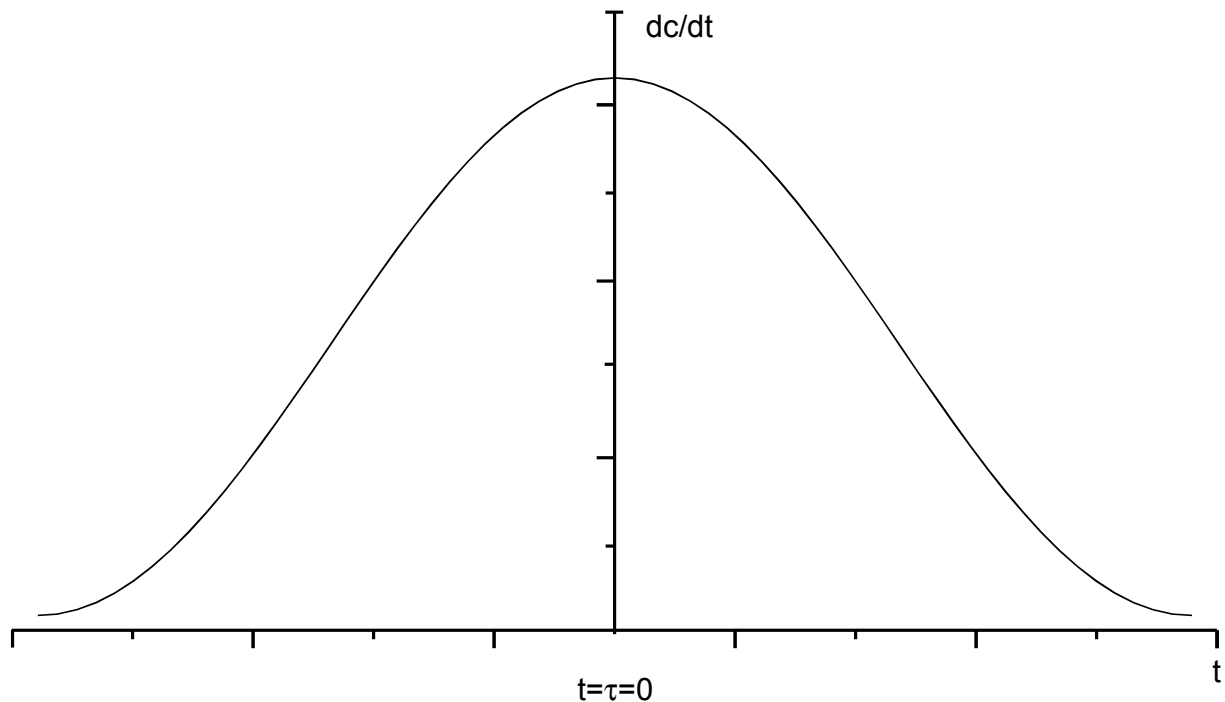


Abbildung 6-8: Wachstumsrate der logistischen Funktion dc/dt vs t , Glockenkurve

Ein stabiles Fließgleichgewicht kann sich bei der logistischen Funktion einstellen, da die Ordnung der Elimination höher ist als die der Invasion (vgl. 5.3 und 6.3).

Die logistische Funktion wächst zunächst bei kleinen Zeiten $t \ll \tau$ wie die unbegrenzte exponentielle Funktion (Malthus-Wachstum, Bevölkerungsexplosion). Mit zunehmender Zeit t verstärkt sich der hemmende Einfluß des Wechselwirkungsgliedes c^2 , der Abstand $(c^* - c)$ zum Endwert wird immer geringer, sein Zahlenwert und damit die Wachstumsgeschwindigkeit gehen wieder gegen Null.

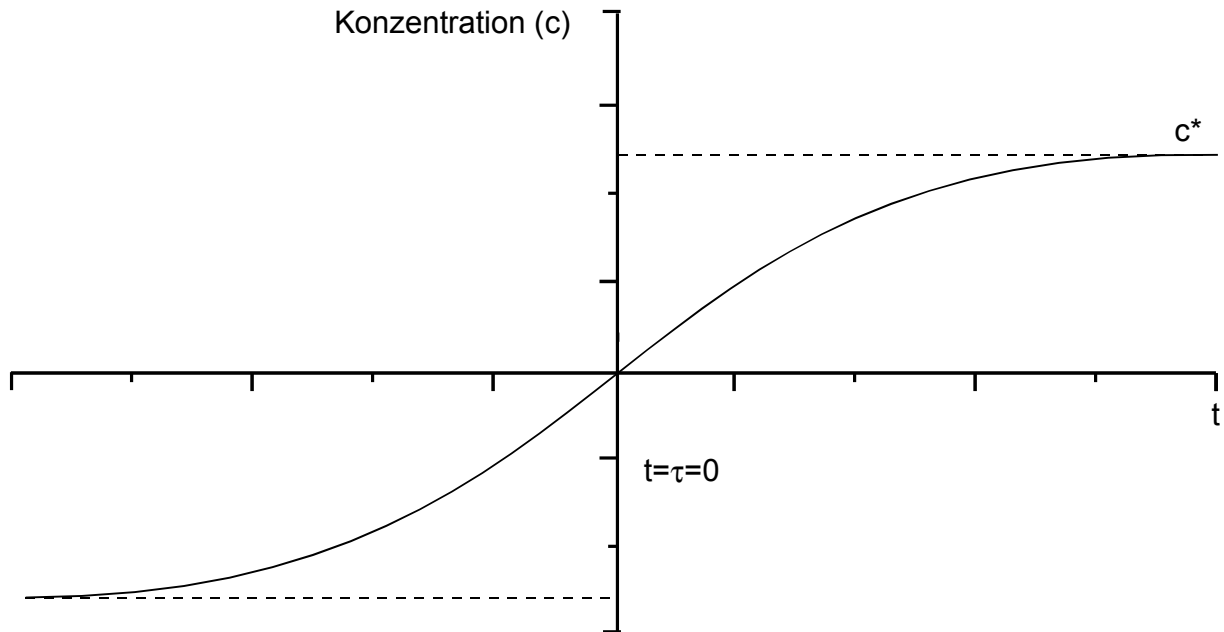


Abbildung 6-9: Logistische Funktion, transformierte Achsen $t=0$, $c(0)=0$

Die relative oder spezifische Wachstumsrate ist gegeben durch die logarithmische Ableitung der Funktion

$$\frac{dc}{dt} \cdot \frac{1}{c} = \frac{d \log c}{dt}$$

6.5 Die Logit-Transformation

Die logit-Transformation der logistischen Funktion dient zur graphischen Linearisierung experimenteller Daten als Prüfverfahren und zur Abschätzung der Parameter der Funktion.

$$\frac{c}{c^*} = \frac{1}{1 + e^{-k(t-\tau)}}$$

$$\frac{c^*}{c} = 1 + e^{-k(t-\tau)}$$

$$\frac{c^* - c}{c} = e^{-k(t-\tau)}$$

$$\ln \frac{c^* - c}{c} = -k(t - \tau)$$

$$\text{logit } c = \ln \frac{c^* - c}{c} = -kt + k\tau$$

Logit c ist definiert als der Logarithmus des Verhältnisses von $(c^* - c)$ zu c , also für einen bestimmten Zeitpunkt t des Verhältnisses der noch bis zur Kapazität c^* des Systems verbleibenden oder verfügbaren Konzentrationsdifferenz $(c^* - c)$ zu der bereits erreichten Konzentration c (vgl. dagegen oben: Die Wachstumsrate dc/dt ist das Produkt dieser Größen).

Die Logit-Darstellung der logistischen Funktion in einem Diagramm $\text{logit } c$ vs t als eine Gerade liefert bei plausibler Schätzung der Kapazität c^* die Parameter $-k$ als Steigungsmaß und die Halbwertszeit τ der Funktion (Abbildung 6-10).

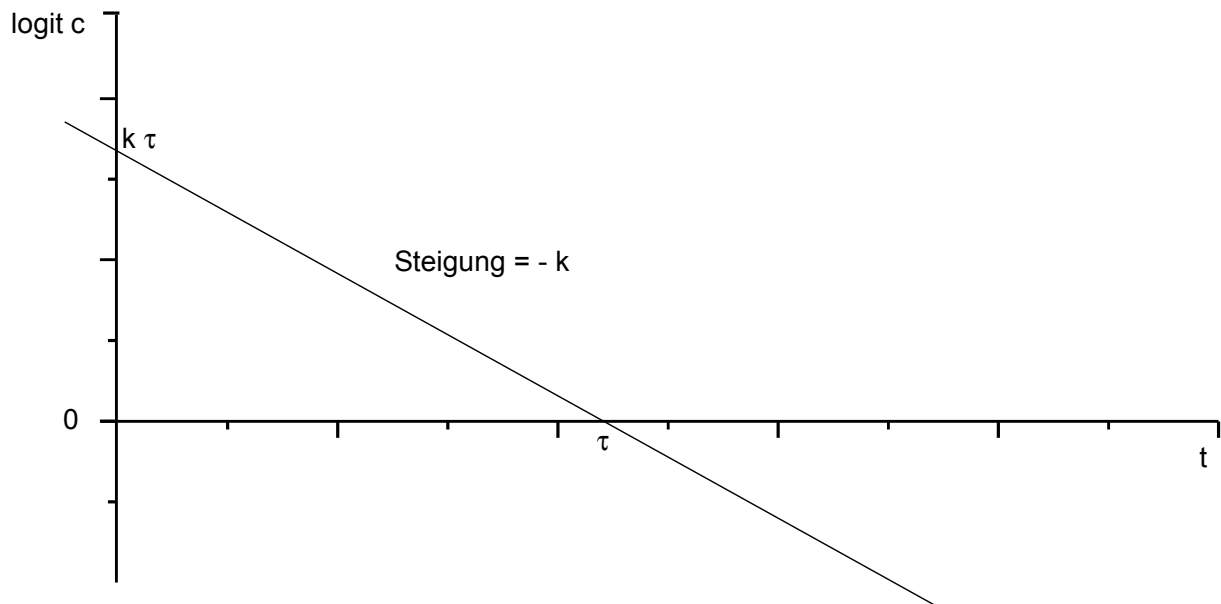


Abbildung 6-10: Logit-Transformation der logistischen Funktion, $\text{logit } c$ vs t

6.6 Die Bedeutung der logistischen Funktion, Anwendungsbeispiele

Die logistische Funktion stellt ein einfaches und bedeutendes Grundmodell zur Beschreibung der Wachstumskinetik von Populationen (Bakterien, Zellen, Tiere, Pflanzen, Menschen) in der Biologie, den Sozial- und Wirtschaftswissenschaften dar. Der Name geht auf griechisch $\lambdaογζεσθαι$, rechnen, zurück. Er steht nicht in einem unmittelbaren Zusammenhang mit dem Begriff Logistik.

Die Funktion beschreibt ein durch die Kapazität c^* eines Systems begrenztes Wachstum sich vermehrender Individuen und ist insofern ein realistischerer Ansatz als das unbegrenzte, exponentielle Malthus-Wachstum (s.o. 4.2), das nur anwendbar ist, solange sich das System noch weit unterhalb der Sättigung befindet.

6.6.1 Vermehrung von Zellen

Die Vermehrung von Bakterien, Zellen in Kultur oder Parasiten in einem Wirtsorganismus kann gut durch eine logistische Wachstumsfunktion beschrieben werden. In der Bakterien- und Zellkultur ist es üblich, den Logarithmus der Zellzahl N über der Zeit aufzutragen. Man nennt dann bei einer Kultur die Zeit von der Beimpfung bis zum Beginn der ersten Zellteilungen die sog. „lag-phase“, danach die Phase exponentieller Vermehrung „log-phase“. Das Ende des Wachstums ergibt sich aus der Erschöpfung des Nährmediums (Kapazität), die eine neue Überimpfung (Passagieren) notwendig macht

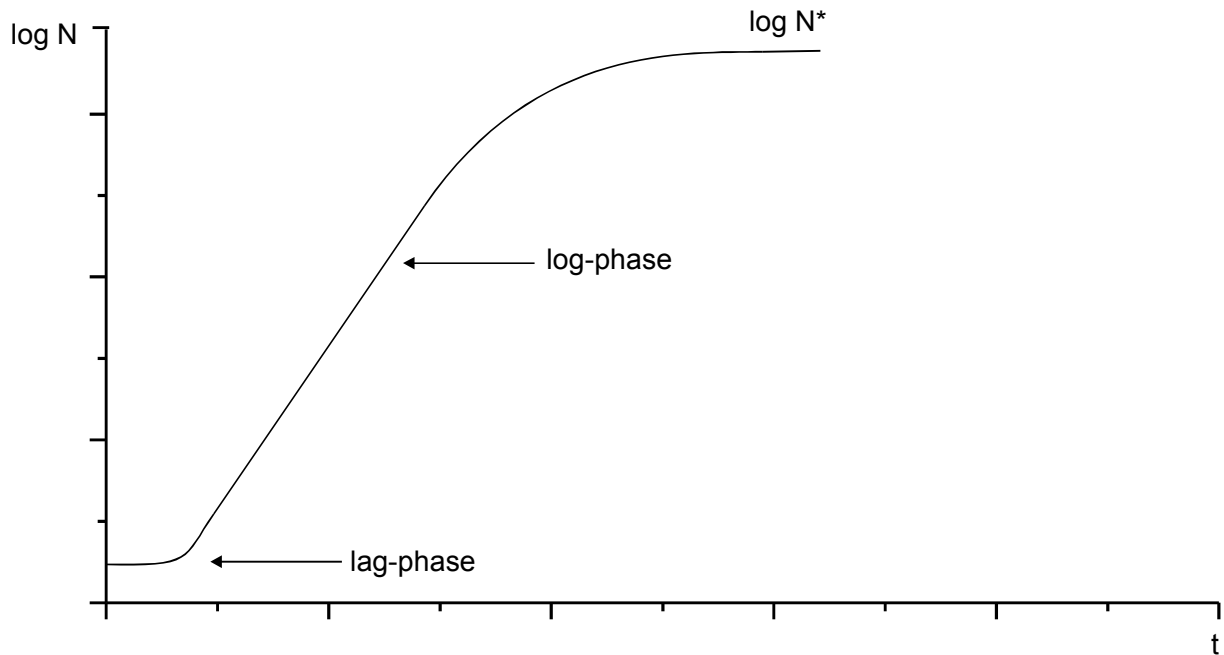


Abbildung 6-11: Wachstum einer Zellpopulation, $\log N$ vs t

6.6.2 Bevölkerungswachstum

In erster Näherung und unter sehr vereinfachten Voraussetzungen kann man die logistische Funktion auf das Bevölkerungswachstum der Menschen in verschiedenen Gebieten und auf der Welt insgesamt anwenden. Während man für viele Entwicklungsländer noch von einem exponentiellen Malthus-Wachstum der Bevölkerung ausgehen kann, sind die Bevölkerungszahlen der entwickelten Staaten längst auf einem Fließgleichgewicht (Kapazitäten c^* der Areale) angelangt. Fließgleichgewichte und Kapazitäten sind nicht statisch, sondern können durch Änderung der Voraussetzungen (Parameter wie Migration, Wirtschaftsentwicklung, Geburtenplanung,...) z. B. logistisch auf neue, höhere oder niedrigere Werte übergehen (Abbildung 6-12).

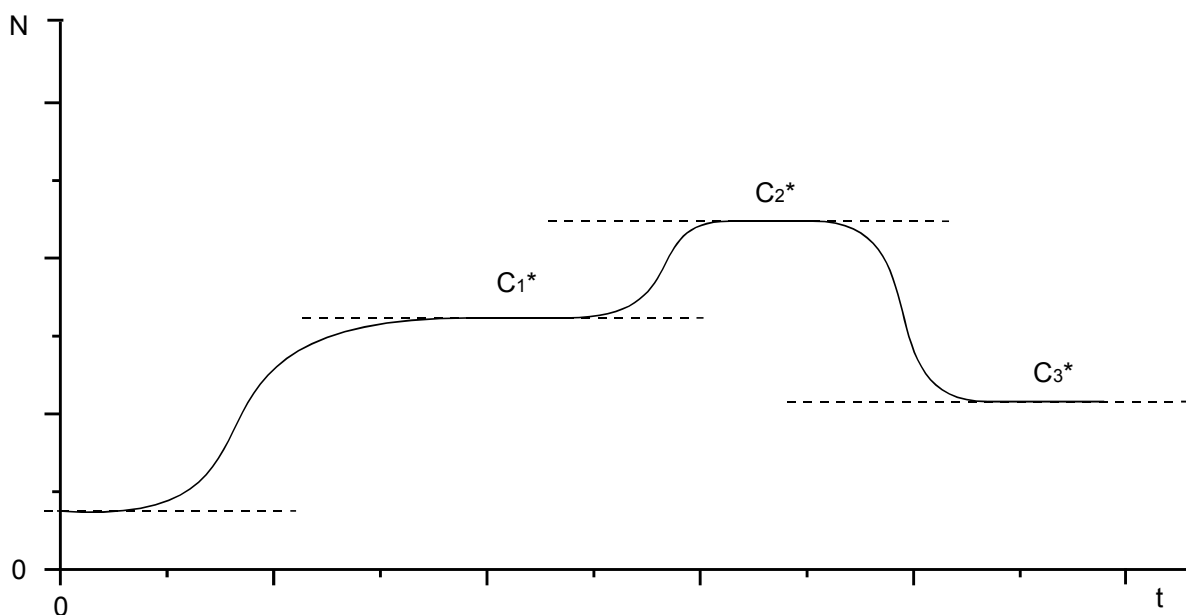


Abbildung 6-12: Verschiebung von Fließgleichgewichten c^* durch Änderung der Parameter logistischen Wachstums

Das Wachstum der Weltbevölkerung befindet sich derzeit (Jahr 2000) mit etwa $6 \cdot 10^9$ Menschen/Erde in dem Bereich eines Wendepunktes. Man kann die menschliche Entwicklung als eine Epidemie der Erde verstehen, die auf ihr Maximum zuläuft.

(Zur Kritik des exponentiellen und logistischen Modellansatzes siehe unten: Hyperbolisches, kooperatives Wachstum, Heinz von Foerster, Se et al., 8.10).

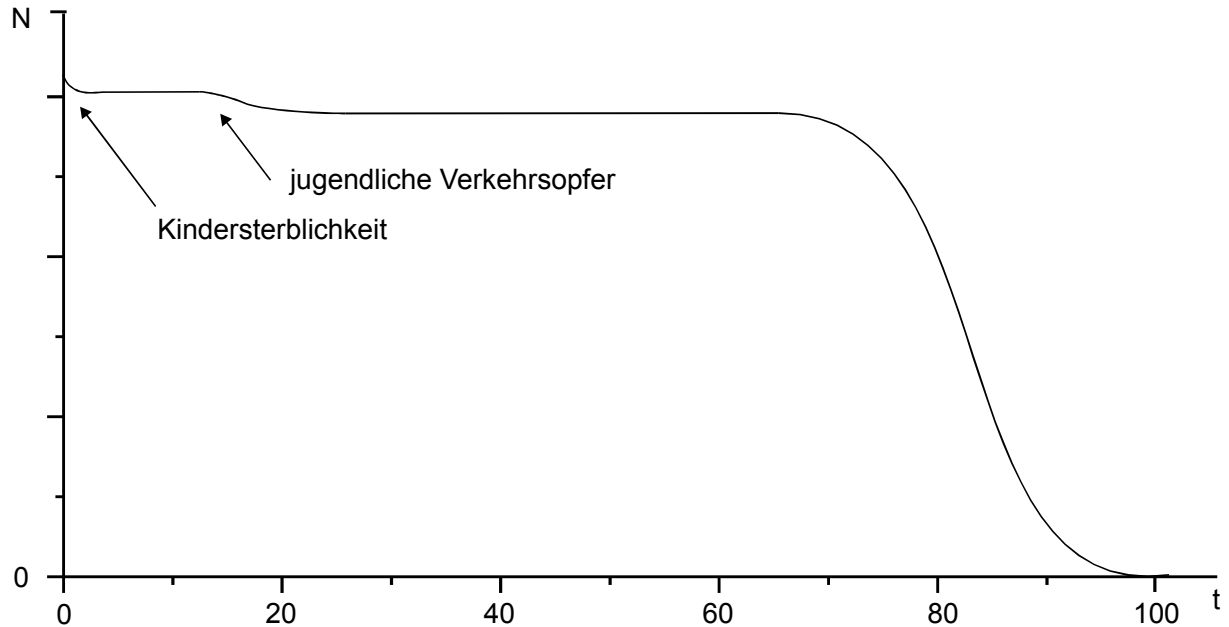


Abbildung 6-13: Derzeitige Lebenserwartung in Deutschland (1990)

6.6.3 Lebenserwartung und Altersverteilungen

Die logistische Funktion läßt sich wie in der Demographie für die Lebenserwartung, Altersverteilungen und Sterbekurven einer Population (Menschen) auch in der Technik zum Beispiel für Materialermüdung anwenden. Die Kurven der heutigen, etwa logistischen Lebenserwartungen $L(t)$ (Abbildung 6-13) in entwickelten Ländern (z. B. Deutschland) können als Komplement einer entsprechenden Sterbeerwartung $S(t) = 1 - L(t)$ aufgefaßt werden.

$$S(t) = 1 - L(t) = 1 - \frac{1}{1 + e^{-k(t-\tau)}} = \frac{1}{1 + e^{k(t-\tau)}}$$

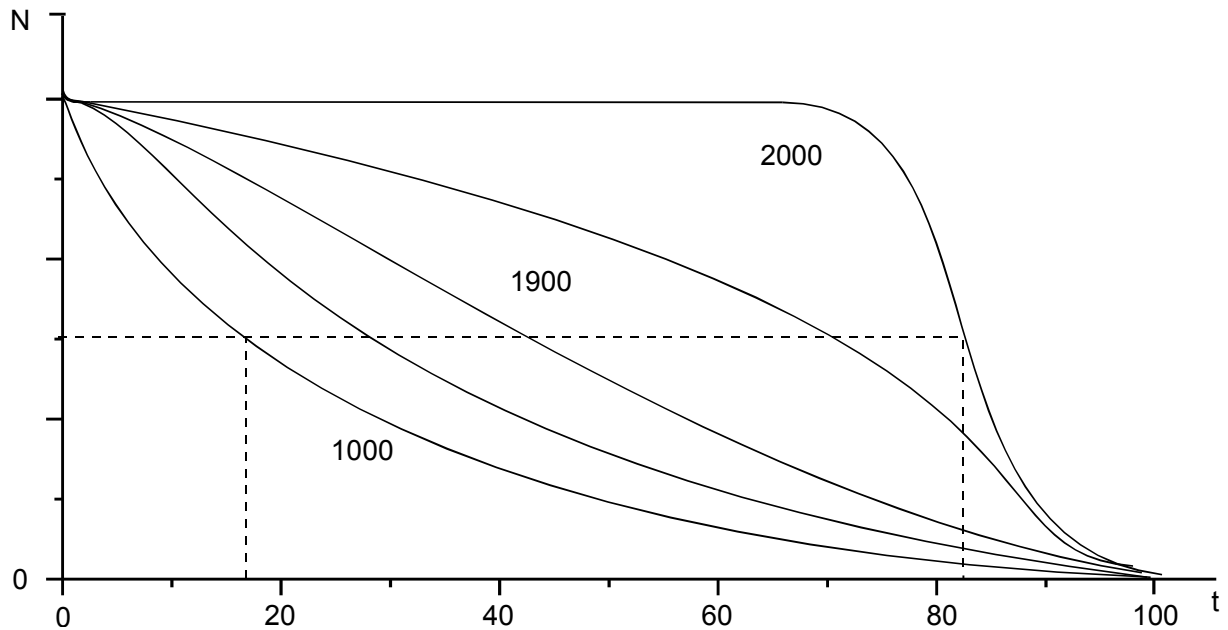


Abbildung 6-14: Entwicklung der menschlichen Lebenserwartung

Bis weit ins Mittelalter waren die typischen Lebenserwartungen durch exponentielles Sterben gekennzeichnet (Wildpopulation) mit durchweg sehr kurzer mittlerer Lebenserwartung (Halbwertszeit τ ca. 20 Jahre). Durch Verbesserung der Lebensbedingungen unter der medizinischen, hygienischen, wirtschaftlichen und industriellen Entwicklung im letzten Jahrhundert änderte sich die Kurve der Lebenserwartung von dem konkaven über einen etwa linearen Verlauf (1900) zu der heutigen konvexen Form mit sehr hoher Lebenserwartung (z. Z. 1999 in Deutschland 80 Jahre; Abbildung 6-14). Die mittlere Lebenserwartung wird durch den Zeitpunkt des Halbwertes der Sterbekurve der Population angegeben, sie hat aber bei geänderter Kurvenform natürlich nicht mehr die Bedeutung der Halbwertszeit eines exponentiellen Prozesses.

Die Kurven der Lebenserwartung waren früher durch einen massiven Abfall zu Beginn infolge hoher Kindersterblichkeit geprägt. Die Kindersterblichkeit im ersten Jahr ist heute auf weniger als 0,1% zurückgegangen, dafür gibt es aber einen signifikanten Verlust im Bereich der 20 bis 25jährigen durch Verkehrsunfälle (sog. Organspender; Abbildung 6-13).

In der quantitativen Demographie werden Lebenserwartungskurven durch komplexere Modelle mit mehr Parametern, als hier benutzt wurden, der tatsächlichen Situation angepaßt, z.B. Weibull- oder Gompertz-Verteilungen. Die durch Volkszählungen gewonnenen Daten stellen wichtige Grundlagen für die Beurteilung der Bevölkerungsentwicklung in der Medizin, Soziologie, Schul- und Berufspolitik oder im Versicherungswesen dar.

Die tatsächlichen Altersverteilungen einer Population werden üblicherweise als sogenannte „Alterspyramiden“ dargestellt, mit dem Alter als Ordinate, aufgeschlüsselt nach Alterskohorten und fortgeschrieben im Jahres- oder 5-Jahresabstand, und mit der Anzahl Individuen nach Geschlecht getrennt auf der Abszisse (Abbildung 6-15 und Abbildung 6-16). Der Name Alterspyramide stammt aus der Zeit, als die Lebenserwartungen tatsächlich etwa linear abfielen (etwa 1900), die Formen dieser Altersverteilung sind heute jedoch charakteristisch anders. Ihre Interpretation erlaubt sowohl Rückschlüsse auf die Geschichte der Population als auch Voraussagen über ihre Entwicklung in der Zukunft z. B. aus der Erwartung ihres generativen Verhaltens

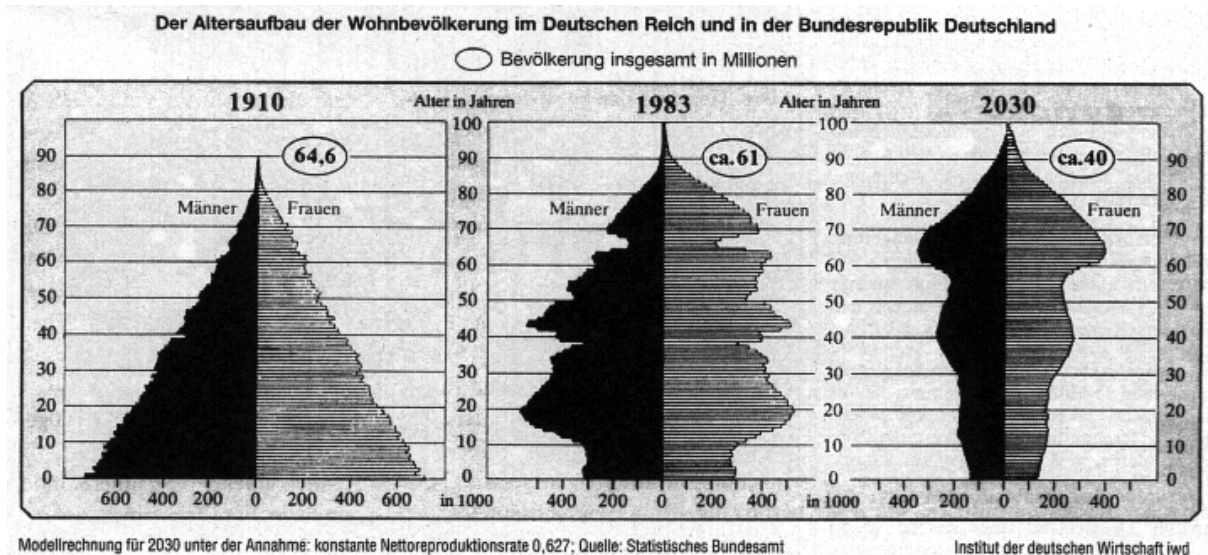


Abbildung 6-15: "Alterspyramiden" (aus: "Informationen zur politischen Bildung", Heft 220)

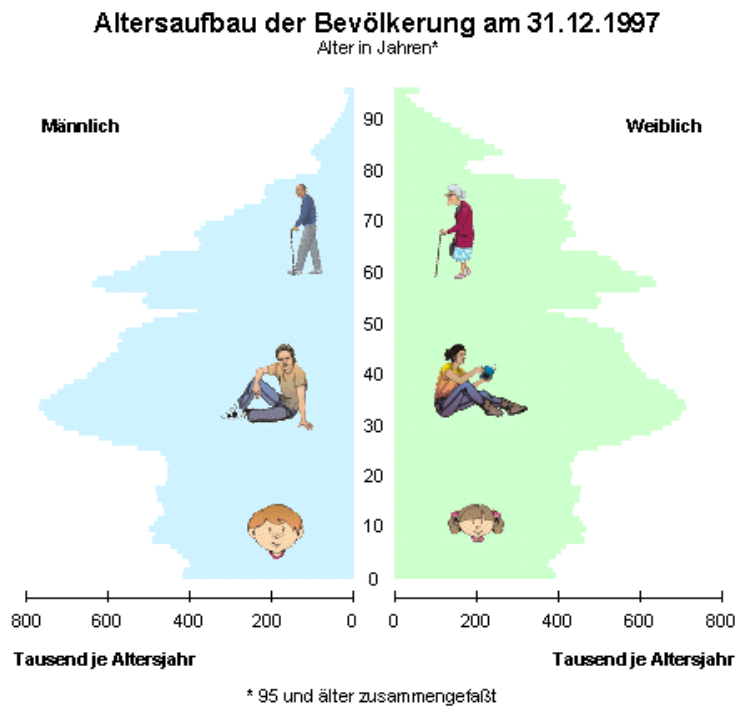


Abbildung 6-16: Bevölkerung in Deutschland 1997 (nach: Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 1998)

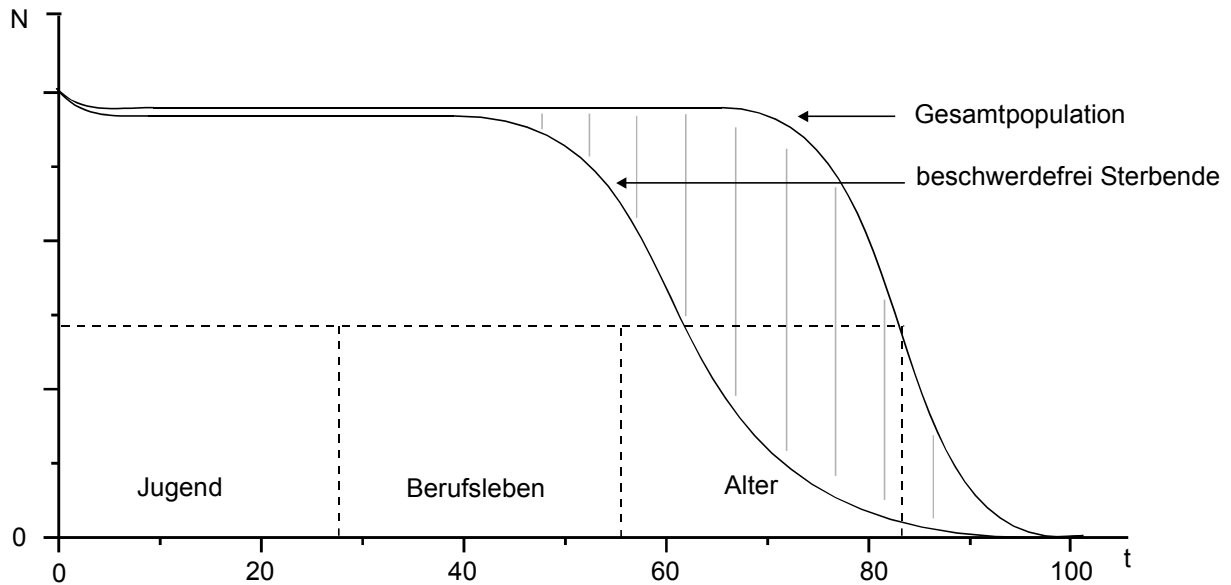


Abbildung 6-17: Lebensphasen, Altern und Beschwerde (nach U.S. Bureau of Census)

6.6.4 Stichworte zur Interpretation von Altersverteilungen

- Zeitliche Änderung der Form durch das unterschiedliche Altern der Kohorten
- Alterskohorten der Kriegsgenerationen (Dezimierungen) und ihrer Kinder
- Entwicklung des Gebäralters und Einfluß des Pillenknicks, Überalterung
- Dauer der Lebensphasen Jugend, Berufsalter, Ruhestand und ihre relativen Anteile
- Erwirtschaftung des Bruttosozialprodukts und Sicherung der Folgegeneration
- Geriatrie, Fürsorge, Pflege: Differenz zwischen der Sterbekurve der Gesamtpopulation und der Teilmenge der körperlich und geistig beschwerdefrei Sterbenden (Abbildung 6-17).
- Soziologie und Psychologie: Familiengröße, Kinderzahl, Verflechtung familiärer und sozialer Bindungen und Erfahrungen,
- Migrationen: Zuwanderung in „Marktlücken“ einer Population zum Auffüllen ungenutzter Kapazitäten eines Bevölkerungs- oder Wirtschaftsareals („Gastarbeiter, Ausländer“), Einwanderungspolitik
- Entwicklung der Weltbevölkerung gesamt und der Anteile der entwickelten Länder zum Wachstum der Entwicklungsländer (developed and developing countries) (Abbildung 6-18)

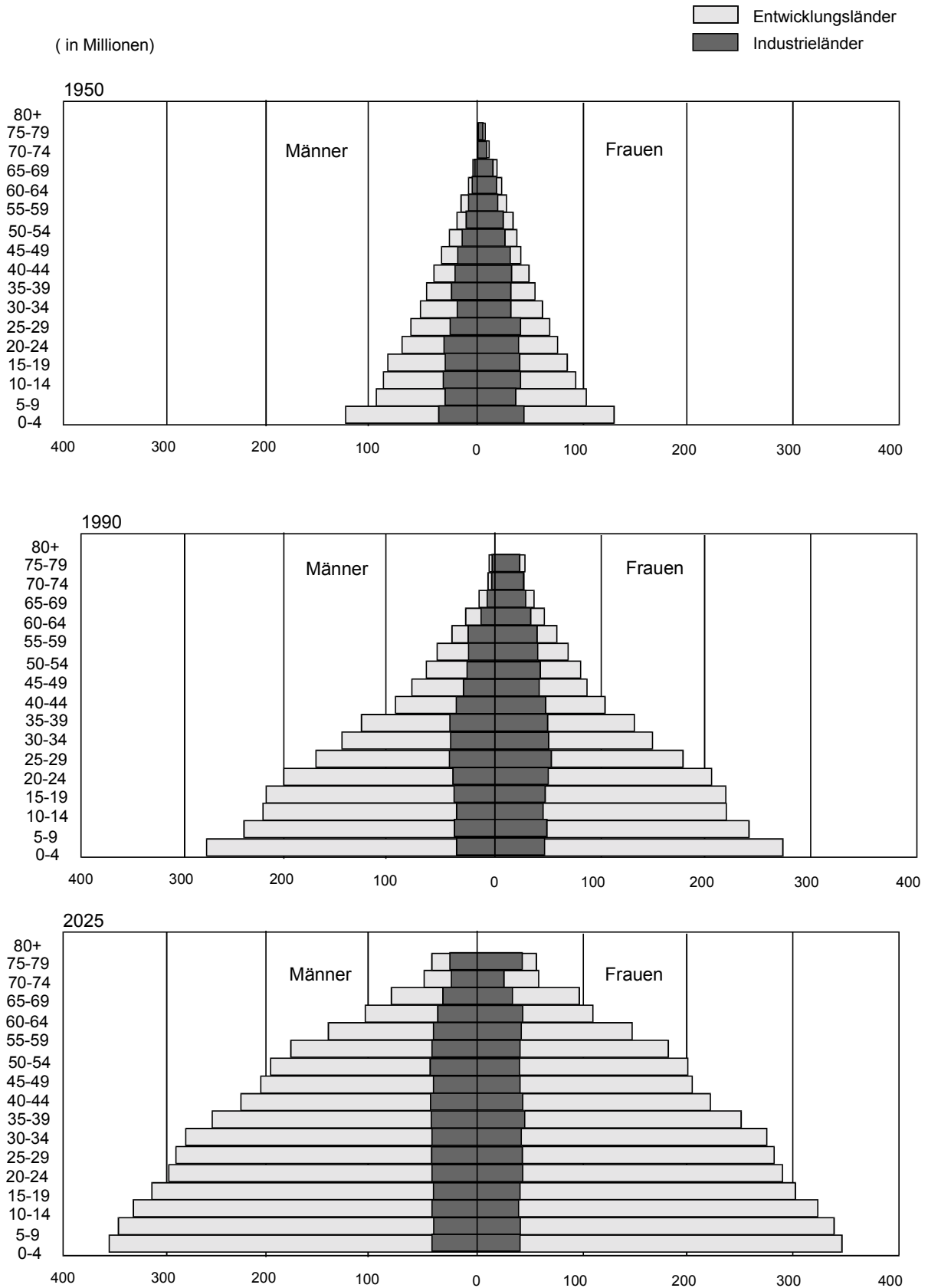


Abbildung 6-18: Entwicklung der Weltbevölkerung (nach U.S. Bureau of the Census, Center for International Research, and the UNDIESA, 1991 d)

6.6.5 Literatur zur Demographie und zur logistischen Funktion

H. O. Lancaster, Expectations of Life, Springer, NY 1990

Bundeszentrale für politische Bildung, Bonn (Herausgeber), Informationen zur politischen Bildung, 220, Bevölkerungsentwicklung, B6897F, 3, 1988

Statistisches Bundesamt Berlin, Statistisches Jahrbuch der Bundesrepublik Deutschland

U.S. Department of Commerce, Economics and Statistics Administration, Bureau of Census, International Population Reports (fortlaufende Publikationen, z. B. Global Age Structure, An Aging World), U.S. Government Printing Office, Washington D. C.

A. Bazykin, Nonlinear Dynamics of Interacting Populations, World Scientific Series on Nonlinear Science, Series A, Vol 11, 1998

J. E. Jacobsen, Population Growth, University Science Books 1996

Uwe Feldmann, Wachstumskinetik, Mathematische Modelle und Methoden zur Analyse altersabhängiger populationskinetischer Prozesse, Springer, Berlin, Heidelberg, New York 1979

W. D. Ashton, The Logit Transformation, Griffin's Statistical Monographs No 32, Griffin, London 1972

Helmut Küchenhoff, Logit- und Probitregression mit Fehlern in den Variablen, Mathematical Systems in Economics 117, Hain, Frankfurt am Main, 1990

L. Kreienbrock, S. Schach, Epidemiologische Methoden, Kapitel 6.4 Logistische Regression, Reihe Biometrie, G. Fischer, Stuttgart, Jena 1995

J. Aitchison, J. A. C. Brown, The Lognormal Distribution, Cambridge University Press, Cambridge 1969

7 Normalverteilungen

7.1 Gauß- oder Normalverteilung

Die Normalverteilung (NV), nach ihrem Entdecker Carl-Friedrich Gauß (1777 - 1855) auch Gauß-Verteilung genannt, bzw. ihre Summenhäufigkeitsfunktion wird hier zum Vergleich der Ähnlichkeiten und Unterschiede gegenüber der logistischen Verteilungsfunktion (LV) bzw. logistischen Wachstumsfunktion kurz besprochen.

$$\text{Wahrscheinlichkeitsdichte } f(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi} \cdot \sigma} \cdot e^{-(x-\mu)^2/(2 \cdot \sigma^2)}$$

$$\text{Summenhäufigkeit } F(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi} \cdot \sigma} \cdot \int_{-\infty}^x e^{-(x-\mu)^2/(2 \cdot \sigma^2)} \cdot dx$$

Parameter der Normalverteilung:

μ	Lageparameter
σ	Standardabweichung
x	Meßgröße (unabhängige Variable)
σ^2	Varianz (quadratisches Mittel)

Die Normalverteilung und ihr Integral sind ebenfalls symmetrische Funktionen. Mit experimentellen Werten werden sie in geschätzter Form geordnet nach Klassen i als Histogramm n_i vs x_i oder als Summenhäufigkeit Σn_i vs x_i dargestellt.

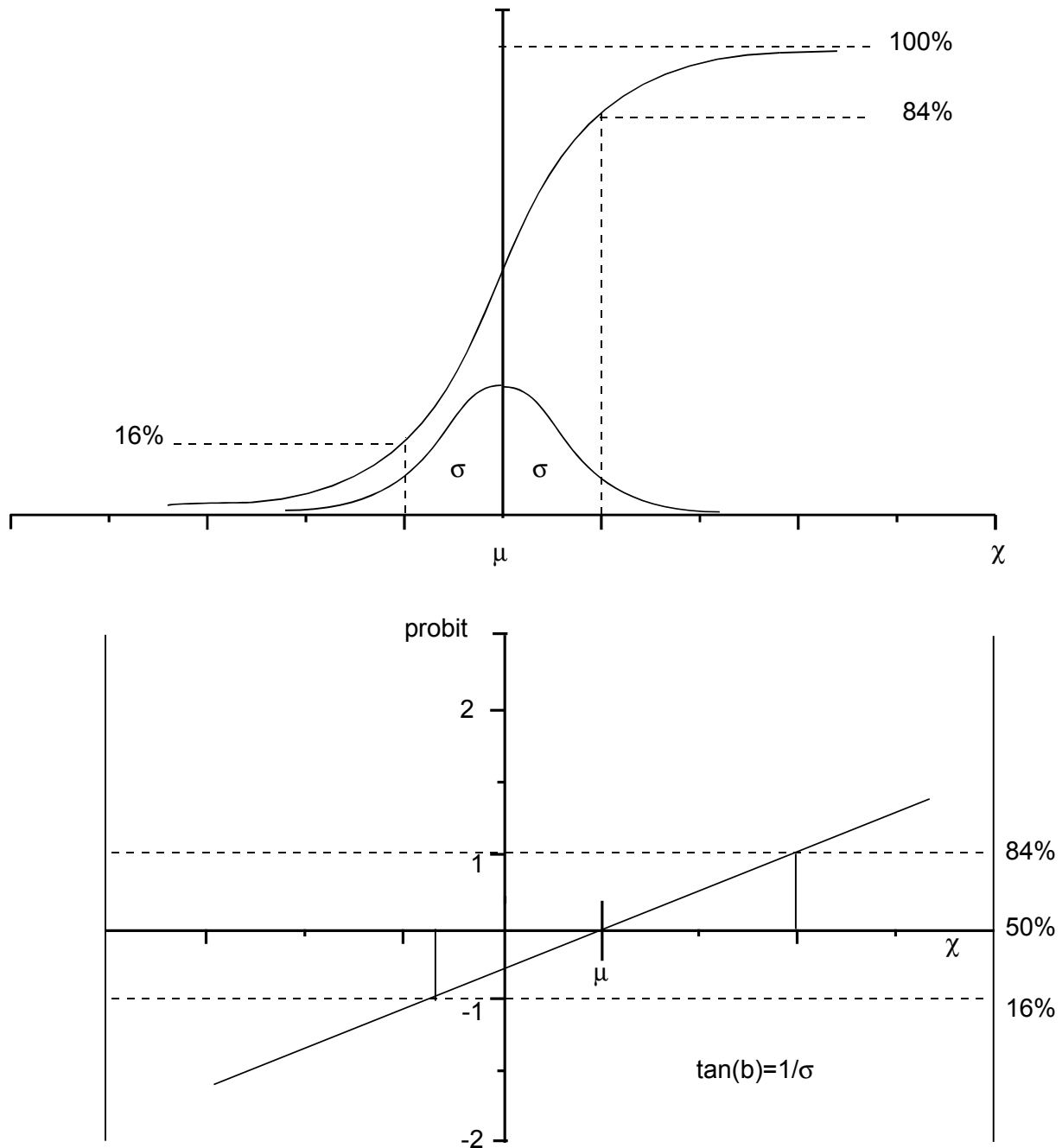


Abbildung 7-1: Normalverteilung und Integral der Normalverteilung sowie probit-Transformation

7.2 Probit-Transformation

Die probit-Transformation dient zur graphischen Linearisierung und Prüfung auf Normalverteilung experimenteller Daten sowie zur Schätzung der Parameter.

Wenn man die standardisierte Veränderliche $(x - \mu)/\sigma$ zerlegt in zwei Brüche $-\mu/\sigma$ und x/σ , und setzt $-\mu/\sigma = a$ und $1/\sigma = b$, so wird $c = a + bx$.

Probit c ist die so transformierte Variable. In einem Graphen probit c vs x wird das Integral über die Umkehrfunktion der Verteilungsfunktion der Standardnormalverteilung zu einer Geraden mit der Nullstelle μ und der Steigung $b = 1/\sigma$.

Für die Auswertung experimenteller Daten über die probit-Transformation stehen sogenannte Summenhäufigkeitspapiere oder Wahrscheinlichkeitsnetze zur Verfügung, die auf der

Ordinate sowohl in probit c als auch in Prozent der Summenhäufigkeit ($\Sigma\%$) eingeteilt sind. Die Abszisse enthält linear x oder $\log x$ (s. u. log-Normalverteilung). Die Streuung S läßt sich unmittelbar an den Werten $\text{probit } \pm 1$, entsprechend ca. 16% und 84% ablesen.

Die probit-Transformation ist symmetrisch um 50% bzw. $\text{probit } c = 0$ mit positiven und negativen Werten der Probits. Traditionell, aber unnötigerweise und nur aus pragmatischen Gründen wird in der Statistik die Probit-Achse um 5 Einheiten verschoben, so daß die Position 50% dem Wert $\text{probit } 5$ entspricht und praktisch insgesamt nur positive Werte vorkommen.

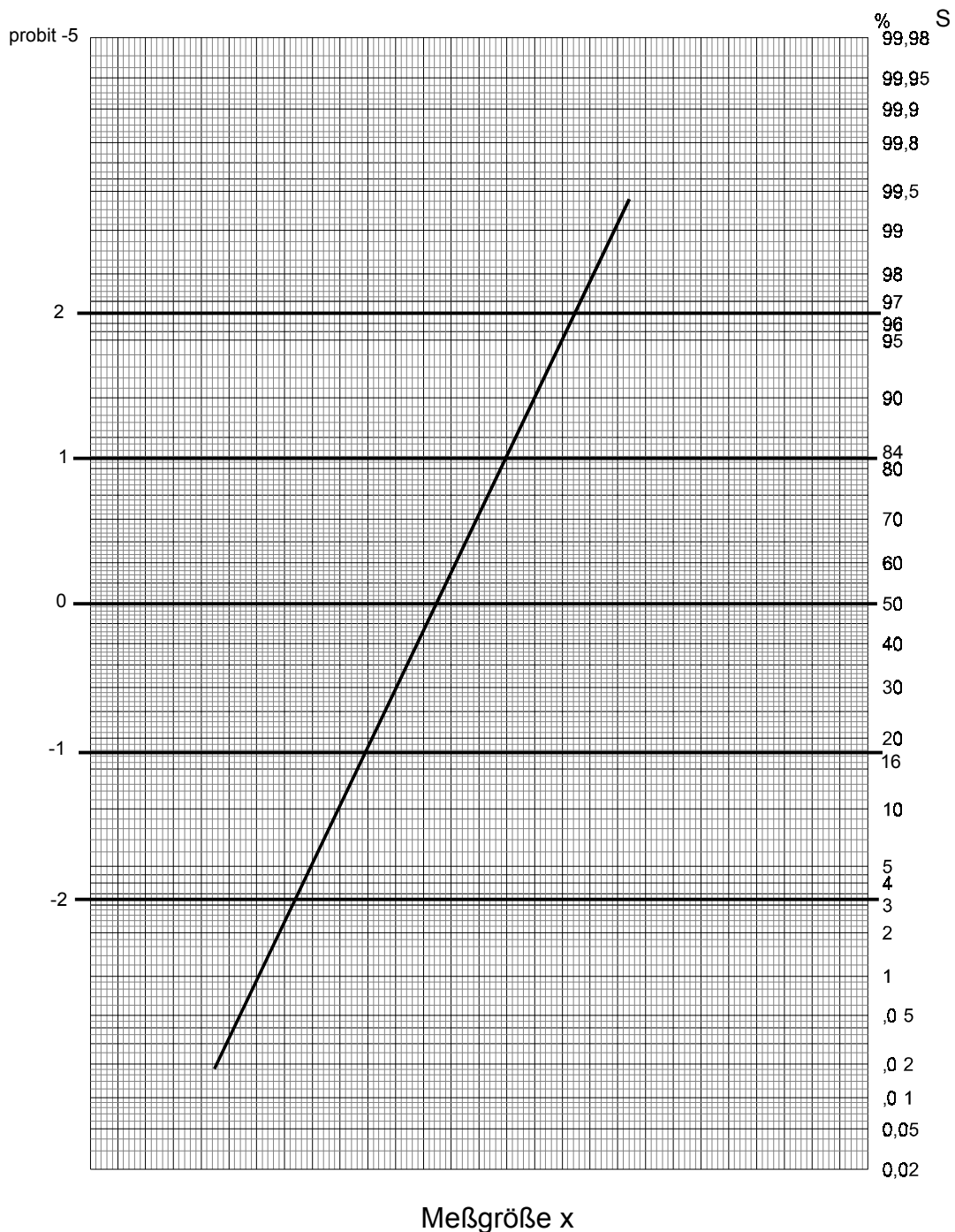


Abbildung 7-2: Summenhäufigkeitspapier oder Wahrscheinlichkeitsnetz probit (-5) vs x bzw. $S\%$ vs x

Die Ähnlichkeit zwischen der Normalverteilung und der logistischen Verteilung besonders im mittleren Bereich, sowie zwischen der logit-Transformation und der probit-Transformation führen häufig dazu, daß Probleme, denen aus kinetischen Gründen eigentlich ein logistischer Zusammenhang zugrunde liegt, fälschlich nach Normalverteilungen beurteilt und ausgewertet werden.

In der Biologie ist die symmetrische Gauß- oder Normalverteilung einer Variablen eher ein seltener Fall: Da in der NV die Variable von $-\infty$ bis $+\infty$ gilt, ist ihre Anwendung zur Anpassung experimenteller Werte einer ausschließlich positiven Meßgröße (z. B. Konzentration) nur akzeptabel in den Fällen, bei denen Mittelwerte und Variation weit genug vom Nullpunkt entfernt sind. Dies gilt auch für die logistische Verteilung (siehe Kapitel 8). Nur dies liefert korrekte Anpassung an Normalverteilungen mit kleinen Variationskoeffizienten σ/μ . (Beispiele: Verteilung der Körpergröße, Körpertemperatur, Erythrozytenkonzentration).

7.3 Logarithmische Normalverteilung (log-NV)

In der Biologie liegen viel häufiger sehr breite und schiefe Verteilungen positiver Meßgrößen vor, deren Wertebereiche nach unten durch Null begrenzt sind (z. B. Konzentrationen von Metaboliten im Fließgleichgewicht, Enzymaktivitäten, Dosierungen von Pharmaka, Körpergewichte, Körpervolumina). In diesen Fällen ist zu prüfen, ob statt der Variablen x ihr Logarithmus die geeignetere Variable ist, um über einer logarithmischen Abszisse $\log x$ eine symmetrische Verteilung der Meßgröße zu erreichen.

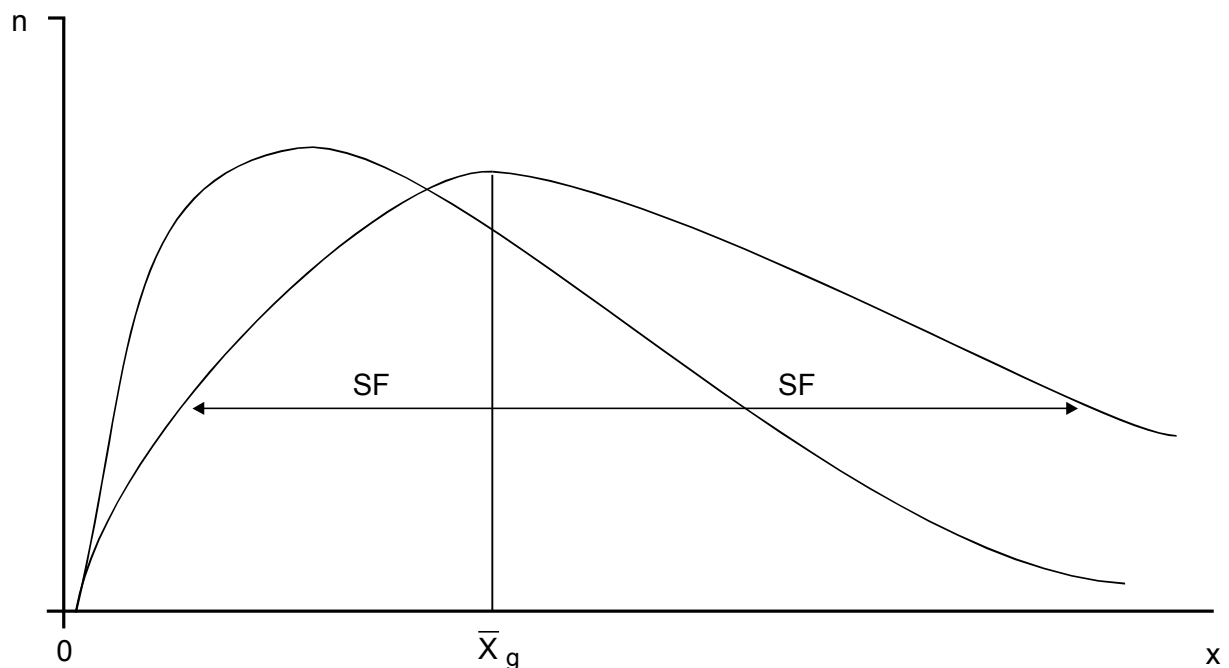


Abbildung 7-3: Schiefe, durch 0 begrenzte Verteilungen positiver Meßgrößen, n vs x

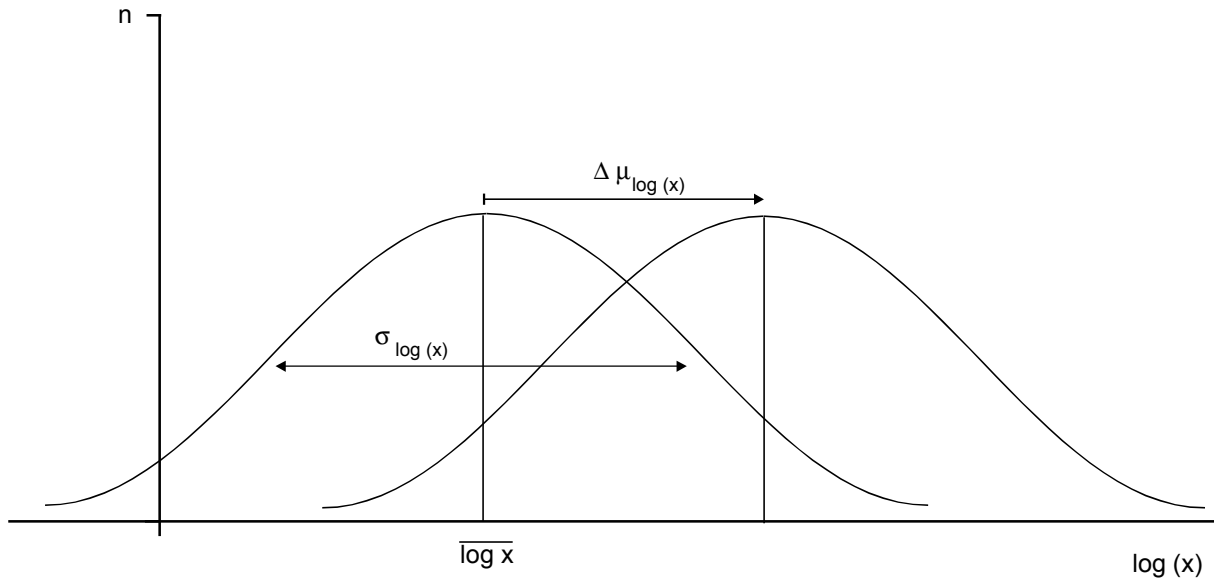


Abbildung 7-4: log-Normalverteilungen, symmetrisch bei Auftragung n vs $\log(x)$

Die log-Normalverteilung (log-NV) stellt eine Normalverteilung der Logarithmen der Meßgröße, $\log(x)$, dar. Sie ist ebenfalls durch die zwei Parameter Mittelwert ($\mu_{\log(x)}$) und Streuung ($\sigma_{\log(x)}$) gekennzeichnet. Diese bekommen aber gegenüber der Normalverteilung (NV) beim Entlogarithmieren eine andere Bedeutung: Beim Mittelwert handelt es sich gegenüber der NV um das geometrische Mittel \bar{x}_g und das Streuungsmaß hat gegenüber der Streuung S der NV hier multiplikative Bedeutung, es ist ein Streufaktor (SF) um das geometrische Mittel ($\bar{x}_g \cdot SF^{\pm 1}$). Parallele Verschiebung der Verteilung auf der $\log x$ -Achse bedeutet Spreizung der Verteilung auf der linearen x -Achse um einen entsprechenden Faktor $\text{anti log}(\Delta\mu_{\log(x)})$.

Die log-Normalverteilung kann generell überall dort vermutet werden, wo die Reaktion eines Elements auf eine gegebene Ursache sich proportional verhält sowohl zur Intensität der Ursache als auch zur Größe des Elements. (Lit.: Geigy-Tabellen, Band Statistik, CIBA-GEIGY, Basel 1980).

Auf die log-Normalverteilung lassen sich alle statistischen Verfahren wie bei der NV entsprechend mit $\log(x)$ anwenden, wie zum Beispiel die probit-Transformation. Für die linearisierende Transformation als graphisches Prüfverfahren zur Parameter-Schätzung sind die experimentellen Werte entsprechend in einem probit- $\log(x)$ -Wahrscheinlichkeitsnetz oder $\log(x)$ -Summenhäufigkeitspapier aufzutragen (Abbildung 7-5, Abbildung 7-6). Bei gruppierten Werten ist auf die Änderung der Klassenbreiten zu achten; daher ist die Transformation an den Einzelwerten durchzuführen, erst dann werden mit $\log(x)$ äquidistante Klassen gebildet.

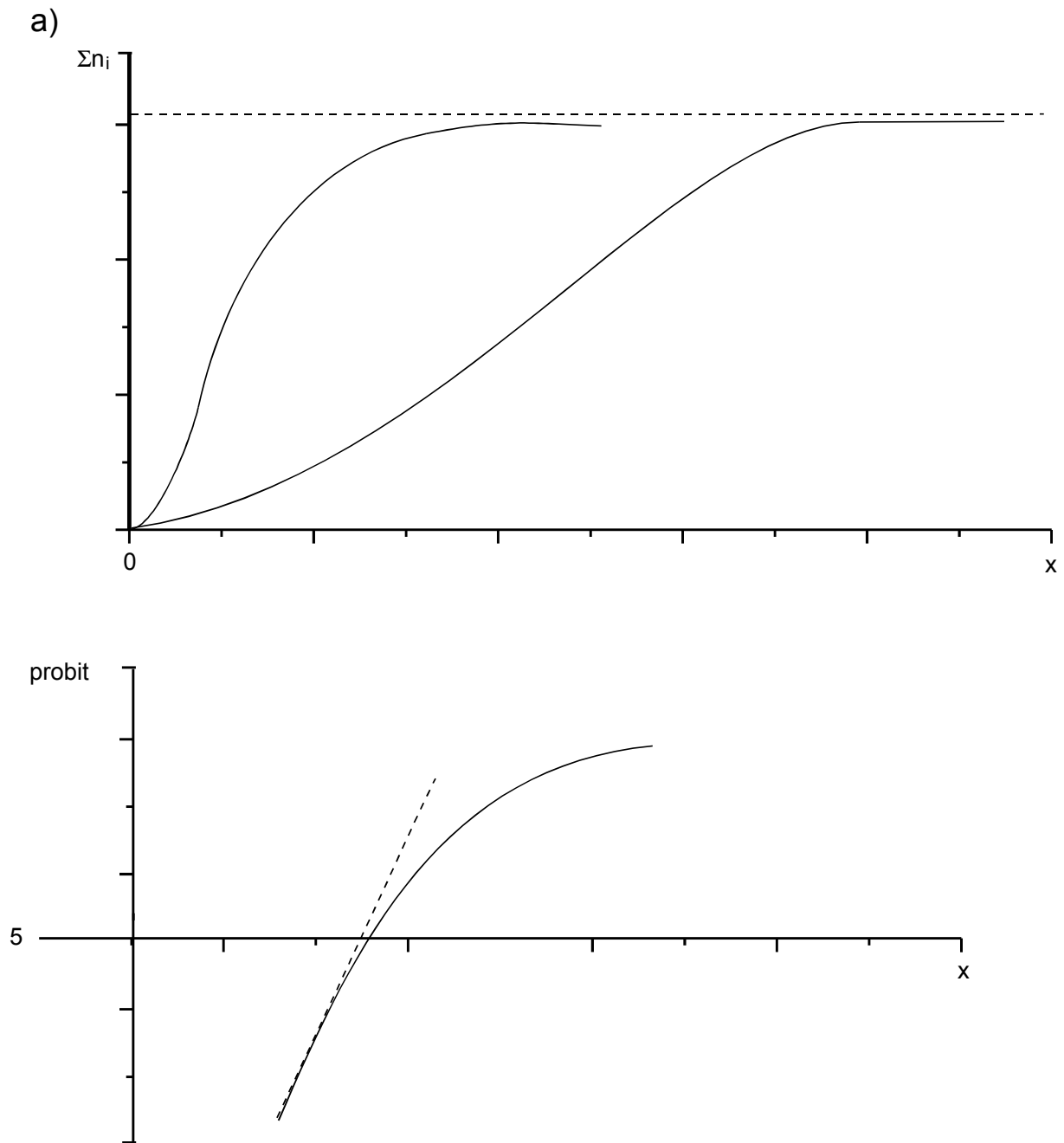


Abbildung 7-5: Log-Normalverteilungen

a) Darstellung über linearer Abzisse Σn vs x , probit vs x ,

b)

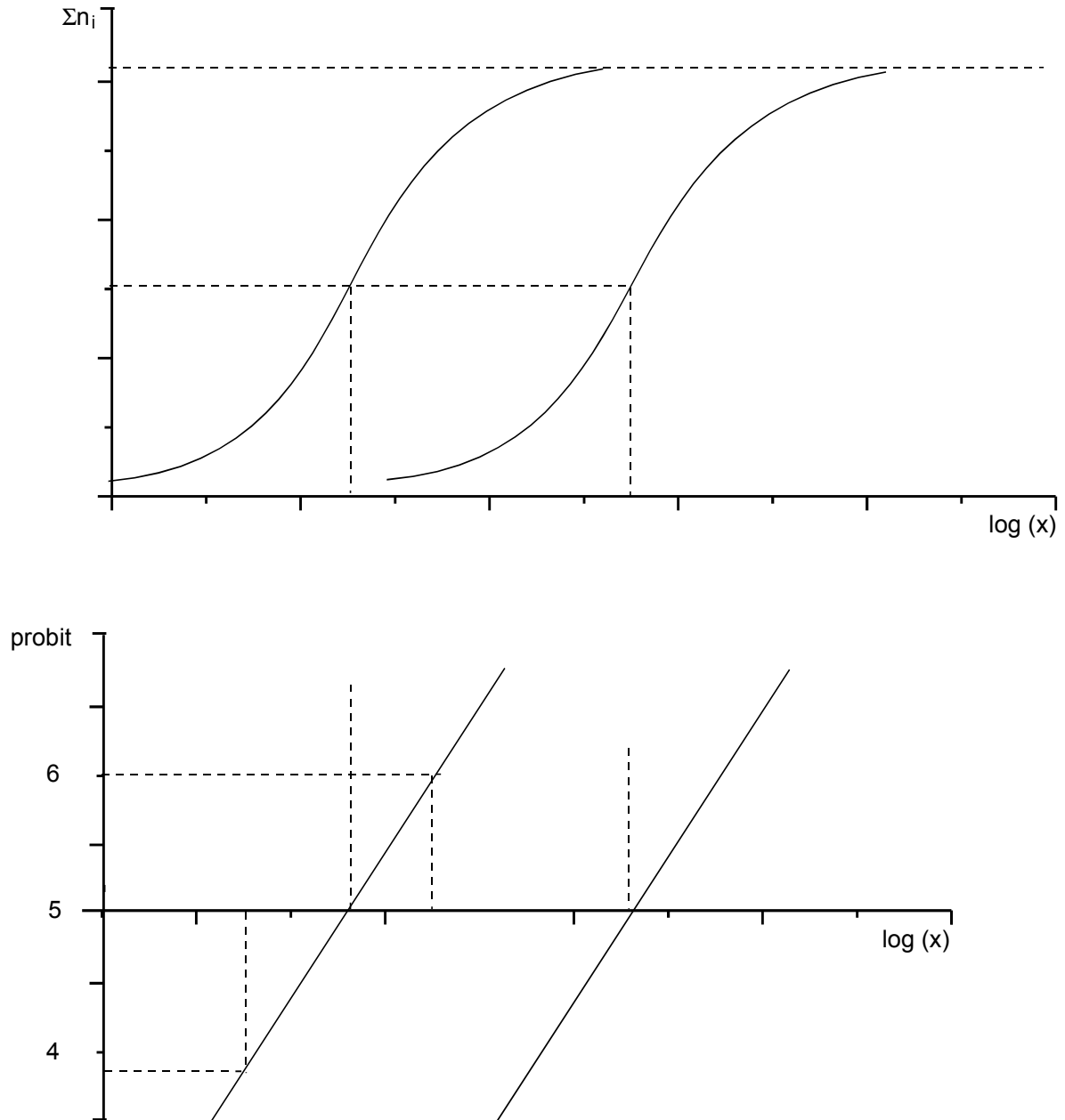


Abbildung 7-6: Log-Normalverteilungen

b) Auswertung über logarithmischer Abzisse Σn vs $\log x$, probit vs $\log x$

7.3.1 Anwendungsbeispiel Verteilung von Enzymaktivitäten

Enzymaktivitäten und Metabolitkonzentrationen im Blut sind Resultierende aus kontinuierlichem Zustrom 0. Ordnung und Elimination nach 1. Ordnung (s. o. 5.3 und 6.2). Die Invasionsraten und Eliminationskonstanten sind individuell sehr unterschiedlich. Daraus resultieren breite log-Normalverteilungen im Fließgleichgewicht. Die Änderungen der Enzymaktivitäten unter pathologischen Bedingungen erlauben einen Rückschluß auf die Herkunft und die Schädigung des Organs nach zwei Arten: Enzyme des Zellstoffwechsels treten bei Schädigung des Organs aus und sind daher im pathologischen Fall im Blut erhöht. Enzyme der Blutgerinnung werden regulär von der Leber gebildet und ins Blut abgegeben, bei

Schädigung der Leberfunktion sind ihre Aktivitäten erniedrigt und die Gerinnungszeiten des Blutes verlängert.

Wegen der schiefen und sich überlagernden log-Normalverteilungen der Werte „normaler“ und „pathologischer“ Populationen und wegen der multiplikativen Bedeutung der Streufaktoren müssen sich solche Verteilungen um einen entsprechend hohen Faktor in ihren Mittelwerten unterscheiden, um diagnostisch verwertbare Unterschiede statistisch signifikant sichern zu können.

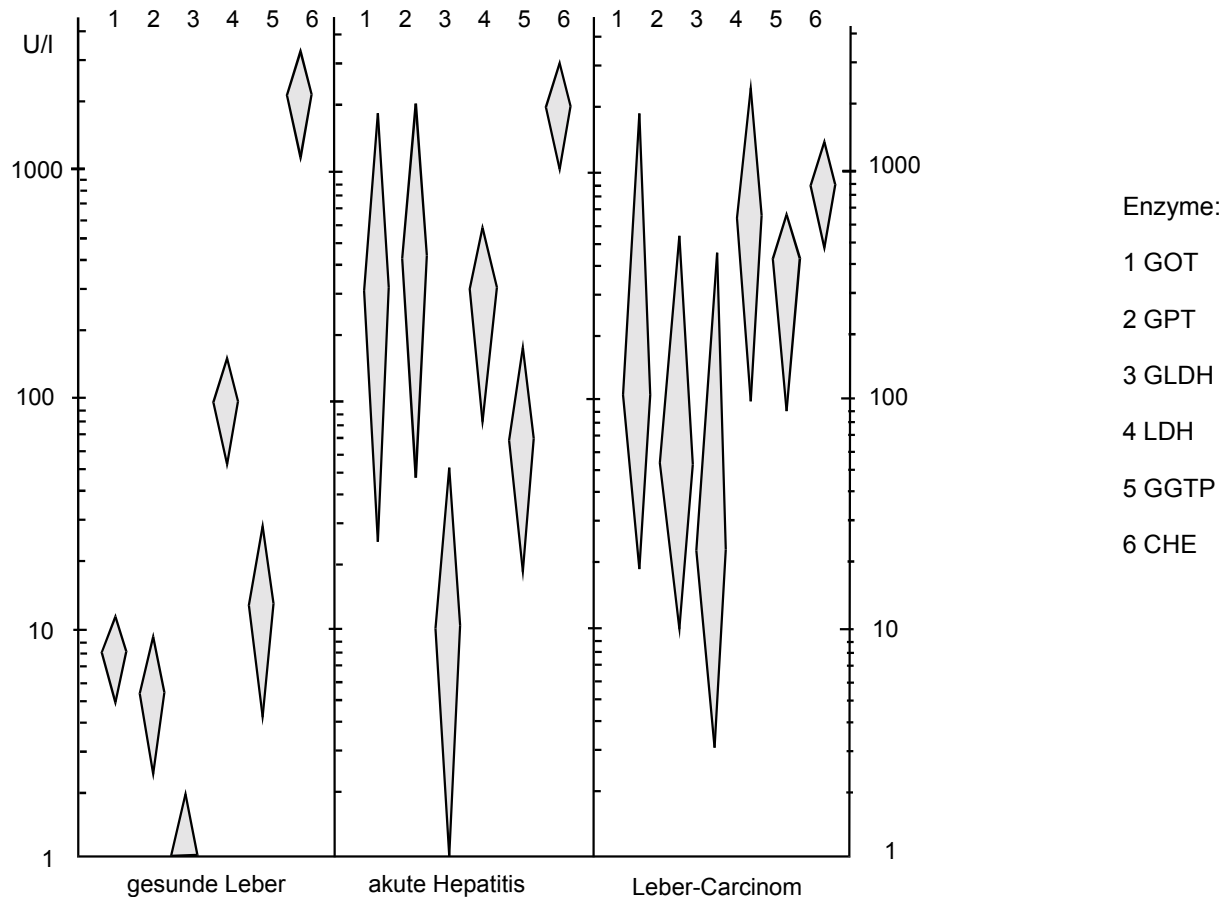


Abbildung 7-7: "Spektren" von Enzymaktivitäten im Serum bei verschiedenen Lebererkrankungen gegenüber gesunder Leber (nach R. Richterich Klinische Chemie, Karger, Freiburg 1978)

7.3.2 Anwendungsbeispiel Dosis-Wirkungs-Kurven in der Pharmakologie

In der Pharmakologie wird traditionell die Wirkung W eines Pharmakons wegen des sehr breiten, zu überprüfenden Dosierungsbereichs über dem Logarithmus der Dosis D aufgetragen. Dies ergibt etwa symmetrisch-sigmoide Dosis-Wirkungs-Kurven, die ihrerseits durch probit-Transformation linearisiert werden (Abbildung 7-8). Diese Darstellungen dienen zur Schätzung der Parameter ED_{50} oder LD_{50} (dosis effectiva 50% , dosis letalis 50%), des therapeutischen Bereichs (Steilheit, Bereich zwischen 10% und 90% Wirkung), zum Vergleich unterschiedlicher Pharmaka und der Bereiche gewünschter Wirkung gegenüber denen von Nebenwirkungen.

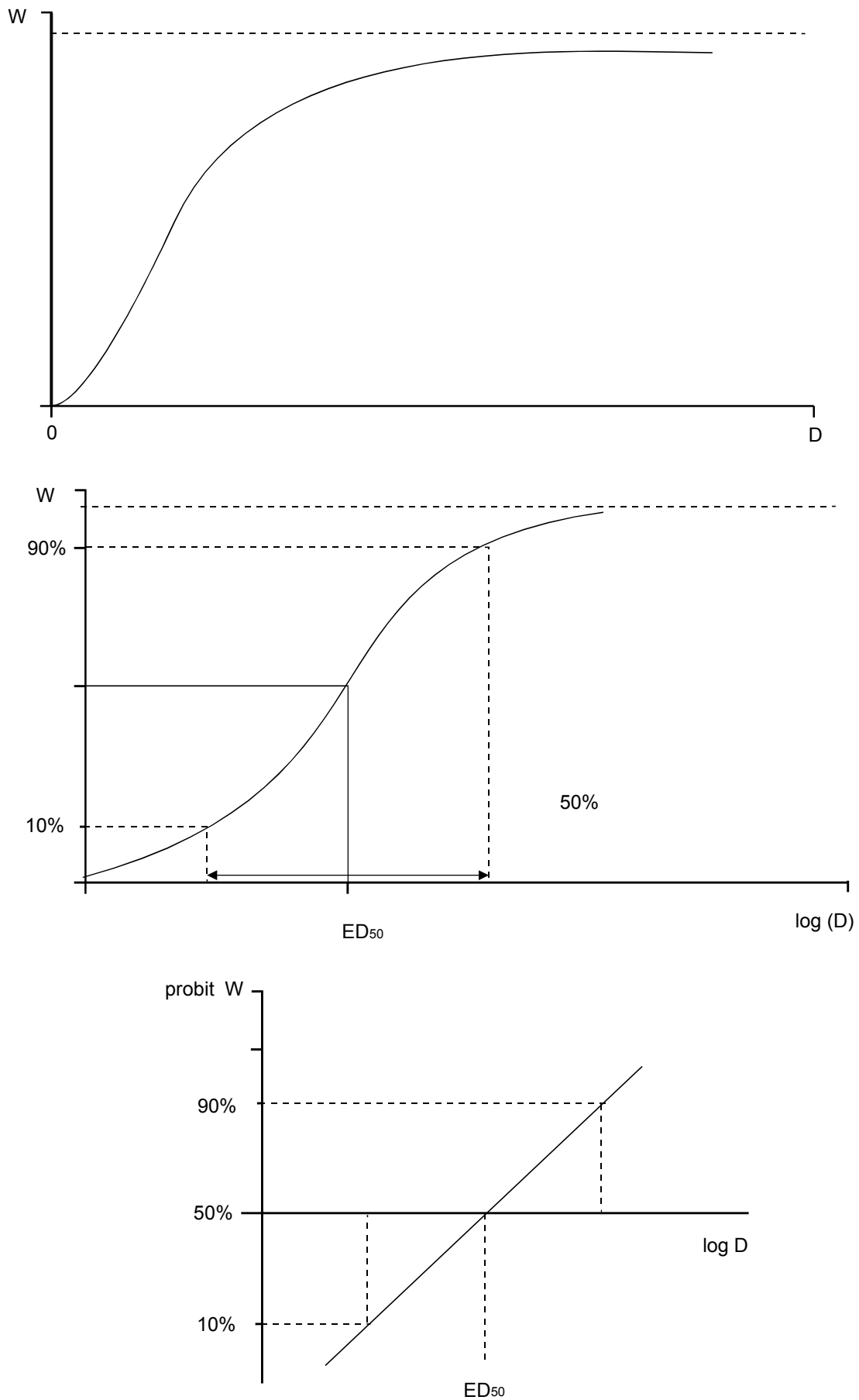


Abbildung 7-8: Dosis-Wirkungs-Kurven W vs D , angenähert als log-Normalverteilung W vs $\log(D)$, sowie linearisiert mittels probit-Transformation $\text{probit } W$ vs $\log(D)$

Die Anpassung von Dosis-Wirkungs-Kurven durch die log-Normalverteilung ist eine in der Pharmakologie eingeführte pragmatische Näherung. Zur exakten Interpretation der verallgemeinerten Dosis-Wirkungs-Beziehung dient aber die Diskussion der kooperativen Rezeptor-Ligand-Wechselwirkung mittels der log-logistischen Funktion (s.u. 8.5).

7.4 Wirkung von Transformationen

Im Zusammenhang mit der Beurteilung und Analyse von Verteilungen ist allgemein zu berücksichtigen, daß Verteilungen einer Meßgröße nicht invariant sind gegen Transformationen ihrer Variablen. Transformationen ändern die Form der Verteilungen (Abbildung 7-9, Abbildung 7-10).

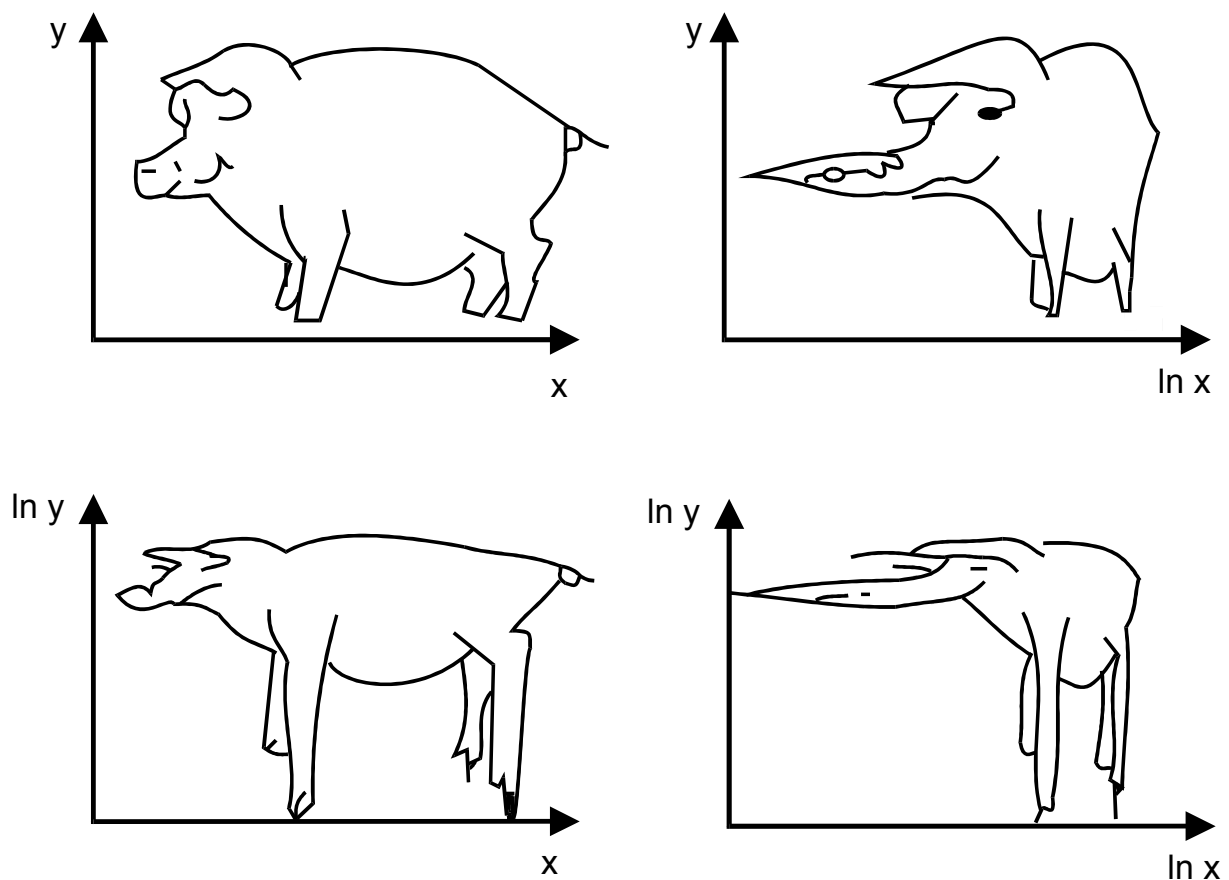


Abbildung 7-9: Wirkung von Transformationen auf die Verteilung von Datensätzen

Es ist daher nicht gleichgültig für die Form der Verteilung und für die Darstellung experimenteller Datensätze, ob z. B. bei der Messung der Größenverteilung von Partikeln nach dem Durchmesser d , der Fläche d^2 oder dem Volumen d^3 als Variable analysiert wird (Abbildung 7-10). (Lit.: M. Sernetz, M. Chun, R. Kindt, B. Gelléri: "Distribution of Damköhler Number in Spherical Matrix Particles by Image Analysis"; in: Enzyme Engineering, Vol. 5, H.H. Weetall, G.P. Royer (eds.), Plenum Press, N.Y., p. 255, 1980).

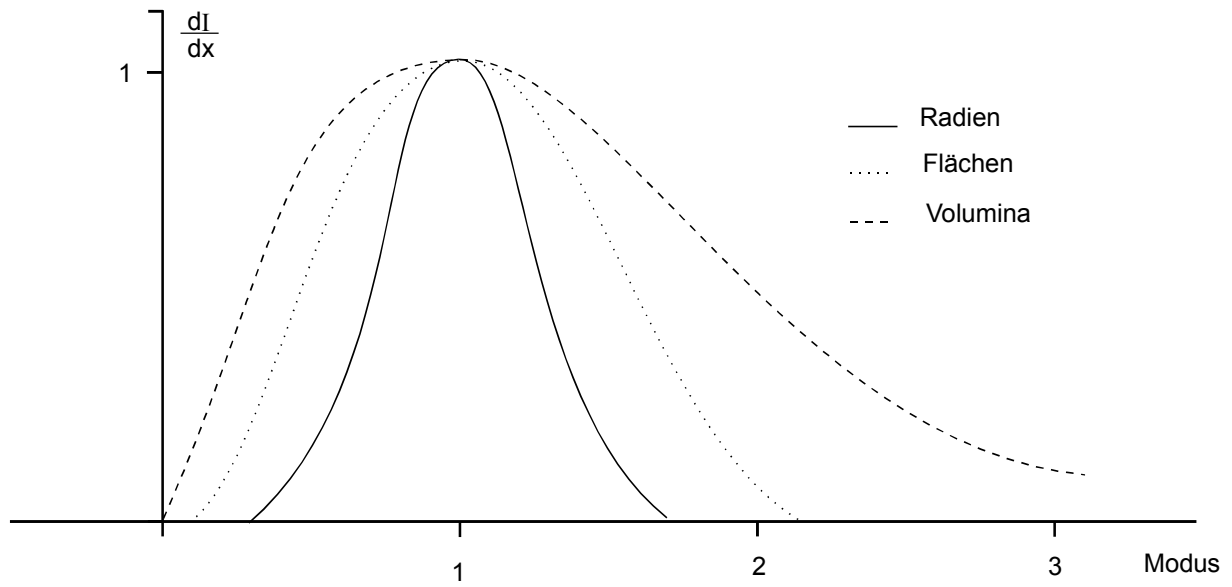


Abbildung 7-10: Größenverteilung von Partikeln nach dem Radius, der Fläche und dem Volumen, normiert auf gleiche Höhe und nach dem Modus

8 Log-logistisches Wachstum, die log-logistische Verteilungsfunktion (LLF)

Die log-logistische Funktion ist aus der logistischen Funktion herleitbar, wenn als Variable $\log(t)$ anstelle von t (bzw. $\log(x)$ statt x) gilt. Somit stehen diese beiden Wachstumsfunktionen bzw. Verteilungen in gleicher Beziehung zueinander wie die log-Normalverteilung zur Normalverteilung (s. o. 7.3).

$$\frac{c}{c^*} = \frac{1}{1 + e^{-b \ln(t)}} = \frac{1}{1 + t^{-b}} = \frac{t^b}{1 + t^b}$$

Ihre Geschwindigkeitsgleichung dc/dt lautet in der allgemeinen Form mit c^* als oberer Grenze und c_u als unterer Grenze

$$\frac{dc}{dt} = \frac{(c^* - c)(c - c_u)}{(c^* - c_u)} \cdot \frac{b}{t}$$

Ist die untere Grenze $c_u = 0$, so vereinfacht sich die Gleichung zu

$$\frac{dc}{dt} = \frac{(c^* - c) \cdot c}{c^*} \cdot \frac{b}{t}$$

Die Geschwindigkeit des Wachstums dc/dt mit der Zeit, ausgehend von der unteren Grenze, ist wie bei der logistischen Funktion sowohl proportional zur erreichten Konzentration c als auch zum noch verbleibenden Abstand $(c^* - c)$ zur oberen Grenze, jedoch außerdem umgekehrt proportional zur Entfernung der unabhängigen Variablen vom Nullpunkt, also hier der verflissenen Zeit t (oder der Meßgröße x der Verteilung).

Die log-logistische Funktion ist in einem linearen Koordinatensystem c vs t (bzw. x) eine schief-sigmoide Wachstumsfunktion und ihre Geschwindigkeit dc/dt vs t (bzw. x) eine schiefe Verteilung (Abbildung 8-1, links). Im logarithmischen Koordinatensystem c vs $\log(t)$ (bzw. $\log(x)$) ist sie symmetrisch-sigmoid und als Verteilung dc/dt vs $\log t$ ebenfalls eine symmetrische Glockenkurve (Abbildung 8-1, rechts).

Es ist zu beachten, daß die Kurvenverläufe der LLF bei linearer und logarithmischer Auftragung andere Wendepunkte und andere Modi haben.

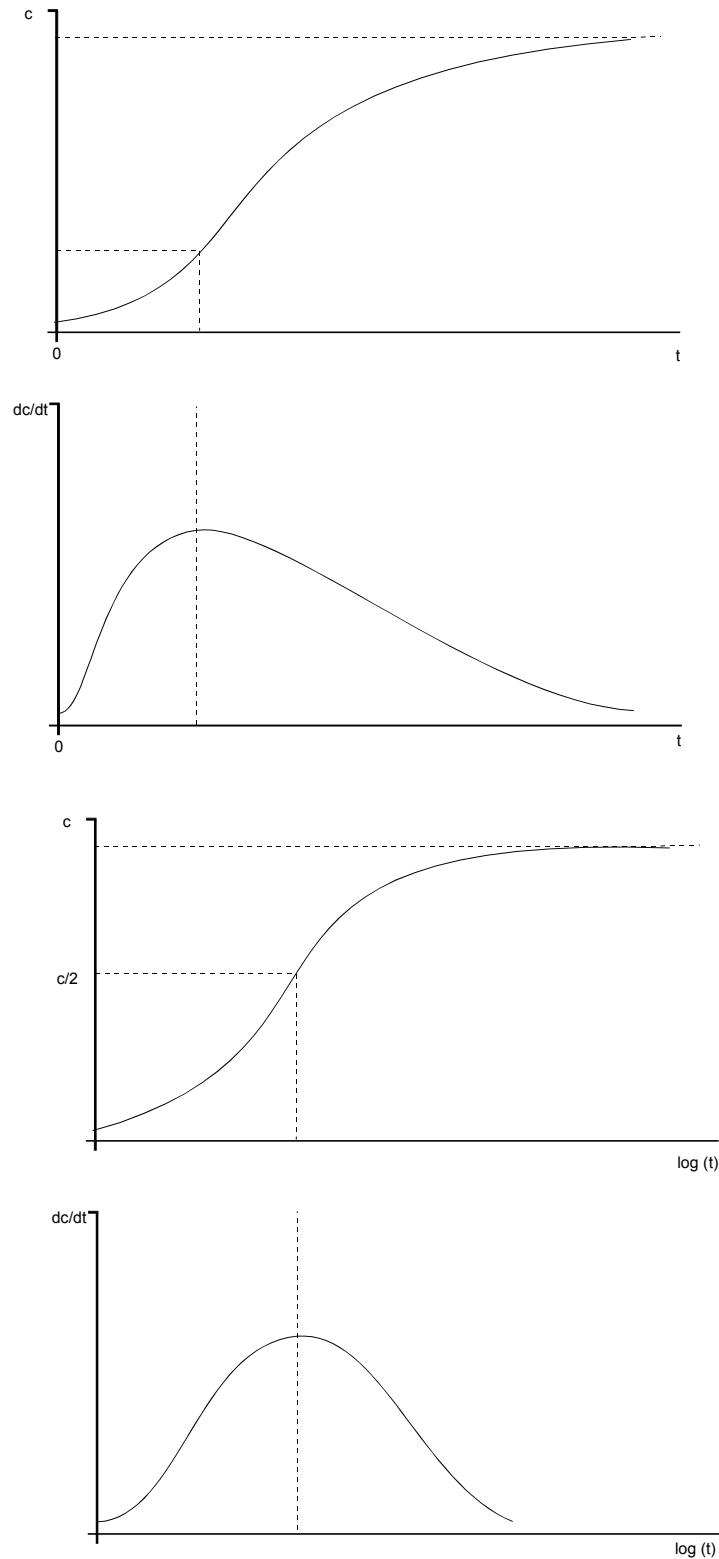


Abbildung 8-1: Die log-logistische Funktion: c vs t und dc/dt vs t , c vs $\log(t)$ und dc/dt vs $\log(t)$

Zur Bestimmung der Parameter der Funktion aus experimentellen Daten (c , t) schreibt man sie in der Form

$$c = \frac{c^* \cdot P \cdot t^b + c_u}{1 + P \cdot t^b}$$

Darin haben die Parameter folgende Bedeutung:

- c_u untere Grenze
- c^* obere Grenze (Kapazität)
- P Lageparameter
- b Steilheitsmaß oder Streuungsmaß

Auch auf die log-logistische Funktion ist als linearisierendes graphisches Verfahren zur Anpassung experimenteller Werte die logit-Transformation anwendbar, und zwar in der Form $\text{logit } c$ vs $\log(t)$ (Abbildung 8-2). Die Regressionsgerade hat die Steigung b und den Achsenabschnitt P .

$$\text{logit}(c) = \log \frac{(c - c_u)}{(c^* - c_u)} = \log(P) + b \cdot \log(t)$$

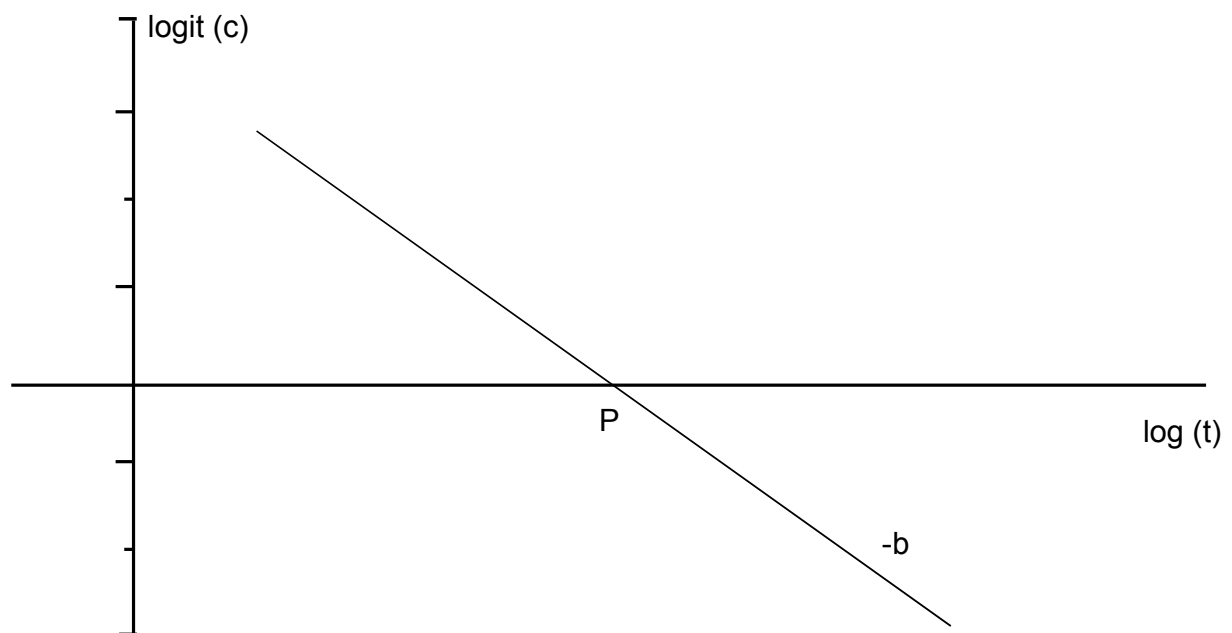


Abbildung 8-2: Logit-Transformation der LLF, $\text{logit}(c)$ vs $\log(t)$

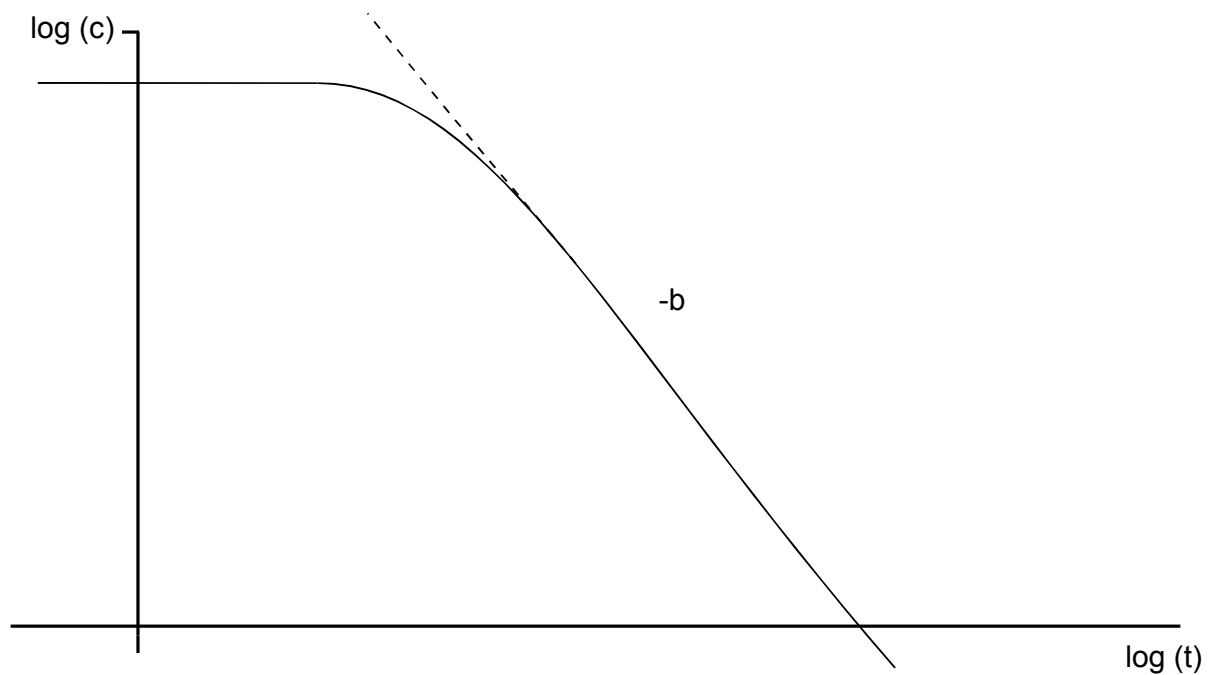


Abbildung 8-3: logarithmische Auftragung der LLF, $\log(c)$ vs $\log(t)$, mit oberer Grenze c^*

Bei Auftragung von $\log(c)$ vs $\log(t)$ (Abbildung 8-3) erhält man einen Kurvenverlauf, der von $\log(c^*)$ aus asymptotisch auf eine Gerade mit der Steigung b schwenkt. Beim Erweitern der Grenzen $c_u \rightarrow 0$ und $c^* \rightarrow \infty$ wird die log-logistische Funktion zu einer unbegrenzten Potenzfunktion

$$c = a t^b$$

$$\log c = \log a + b \log t$$

und damit in einem doppelt logarithmischen Koordinatensystem $\log(c)$ vs $\log(t)$ zu einer Geraden mit der Steigung b (Abbildung 8-3, punktiert) (vgl. Kapitel 9, Fraktale Dimension und Gesetz der Stoffwechselreduktion: Steigung b als Maß der fraktalen Strukturierung oder der Kooperativität)

Wie bei der logistischen Funktion bereits gezeigt, kann das Komplement zur log-logistischen Wachstumsfunktion $LLF = c/c^*$ als log-logistische Sterbekurve $LLS = 1 - LLF$ betrachtet werden. In der komplementären Gleichung ändert sich dabei nur das Vorzeichen des Exponenten b .

$$LLS = 1 - \frac{1}{1+t^{-b}} = \frac{t^{-b}}{1+t^{-b}} = \frac{1}{1+t^b}$$

Literatur:

Balázs Gelléri: "Bestimmung der Porenradienverteilung der Trägermatrix Eupergit C und ihre Beschreibung als fraktale Struktur"; Dissertation Justus-Liebig-Universität Gießen, 1982 FB Biologie

H.R. Bittner, M. Sernetz: "Selfsimilarity Within Limits: Description with the Log-Logistic Function"; in: Fractals in the Fundamental and Applied Sciences, H.-O. Peitgen, J.M. Henriques, L.F. Penedo (eds.), Elsevier, Amsterdam, pp. 47-58 (1991)

Magnus Müller: "Fraktale Charakterisierung der Blutgerinnungskaskade"; Dissertation Justus-Liebig-Universität Gießen, 1998, FB Chemie, ISBN: 3-922306-63-2

8.1 Anwendungsbeispiele der log-logistischen Funktion

Die log-logistische Funktion liegt einer Reihe wichtiger komplexer biologischer Prozesse (Funktion der Zeit t) und Gleichgewichtseinstellungen mit kooperativer Wechselwirkung der Komponenten (Funktion der Konzentration c) zugrunde, die in verschiedenen wissenschaftlichen Disziplinen unabhängig voneinander mit unterschiedlicher Terminologie belegt werden:

Beispiele:

Sauerstoff-Sättigungskurve des Hämoglobins (Physiologie)

Kooperative Enzymkinetik (Biochemie)

Antigen-Antikörper-Wechselwirkung (Immunologie)

Allgemeine Dosis-Wirkungs-Beziehung (Pharmakologie)

Kinetik der Blutgerinnung (Hämatologie)

Porenradialen-Verteilungen von Gelen (Biotechnologie)

Strahlenwirkungsgesetze (Biophysik)

Hyperbolisches Wachstum der Weltbevölkerung (Demographie)

Die Beispiele im Einzelnen:

8.2 Sauerstoff-Sättigungskurve des Hämoglobins

Kooperative Wechselwirkung des tetrameren Hämoglobin-Moleküls Hb_4 (MG 64000) mit dem Liganden O_2

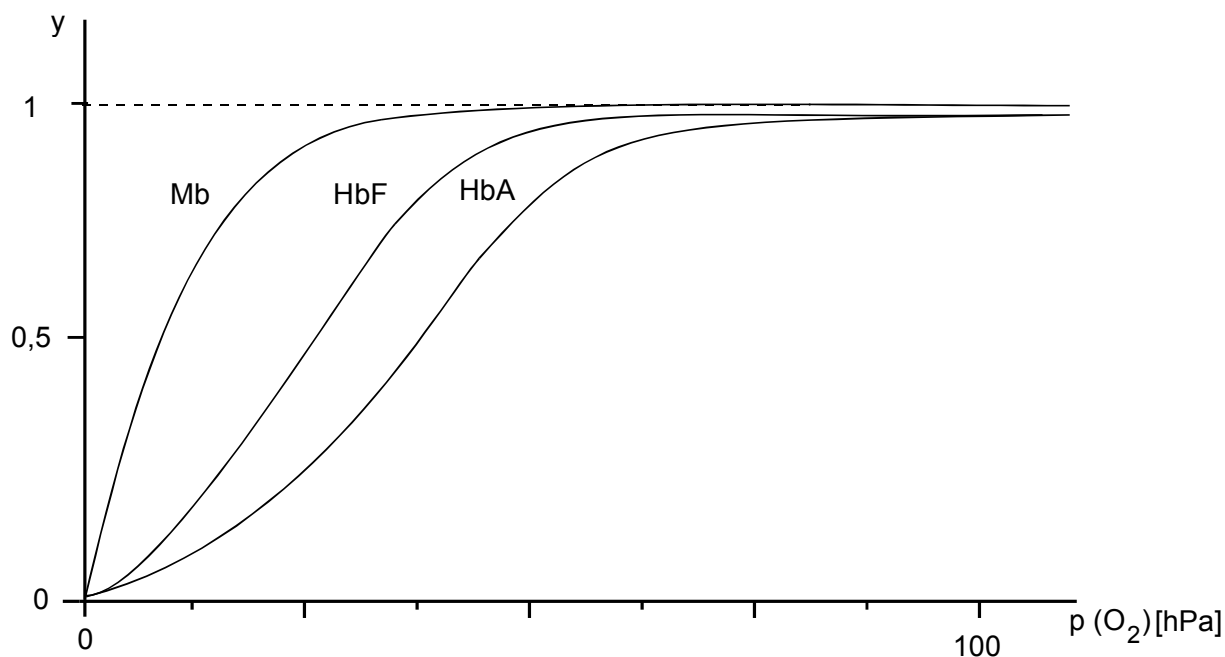
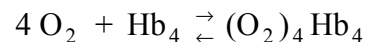


Abbildung 8-4: Vergleich der Sauerstoffsättigung y , HbO_2 vs O_2 für HbA, HbF und Mb

Das ebenfalls O₂-bindende Myoglobin Mb des Muskels liegt nur als Monomer vor (MG 16000), die Bindung ist nicht kooperativ und die Bindungskurve daher nicht sigmoid. Sie liegt wegen höherer Affinität oberhalb der von Hämoglobin, so daß bei gegebenem Partialdruck Sauerstoff vom Hb zum Mb diffundieren kann. Die Erythrozyten des Embryo enthalten ein Hämoglobin Hb F mit höherer Affinität zum Sauerstoff als das Hb A des adulten Organismus. Dadurch kann über die Plazenta ebenfalls Sauerstoff von den Erythrozyten des mütterlichen Kreislaufs zu denen des fetalen Kreislaufs diffundieren.

8.3 Kooperative Enzymkinetik

Kooperative Wechselwirkung des Substrats S mit einem oligomeren Enzym E (z. B. Lactat-Dehydrogenase LDH), Hill-Kinetik mit Hill-Exponent b als Maß der Kooperativität

$$V_0 = \frac{dS}{dt} = \frac{k_{\text{cat}} E \cdot S^b}{K_M + S^b}$$

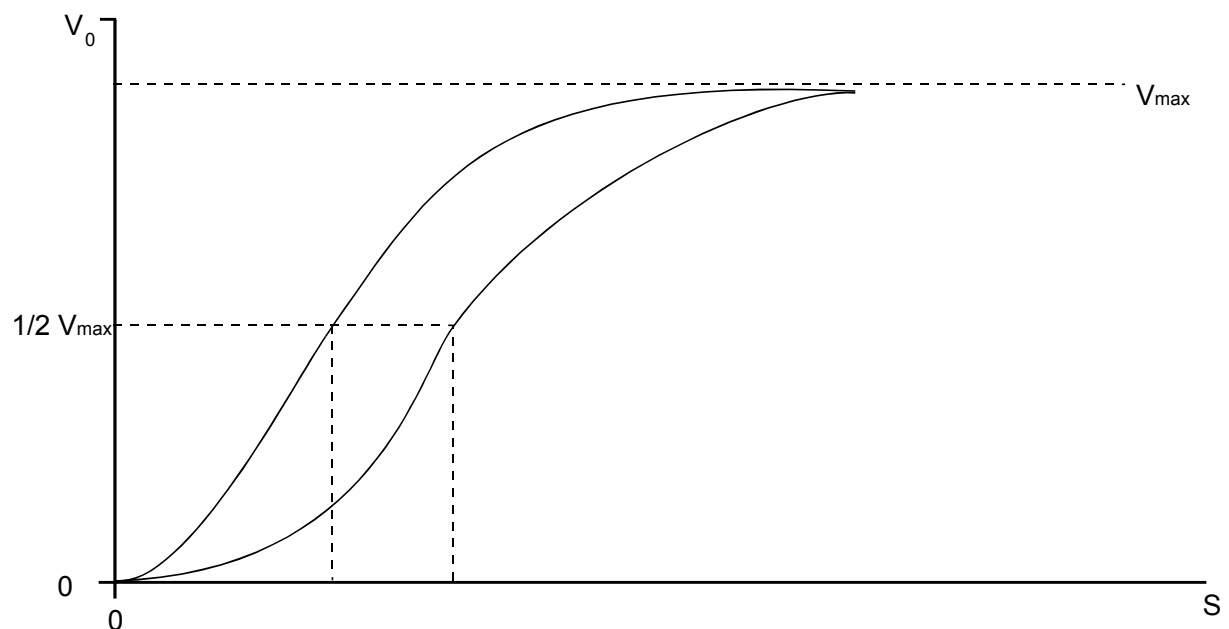


Abbildung 8-5: Kooperative Enzymkinetik

8.4 Antigen-Antikörper-Wechselwirkung

In der Immunologie liegt die LLF auch der kooperativen Wechselwirkung zwischen Antigen Ag und Antikörper Ak zugrunde. Sowohl Ag als auch Ak besitzen mehrere Bindungsstellen, so daß in Abhängigkeit von ihren Konzentrationsverhältnissen unterschiedlich große Ag-Ak-Komplexe entstehen. Deren Konzentration läßt sich z. B. nephelometrisch bestimmen. Die Konzentration der Ag-Ak-Komplexe in Abhängigkeit von der Antigen- oder Antikörper-Konzentration wird durch die Sips-Gleichung mit dem Exponenten b als Maß der Heterogenität der molekularen Zustände beschrieben und als Heidelberger-Kendall-Kurve $AgAk$ vs $\log(Ag)$ oder $AgAk$ vs $\log(Ak)$ dargestellt (Abbildung 8-6). Die LLF liegt dabei doppelt, nämlich sowohl im aufsteigenden Teil bis zum Äquivalenzbereich, als auch umgekehrt (als LLS, s. o. 8) im absteigenden Teil der Kurve vor. Häufigste Anwendung der LLF in der Immunologie ist die Auswertung von Immunoassays über die linearisierende Transformation mittels der Darstellung $\text{logit}(c)$ vs $\log(Ag)$ (Lit: D. Greis, Diplomarbeit FH Gießen 1996, C. Grzeganeck, Diplomarbeit FH Gießen 1996)



$$W = \frac{k \cdot \text{Ag} \cdot \text{Ak}^b}{K + \text{Ak}^b}$$

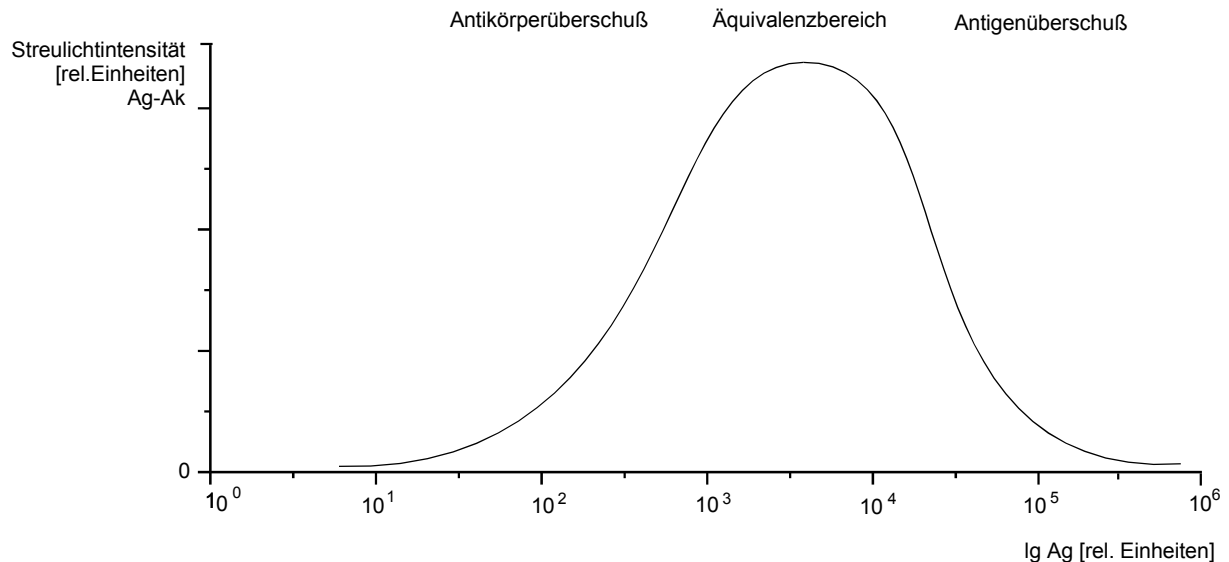
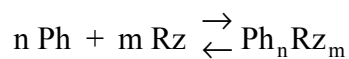


Abbildung 8-6: Heidelberger-Kendall-Kurve, Streulichtintensität der Ag-Ak-Komplexe als Funktion der Ag-Konzentration bei konstanter Ak-Vorgabe

Derselbe Zusammenhang liegt auch den immunologischen Titer-Bestimmungen von Antikörpern in der medizinischen Diagnostik zugrunde, bei denen geometrische Verdünnungsreihen einer Antikörper-Lösung (z. B. Serum) mit Antigen titriert werden.

8.5 Allgemeine Dosis-Wirkungs-Beziehung in der Pharmakologie

Kooperative Wechselwirkung zwischen zellulären Rezeptoren Rz und einem Pharmakon Ph als Liganden (van Krogh-Gleichung). Die Wirkung W als Funktion der Dosis resultiert aus der Sättigung der Ph-Rz-Komplexe in den für das Pharmakon Ph empfindlichen Zellen. Der zunächst eingeführte, einfachere Ansatz (s. o. 3) wird damit auf die LLF erweitert.



$$\frac{W}{W_{\max}} = \frac{D^k}{1 + D^k}$$

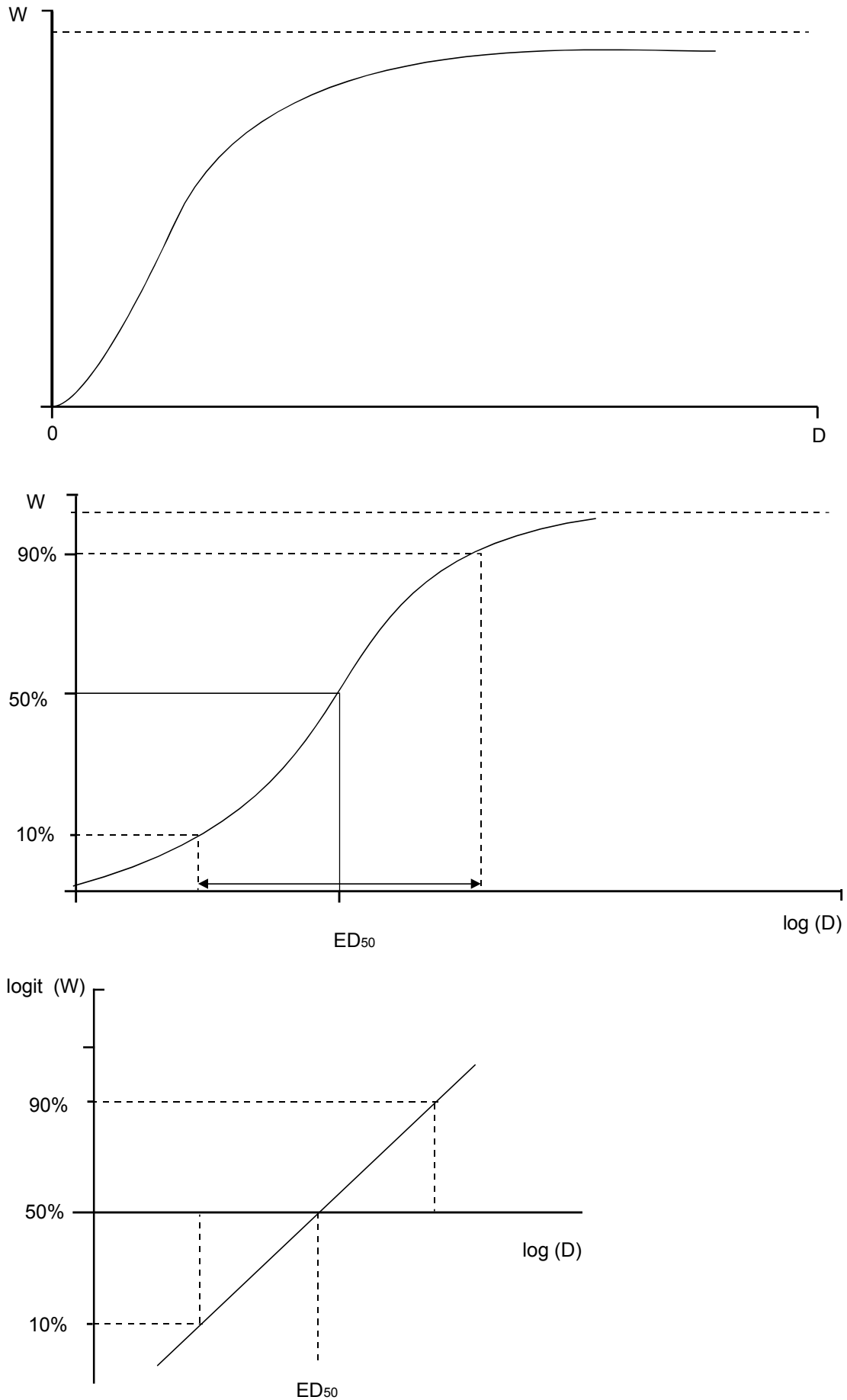


Abbildung 8-7: Dosis-Wirkungskurven W vs D, W vs log(D), logit(W) vs log(D)

Üblicherweise wird die Wirkungskurve über $\log(D)$ dargestellt mit ED50 als Lageparameter und dem therapeutische Bereich zwischen 10% und 90% als Steilheitsmaß. Die logit-Transformation der Wirkung $\logit(W)$ über $\log(D)$ ist die korrekte linearisierende Transformation, fälschlich wird jedoch häufig die probit-Transformation benutzt (s. o. 7.2).

8.6 Kinetik der Blutgerinnung

Beispiel für die log-logistische Funktion als Wachstumsfunktion eines komplexen Prozesses. Der Verlauf der Blutgerinnungskurven ist Ausdruck einer zugrunde liegenden, sich selbst verstärkenden Enzymkaskade mit Rückkopplung und Begrenzung durch die Substrate. Fibrin ist das letzte, unlösliche Produkt P von fünf enzymatischen Kaskadenschritten. Seine Bildungsgeschwindigkeit wächst zunächst progressiv entsprechend einem Potenzgesetz der Zeit, in dem der Wert des Zeitexponenten der Zahl der Kaskadenstufen und der Stärke der Rückkopplung entspricht. Da die Menge des letzten Substrats der Blutgerinnung, des Fibrinogens jedoch begrenzt ist, steigt die Bildungsgeschwindigkeit des Prozesses nicht unbegrenzt an. Durch Einführung einer oberen Grenze für die Produktbildung erhält man für den begrenzten Prozeß wieder die log-logistische Funktion, deren Geschwindigkeit umgekehrt proportional zur Zeit t abnimmt. (Lit. M. Müller, Diss. Gießen 1998)

$$\frac{d[P]}{dt} = k \cdot [P] \quad \Rightarrow \quad \frac{d[P]}{dt} = \frac{b}{t} \cdot [P] \cdot ([P]_{\max} - [P])$$

$$[P] = \frac{[P]_{\max}}{1 + (t_{1/2}^b / t)} \quad \text{oder} \quad \frac{[P]}{[P]_{\max}} = \frac{1}{1 + t_{1/2}^b \cdot t^{-b}} = \frac{t^b}{t_{1/2}^b + t^b}$$

Die eckigen Klammern stehen für die Konzentration der Reaktanden P.

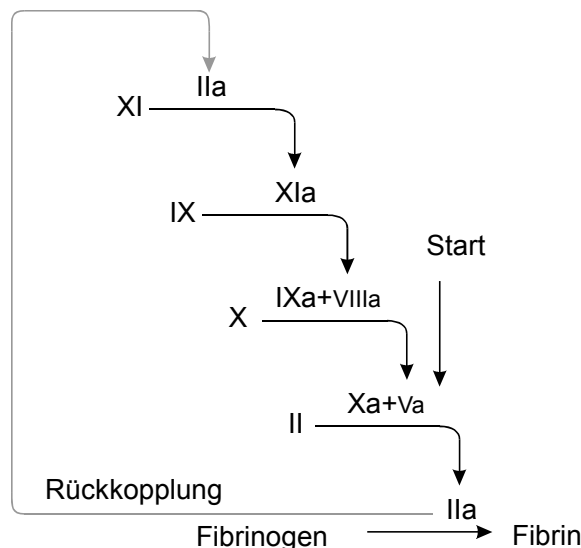


Abbildung 8-8: Gerinnungskaskade (Ausschnitt aus dem extrinsischen System)

Ein ähnliches System von enzymatischen Kaskadenreaktionen liegt auch dem Komplement-System zugrunde: van Krogh-Gleichung für den Hämolysegrad y als Funktion der Komplementkonzentration x

$$y = \frac{Ax^n}{1 + Ax^n}$$

8.7 Porenradien-Verteilungen von Gelen

Gele stellen im molekularen Bereich ein räumliches Netzwerk zweier durchgängig ineinander verwobenen Phasen dar, nämlich der festen Phase eines vernetzten, quellbaren Polymers, und der flüssigen Phase eines Lösungsmittels (z. B. in Wasser gequollenes vernetztes Polysaccharid). Die Durchgängigkeit beider Phasen wird als offene Porosität bezeichnet. Die flüssige Phase des Gels spannt mit einer sehr breiten Porenradien-Verteilung ein inneres Volumen auf, das für gelöste Moleküle in Abhängigkeit von ihrer Größe (Radius R , Molekulargewicht $MG \sim R^3$) durch Diffusion unterschiedlich zugänglich oder permeabel ist. In der Gelfiltration oder Größen-Ausschluß-Chromatographie nutzt man diese Eigenschaft zur präparativen Trennung und zur Molekulargewichtsbestimmung unterschiedlich großer Moleküle. Umgekehrt läßt sich mit derselben Technik mittels Testmolekülen bekannter Größe die kumulative Porenradien-Verteilung des Gels als dessen Kennlinie bestimmen. Sie stellt in einer Auftragung des Siebkoeffizienten K_d vs $\log MG$ eine symmetrische S-Kurve dar und kann gut durch eine log-logistische Verteilung angepaßt werden.

Die Grenze zwischen der festen und der flüssigen Phase des Gels stellt eine hochgefaltete Fläche mit fraktalen Eigenschaften dar (s. u. Kapitel 9), deren fraktale Dimension ebenfalls aus den Parametern der experimentell bestimmten log-logistischen Porenradien-Verteilung berechnet werden kann (M. Sernetz et al.: "Chromatography"; in: *The Fractal Approach to Heterogeneous Chemistry: Surfaces, Colloids, Polymers*. David Avnir (ed.) Chapter 4.2.3., John Wiley & Sons Ltd., Chichester 361-379 (1989)).

Ähnliche Argumentation gilt für die Interpretation von Durchlaßkurven poröser Membranen und für die Nutzung ihres cut off in der Biotechnik und Medizin.

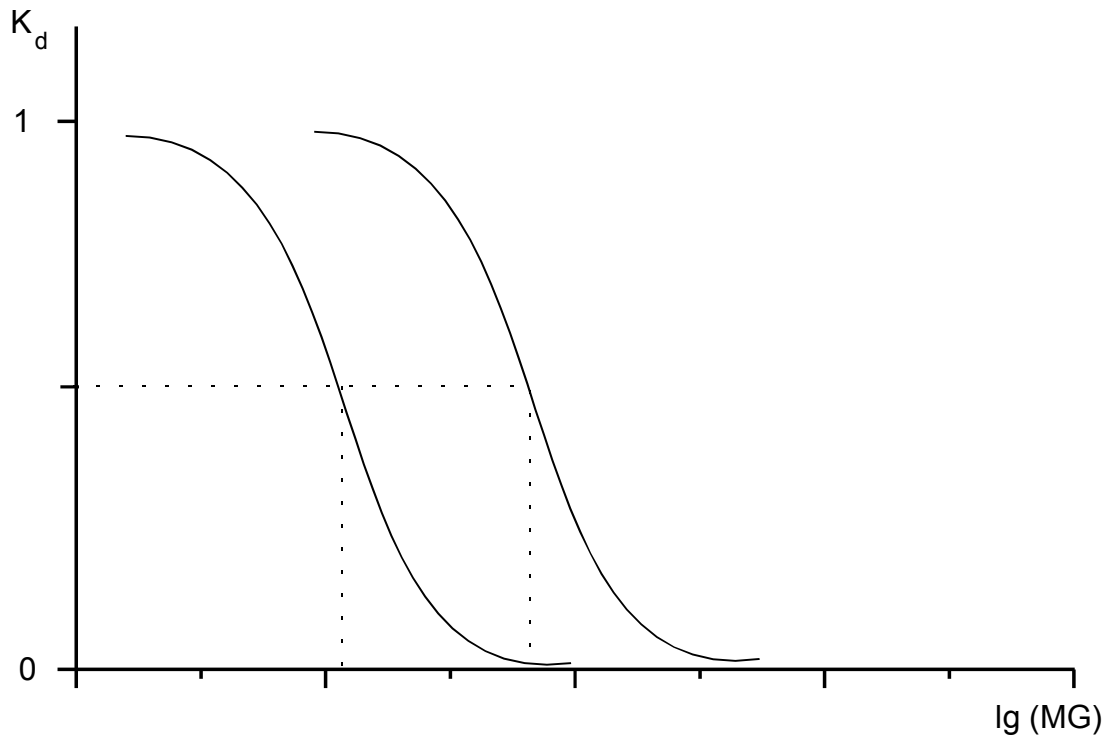


Abbildung 8-9: K_d vs $\lg(MG)$ für verschiedene Gele mit unterschiedlicher Porosität

8.8 Strahlenwirkungsgesetze in der Biophysik

Für die Wirkung ionisierender Strahlung in biologischem Gewebe in Abhängigkeit von der absorbierten Dosis gelten ganz ähnliche Gesetzmäßigkeiten wie für die Dosis-Wirkungs-Beziehung in der Pharmakologie. Sie sind jedoch um einige dort wichtige zusätzliche Phänomene zu erweitern (z. B. Ein- und Mehrtreffertheorie, Repair; Lit.: J. Kiefer, Biologische Strahlenwirkung, Birkhäuser, Basel 1989). Anwendungen betreffen z. B. die Dosimetrie und die Target size analysis als ein Verfahren zur Bestimmung von Einfangquerschnitten biologischer Moleküle in situ.

In der Photographie nimmt die Schwärzung S eines Films als Funktion der Belichtung B entsprechend einer log-logistischen Funktion zu. Zur Kennzeichnung der Filmempfindlichkeit, Körnung und Steilheit eines Filmes wird üblicherweise eine Darstellung von S vs $\lg(B)$ gewählt. (Abbildung 8-10). Die Schwärzung S entspricht der Extinktion im Lambert-Beer'schen Gesetz. Die Belichtung $B = E \cdot t$ ist das Produkt aus der Beleuchtungsstärke E und der Belichtungszeit t , die im Nutzungsbereich eines Films, das heißt im mittleren Teil der Schwärzungskurve, über die Helligkeit und Blendenzahl (Apertur) gegeneinander verrechnet werden können (Bunsen-Roscoe-Reziprozitätsgesetz).

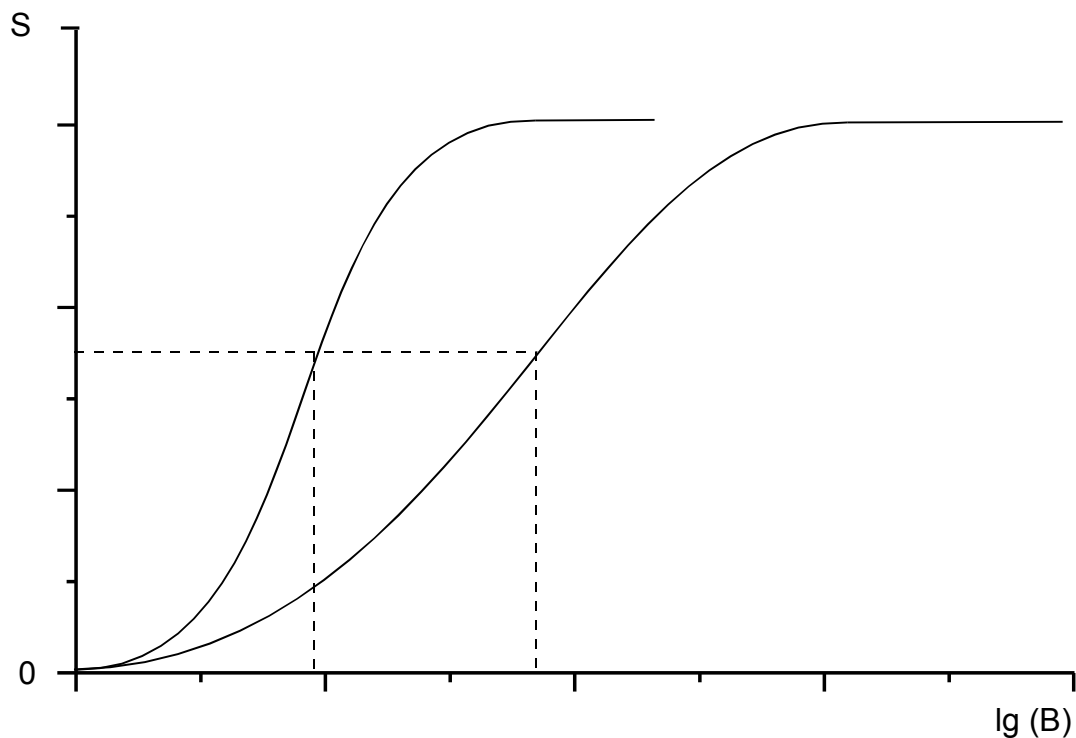


Abbildung 8-10: Schwärzungskurven S von Filmen als Funktion der Belichtung B

8.9 Vergleich von Dosis-Wirkungsbeziehungen in der Pharmakologie und in der Strahlenbiophysik

8.9.1 Dosis-Wirkungsbeziehungen

Pharmakologie	Biophysik, Radiologie, Photographie
Dosierung	Dosimetrie
Dosis: Masse (g, mol) Moleküle	Dosis: Partikeln Photonen, Quanten
Dosis-Konzentration $c = \text{Dosis}/\text{Volumen}$	absorbierte Photonendosis = abs. Partikeln/(Fläche x Schichtdicke) = abs. Partikeln/Volumen
Dosisstrom = Dosis/Zeit	Dosisstrom (flow) = Partikeln/Zeit
Dosisleistung = Dosis/(Volumen x Zeit)	Fluß (flux), Photonenstromdichte E = Partikeln/(Fläche x Zeit) Fluenz F = Flux x Zeit = Partikeln/Fläche F = E x t
Dosis-Wirkungs-Kurven	Fluenz-Effekt-Kurven

8.9.2 Fluenz-Effekt-Beziehungen in der Strahlenbiophysik

Fluenz-Effekt-Kurven siehe Abbildung 8-11, vgl. auch Kapitel 8.5

a) Bunsen-Roscoe'sches Reziprozitätsgesetz (Abbildung 8-10)

$$y_{\text{rel}} = f(B) = f(E \cdot t)$$

$$y_{\text{rel}} = 1 - e^{-kF}$$

$$= 1 - e^{-kEt}$$

Belichtung in der Photographie:

Belichtung B = Fluenz F = Beleuchtungsstärke B · Belichtungszeit t

E und t sind im Nutzungsbereich austauschbar

k Einfangquerschnitt (Fläche/Partikel), vgl. Target size analysis in der Strahlenbiophysik

b) kumulative Giftwirkung, Reizmengen-Gesetz, Ein-Treffer-Theorie, Kanzerogene

c) kumulative Giftwirkung mit Regeneration, N-Treffer-Theorie bei regenerierenden, metabolisierenden Systemen (Organismen)

$$y_{\text{rel}} = (1 - e^{-kF})^n$$

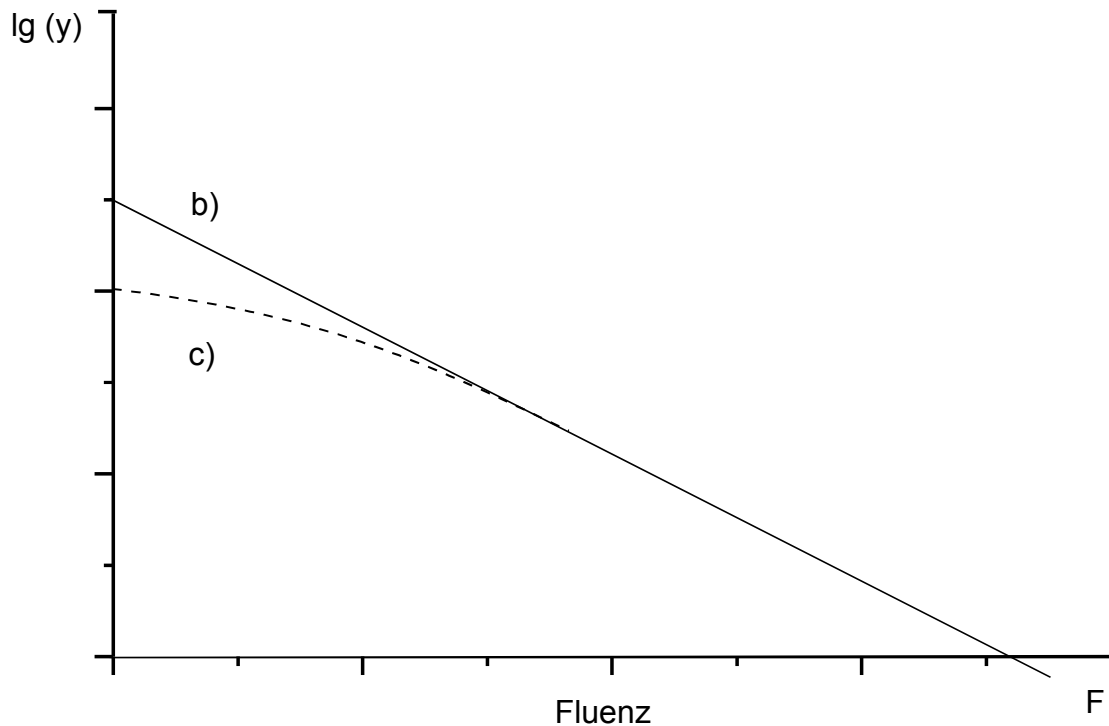


Abbildung 8-11: Treffer-Fluenz-Kurven $\log(y)$ vs F , für b) und c)

8.10 Hyperbolisches Wachstum der Weltbevölkerung

Das Wachstum der menschlichen Population, gesamt oder in Teilgebieten, ist im Gegensatz zu vielen Wachstumsprozessen in der Natur weder unbegrenzt exponentiell (Malthus) mit konstanten Verdopplungszeiten (4.2), noch begrenzt logistisch (Verhulst) (6.4). Entgegen der vorherrschenden und bisher darauf basierenden Lehrmeinung über die menschliche Bevölkerungsexplosion (Club of Rome) konnte Heinz von Foerster (1960) nachweisen, daß die Weltbevölkerung vielmehr „überexponentiell“, nach einem Potenzgesetz mit einem Exponenten größer eins und damit zunehmend kürzer werdenden Verdopplungszeiten wächst.

$$N(t) = \frac{K}{(t_0 - t)^k} \quad (\text{allgemeine Form})$$

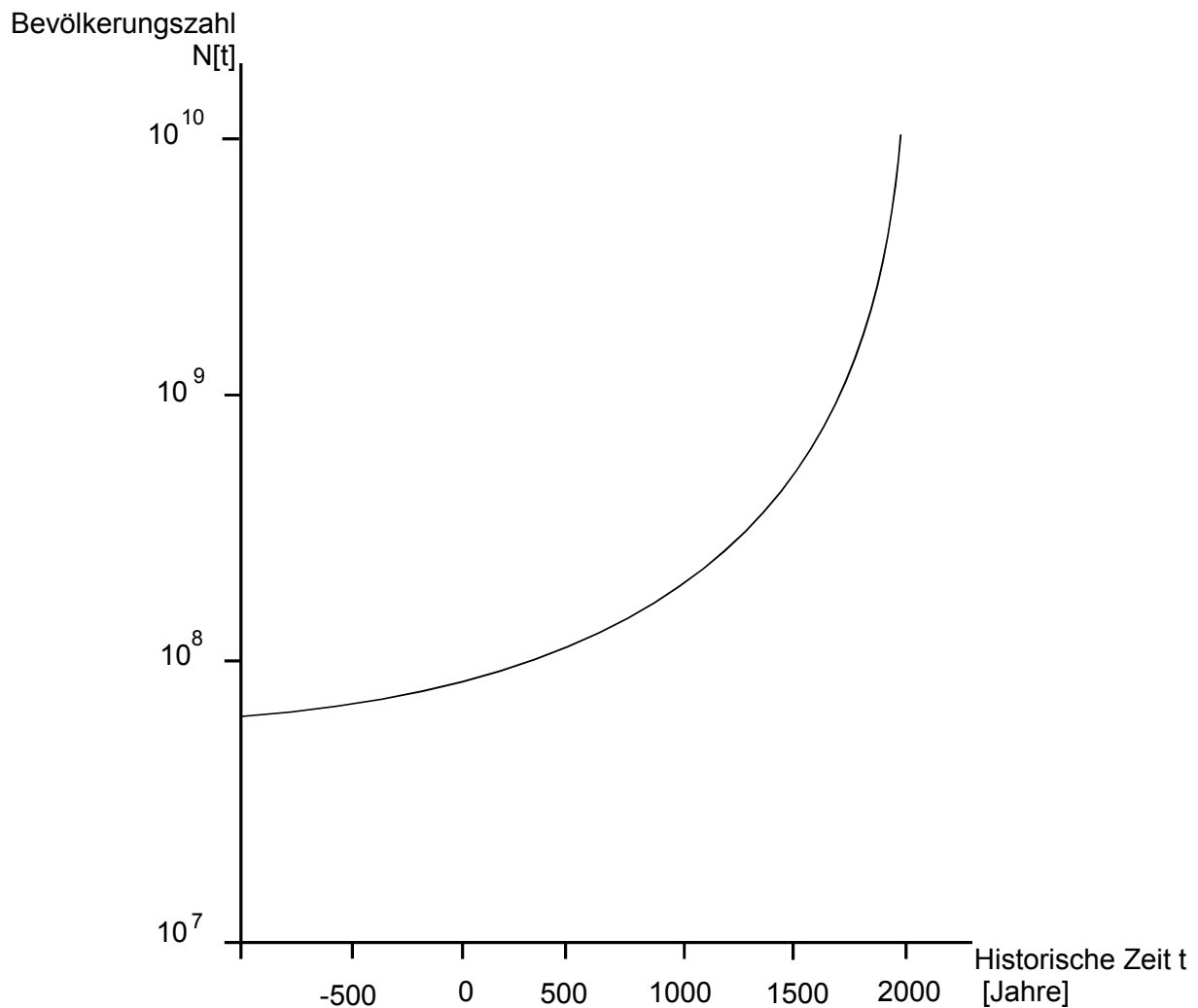


Abbildung 8-12: Hyperbolisches Wachstum der Weltbevölkerung (nach v. Foerster)

$$\frac{dN}{dt} = b \cdot N^2 \quad N \approx t^{-1}$$

Dies wird plausibel aufgrund von Kooperativität, Rückkopplungen und Wechselwirkungen, Eigenschaften, die in diesem ausgeprägten Maße nur der menschlichen Spezies als Population zukommen. Die bis zu diesem Jahrhundert beobachteten Verdopplungszeiten verkürzten sich linear (Abbildung 8-14). Diese Art der Explosion führt aber im unbegrenzten Fall zu einer Singularität an einem bestimmten Zeitpunkt t_d , dem „Doomsday“, für den von Foerster in einem damals provokativen Artikel Freitag, den 13.11.2026 berechnete (Lit: H. von Foerster, P. M. Mora, L. W. Amiot, Science, 132, 1291-95, 1960; M. Winnewisser, Justus-Liebig-Symposium 1996).

Die Wachstumsrate dN/dt ist also hyperbolisch überproportional zur Zeit t , oder die Verdopplungszeiten verkürzen sich linear. Der unbegrenzte Fall ist wie beim unbegrenzten exponentiellen Wachstum nicht realistisch. Berücksichtigt man aber eine Obergrenze N^* , so kann man den unlimitierten in den limitierten Fall überführen und erhält die Funktion des begrenzten log-logistischen Wachstums der menschlichen Population unter kooperativen Bedingungen.

$$\frac{N(t)}{N^*} = \frac{1}{(1 + (t_H)^b \cdot t^{-b})}$$

Die Größe des Zeitexponenten ist wieder eine Aussage über das Ausmaß der Kooperativität innerhalb der Population. Die log-logistische Funktion kann also als entschärfte Form des hyperbolischen Wachstums angesehen werden (Lit.: M. Müller, Diss. Gießen 1998). Die heutigen Modelle zur Beschreibung der Bevölkerungsentwicklung gehen in unterschiedlicher Weise von solchen Begrenzungen aus (vgl. Abbildung 6-18, Abbildung 8-15).

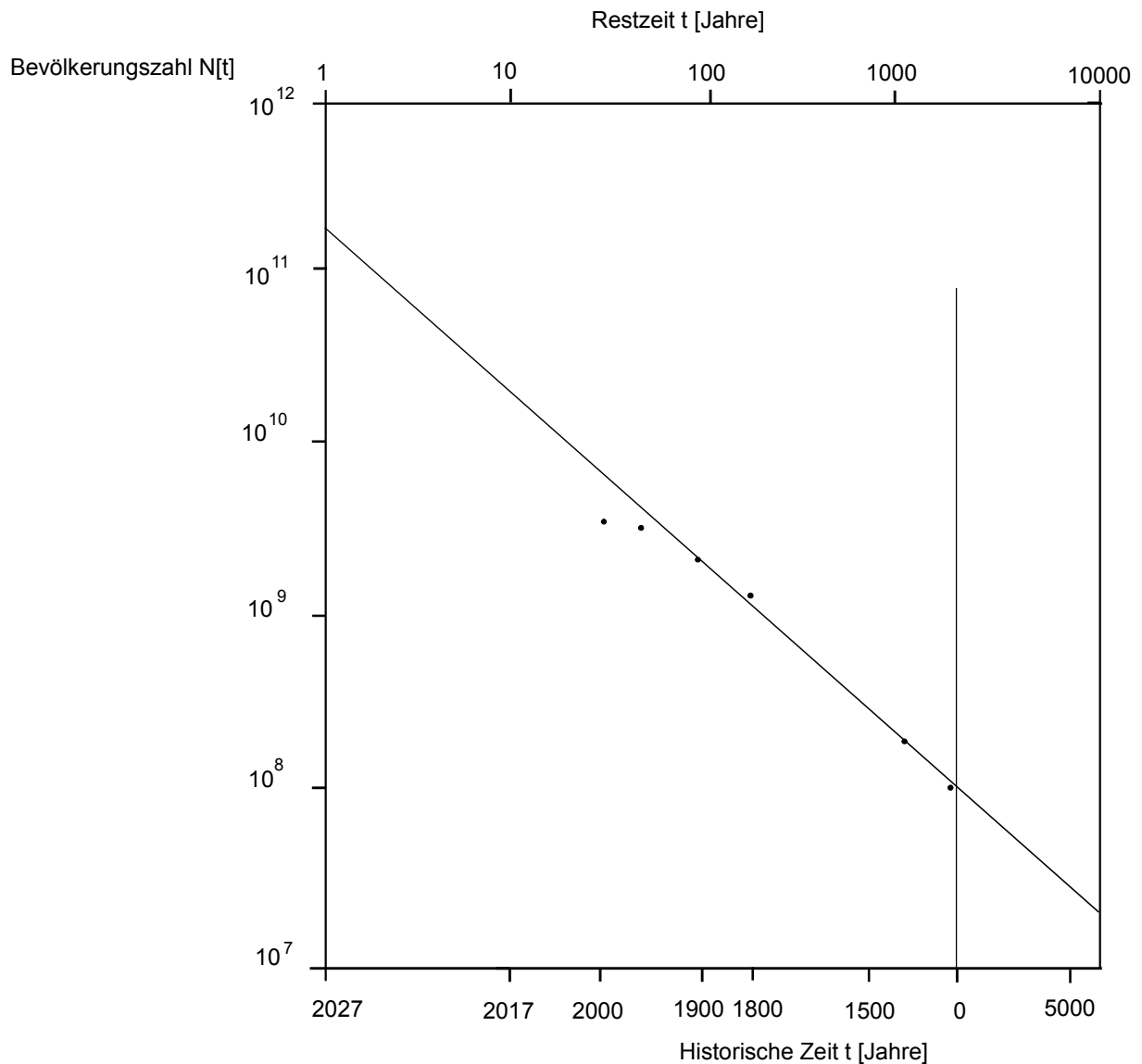


Abbildung 8-13: Entwicklung der Weltbevölkerungszahl $N(t)$, berechnet nach dem Modell von v. Foerster et al.

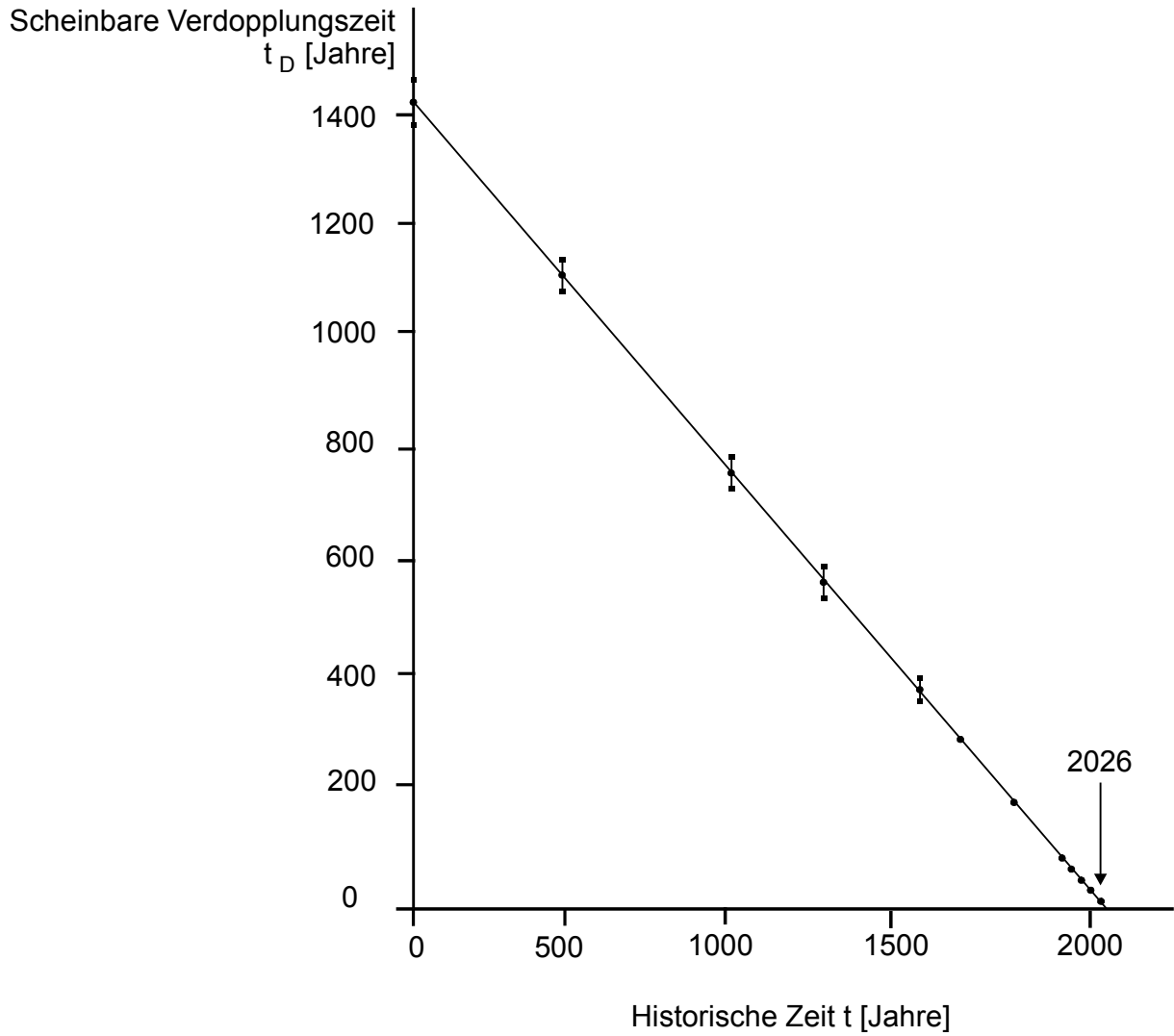


Abbildung 8-14: Verkürzung der scheinbaren Verdopplungszeit der Weltbevölkerung (nach v. Foerster) mit der Singularität (doomsday) im Jahr 2026

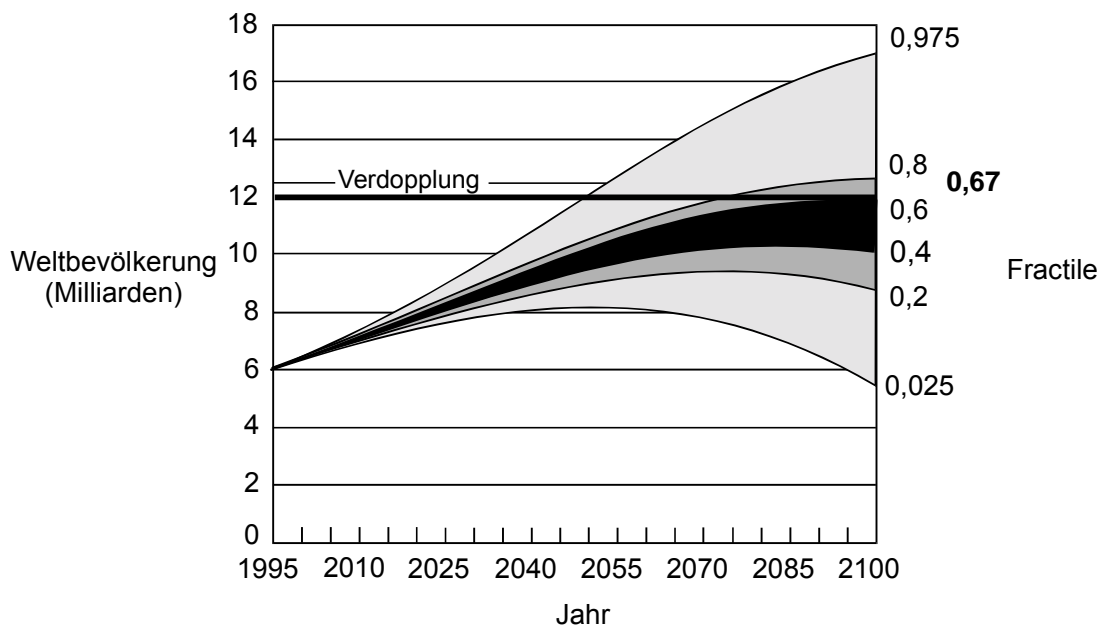


Abbildung 8-15: Bevölkerungswachstum, Extrapolationen bis 2100, Fractile (nach W. Lutz et al., Nature 387, 1997)

9 Das Gesetz der Stoffwechselreduktion, Skalenverhalten und Allometrie

Literatur:

M. Sernetz, B. Gelléri, J. Hofmann: "The organism as bioreactor. Interpretation of the reduction law of metabolism in terms of heterogeneous catalysis and fractal structure"; J. Theoretical Biology 117, 209-239 (1985),

M. Sernetz: "Fraktale biologische Strukturen: Chaos und Ordnung im Organismus"; in: Berichte der Justus Liebig-Gesellschaft zu Gießen e.V., Band 5, Symposium "Was Liebig ahnte aber nicht wissen konnte: Von der Energie über die Entropie zur fraktalen Struktur der Materie" (2000)

9.1 Allometrie und Skalenverhalten

Bei der Besprechung der Dosis-Wirkungs-Beziehung in der Pharmakologie (vgl. 8.5) wurde bisher der Einfluß der Körpergröße nicht diskutiert. Es ist unmittelbar einleuchtend, daß die Verabreichung einer konstanten Menge eines Pharmakons (Dosis in g, mol oder E) bei verschieden großen Individuen (Maus, Mensch, Elefant) zu unterschiedlich starken Wirkungen führen muß. Bei der Darstellung der Dosis-Wirkungs-Diagramme (Abbildung 7-8) wird stillschweigend die Dosis auf eine Spezies bestimmter Größe (Körpermasse, Volumen) bezogen, so daß die Abszisse eigentlich die Dimension einer relativen Dosis bzw. eines Massenverhältnisses (g/kg) oder einer Konzentration (g/l) besitzt. Schließlich sind es ja auch die Konzentrationen $c = D/V_V$ eines Pharmakons, die im Organismus eine bestimmte Wirkung erzeugen (vgl. 3).

Um Vergleiche zwischen verschieden großen Individuen einer Art (z. B. Menschen) und zwischen verschiedenen, aber vergleichbaren Spezies (z. B. Säugern) zu ermöglichen, ist es notwendig, ein geeignetes Bezugsmaß zu finden. Daß die Körpergröße, wie man intuitiv vermuten möchte, nicht unmittelbar das geeignete und hinreichende Bezugsmaß ist, mag dabei zunächst überraschend sein. Das Problem stellt sich nicht nur für die Dosis-Wirkungs-Beziehung in der Pharmakologie, sondern gilt viel allgemeiner für den Vergleich von Funktionen, Leistungen oder metabolischen Umsetzungen verschieden großer Organismen in der vergleichenden Stoffwechselphysiologie und Medizin.

Geeignete Meßgrößen für Umsätze von Substraten $U = (dS/dt)$ als Funktion der Größe eines Organismus (Masse M oder Volumen V) sind zum Beispiel die O_2 -Verbrauchsrate oder die CO_2 -Produktionsrate (mol/s), die Clearance der Nieren (ml/min) als Funktionsmaß für eine Organleistung oder der Energie-Grundumsatz (J/s oder kcal/d).

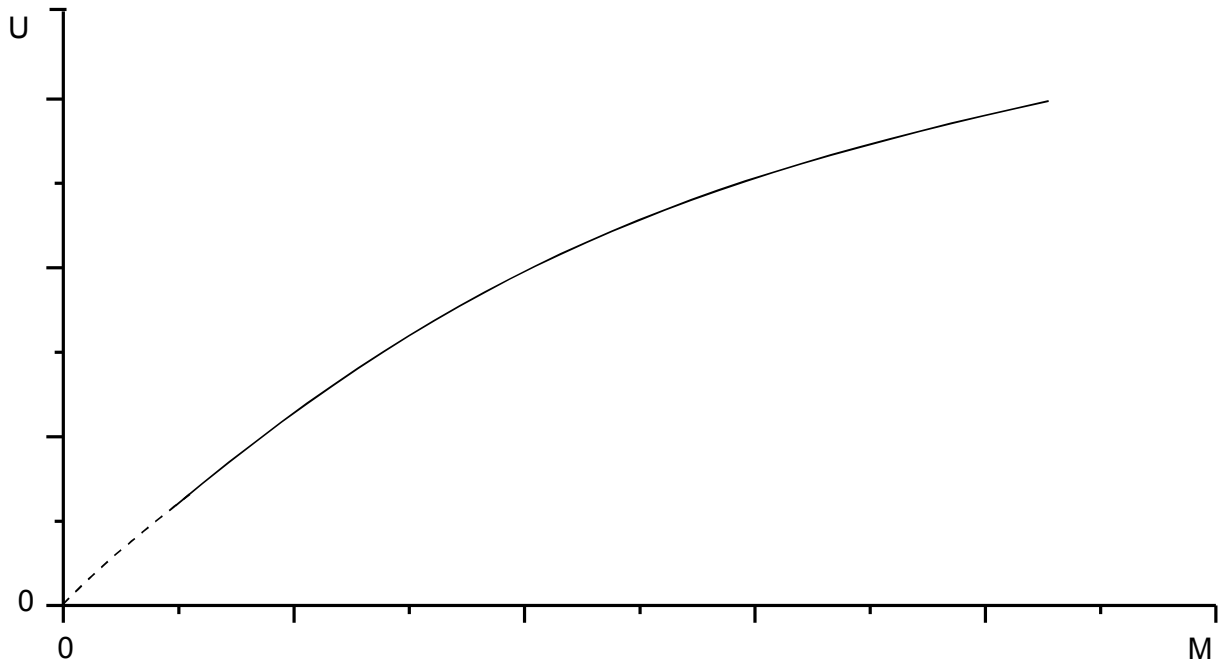


Abbildung 9-1: Umsatz U vs Körpermasse M

Trägt man die Umsätze U gegen die Körpermasse M auf (Abbildung 9-1), so stellt man fest, daß sie der Größe nicht direkt proportional sind, sondern nur in einem geringeren Maß zunehmen: Ein Organismus von 10-fachem Gewicht weist weniger als den 10-fachen Umsatz gegenüber dem Vergleichsorganismus auf. Ein großer Organismus „verheizt“ pro Masseneinheit weniger als ein kleiner. Das heißt, daß der spezifische Umsatz, nämlich das Verhältnis U/M keine Konstante ist, sondern mit zunehmender Körpergröße abnimmt. Darauf beruht die Bezeichnung „Gesetz der Stoffwechselreduktion“, genauer „Gesetz der Reduktion spezifischer Stoffwechselraten“.

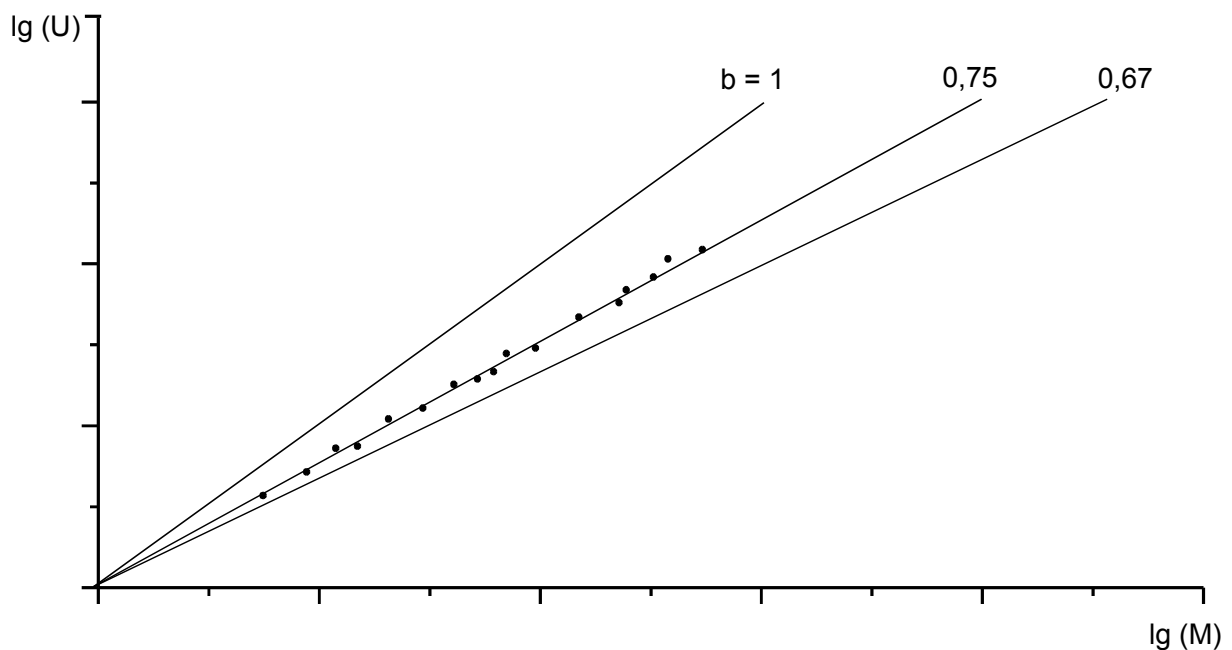


Abbildung 9-2: lg (Umsatz) vs lg (Körpermasse)

Wegen des sehr großen, experimentell zur Verfügung stehenden Meßbereichs von etwa 6 Dekaden (von der Maus bis zum Elefanten) trägt man traditionell die Logarithmen der

Umsätze gegen die Logarithmen der Massen auf (Abbildung 9-2). Bei logarithmischer Darstellung liegen die Meßwerte auf einer Geraden mit der Steigung $b < 1$, und der Zusammenhang kann beschrieben werden durch eine Potenzfunktion

$$U = a M^b$$

oder

$$\lg(U) = \lg(a) + b \lg(M)$$

mit $b < 1$. Der spezifische Umsatz $U_{\text{spez}} = U/M$ fällt dementsprechend (Abbildung 9-3) mit

$$U_{\text{spez}} = a M^{b-1}$$

oder

$$\log(U/M) = \log(a) + (b-1) \log(M)$$

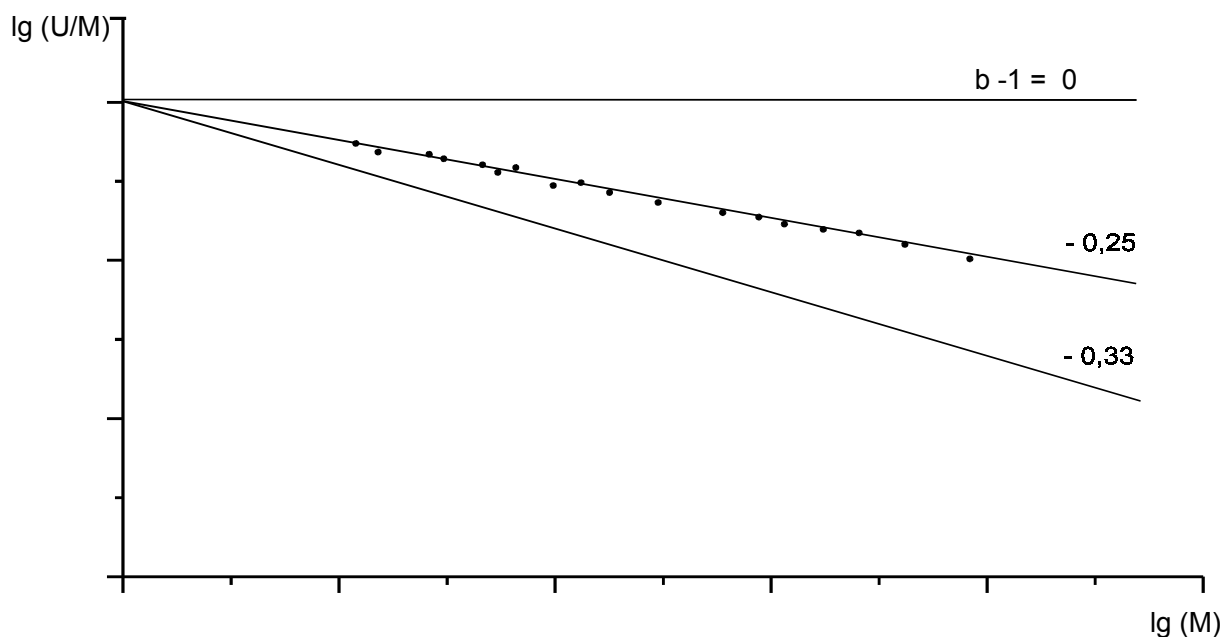


Abbildung 9-3: $\lg(\text{spez. Umsatz } U/M)$ vs $\lg(\text{Körpermasse } M)$

Die Interpretation einer solchen Potenzfunktion mit einem nicht-ganzzahligen Exponenten b und die experimentelle Bestimmung des Wertes von b waren lange Gegenstand kontroverser Diskussion in der Biologie und vergleichenden Stoffwechselphysiologie. Eine erste Deutung stammt von M. Rubner (1894), der postulierte, daß der Umsatz eines Organismus seiner Oberfläche proportional sein sollte. Dieser physikalisch gut begründete Ansatz führte zur Formulierung der sogenannten „Rubnerschen Oberflächenregel“, nach der in dem Potenzgesetz der Zahlenwert des Exponenten $b = 2/3$ bzw. $b-1 = -1/3$ sein sollte, wenn man die geometrische Oberfläche O ähnlicher Körper als proportional der $2/3$ -Potenz des Volumens V ableitet, $O \propto V^{2/3}$. Jedoch stellte sich sehr bald heraus, daß der von Rubner theoretisch geforderte Wert des Körpermassenexponenten mit $b = 2/3$ gegenüber dem experimentellen Befund signifikant zu niedrig ist. Vielmehr steigen die Umsätze stärker als die Rubnersche Oberfläche. Die so definierten (oberflächen-)spezifischen Umsätze $U/M^{2/3}$ sind wiederum nicht konstant und nehmen mit der Größe ab. Trotzdem wird die Rubnersche Oberflächenregel (mit empirischen Korrekturformeln) bis heute in der Medizin zur Standardisierung physiologischer Größen tradiert. So bezieht man physiologische Größen beim Menschen auf eine fiktive Standardoberfläche von $1,72 \text{ m}^2$ und bezeichnet gar die Bezugsgröße M^b fälschlich als sogenanntes „metabolisches Körpergewicht“.

Der tatsächliche Wert des Exponenten b ist heute experimentell durch eine Vielzahl exakter Messungen über den großen Körpermassenbereich von 6 Dekaden mit $b \cong 0,74... \cong 3/4$ gut belegt. Erst durch Bezug von Umsätzen auf dieses von der Natur vorgegebene Bezugsmaß erhält man konstante, massen- und speziesunabhängige spezifische Umsätze $U_{spez} = U/M^{0,74}$ und damit die Basis für den Vergleich von Meßdaten unterschiedlich großer ähnlicher Organismen in der vergleichenden Stoffwechselphysiologie, Medizin und Pharmakologie.

Umsatz wachsender Organismen: Für das Gesetz der Stoffwechselreduktion muß die Gültigkeit auf den Vergleich „ähnlicher“ Organismen eingeschränkt werden. Das gilt sowohl für den inter-spezies-Vergleich (z. B. Säuger, Vögel) als auch insbesondere für den intra-spezies-Vergleich (z. B. kleine - große Menschen, gegenüber wachsenden - nicht wachsenden Menschen). Der Stoffwechsel eines wachsenden Organismus setzt sich zusammen aus dem Erhaltungs- und dem Wachstumsstoffwechsel, er ist also um den Wachstumsstoffwechsel höher als der eines nicht wachsenden aber gleich schweren Organismus. (Beispiel: Ein 10 kg schweres Kind hat einen etwa doppelt so hohen Stoffwechsel wie ein 10 kg schwerer ausgewachsener Hund.)

$$U_{gesamt} = U_{Erhaltung} + U_{Wachstum}$$

Die spezifischen Stoffwechselraten gehen während des Wachstums asymptotisch von denen der Neugeborenen über die Jugendliche auf die der Erwachsenen zurück (Abbildung 9-4).

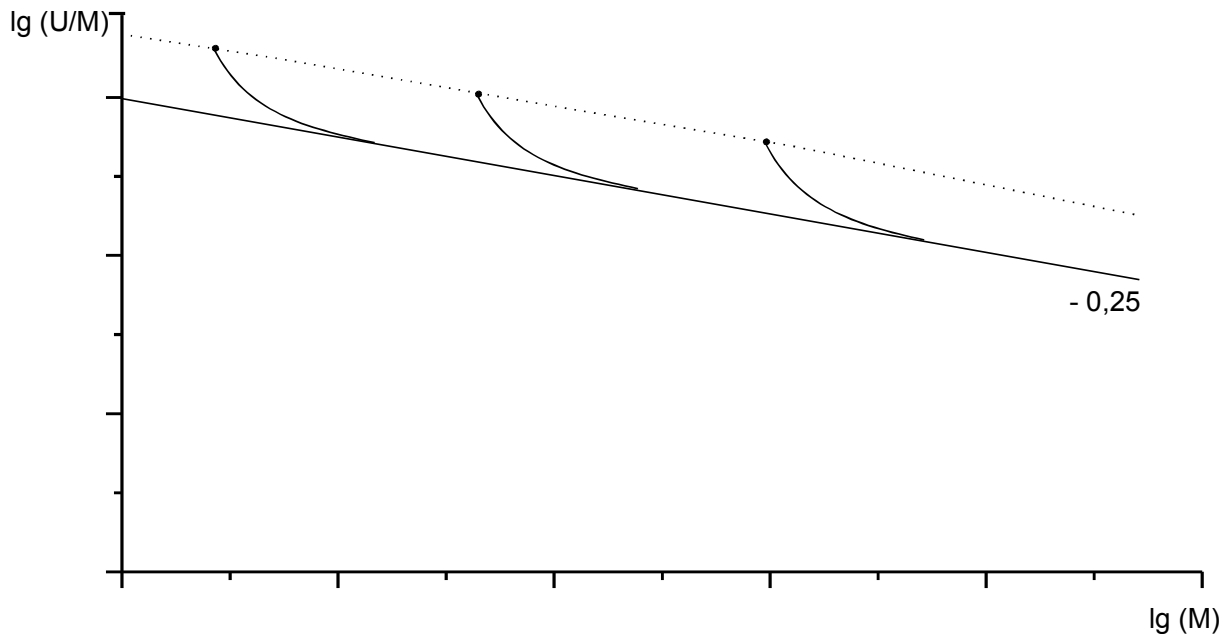


Abbildung 9-4: Lg (U/M) vs lg (M) mit asymptotischem Verlauf des Wachstumsanteils von der Geburt bis zum erwachsenen Organismus für drei verschiedene Spezies

Konsequenzen für die Pharmakologie: Wie muß man dosieren, um bei verschiedenen großen Individuen gleiche relative Wirkungen zu erzielen? Wie extrapoliert man Erfahrungswerte von Dosierungen aus Tierversuchen von einer Spezies auf eine andere, z. B. vom Kaninchen über Hunde auf den Menschen? Nach dem Gesetz der Stoffwechselreduktion verhalten sich die Dosierungen D_1 und D_2 für zwei (nicht wachsende) Organismen mit den Körpermassen M_1 und M_2 wie

$$D_1/M_1^{0,75} = D_2/M_2^{0,75}$$

$$D_1/D_2 = (M_1/M_2)^{0,75}$$

Allometrie: Der Befund, daß eine Stoffwechselgröße einer nicht-ganzzahligen Potenz der Körpermasse folgt, war den Physiologen so befremdlich, daß sie dafür den Begriff Allometrie prägten, wörtlich das fremdartige Maß, $\alpha\lambda\lambda\omicron\ \mu\epsilon\tau\rho\nu$. Weder ist das, was man auf die Waage bringt, das Körpergewicht, eine zur Charakterisierung von Organismen und ihrer Strukturierung und Leistungen hinreichende Größe, noch ein davon durch eine „krumme“ Potenz abgeleiteter Ausdruck wie das sogenannte „metabolische Körpergewicht“. Dies ist nämlich von der Dimension kein Gewicht und hat dadurch nur zu falschen Assoziationen in der Medizin geführt. Das Phänomen der Allometrie in der Biologie hat erst in jüngster Zeit durch die fraktale Geometrie eine einfache und logische Erklärung gefunden (s. u.). Ähnliche Zusammenhänge gelten auch für viele fraktal strukturierte Systeme in der Natur, der Technik und Biotechnologie und werden dort als Skalenabhängigkeit (scaling) bezeichnet.

9.2 Fraktale Struktur, fraktale Dimension

Skalenabhängigkeit einer Meßgröße, z. B. in Form von Potenzfunktionen mit nicht-ganzzahligen Exponenten, tritt immer dann auf, wenn eine Meßgröße nicht unabhängig vom gewählten Maßstab ist, sondern eine Funktion des zur Messung angelegten Maßstabs bleibt. Die Beobachtung tritt überall dort auf, wo die Messung einer Eigenschaft durch die Strukturiertheit des Objekts in unterschiedlichen Maßstabsbereichen und durch deren Auflösung mit unterschiedlichen Maßstäben beeinflusst wird.

Beispiele:

Wie groß ist die Länge einer strukturierten Linie, die man mit einem nicht-strukturierten, eindimensionalen Längenmaß (L^1) messen möchte? (Länge der Kontur einer Küste, einer Wolke, Umfang eines Farnblatts, Entfernung zwischen zwei Orten)

Wie groß ist die Fläche einer gewölbten, strukturierten Oberfläche, die man mit einem zweidimensionalen Flächenmaß (L^2) messen möchte? (Fläche einer Gebirgslandschaft, innere Oberfläche der Lunge, des Blutgefäßsystems, eines Gels, eines Schwammes)

Wie groß ist die Anzahl (Treffer, Ereignisse) von strukturierten Objekten in einem Volumen, die man mit einem nulldimensionalen Maß (L^0) zählen möchte? (Anzahl Mondkrater pro Fläche, Anzahl Sterne pro Himmels-Areal (Olbers-Paradoxon), Massendichte pro Himmels-Volumen, Rauschen eines Signals, Erdbeben pro Zeiteinheit)

In allen diesen Beispielen hängt das Ergebnis y von der Größe des gewählten Maßstabs x oder der gewählten Auflösung $1/x$ ab. Je feiner der Maßstab, desto mehr Struktur wird aufgelöst und um so größer wird der Wert der zu messenden Größe y . Objekte, die mit zunehmender Auflösung zunehmend mehr Strukturierung erkennen lassen, nennt man fraktale Strukturen. Bleiben die Art und der Zuwachs an erkennbarer Struktur über einen größeren Maßstabsbereich sich selbst gleich, spricht man von selbstsimilaren Strukturen.

Mathematisch lassen sich selbstsimilare Strukturen unbegrenzt und regressiv durch Iteration einer Arbeitsvorschrift (Generator) auf ein Strukturelement (Initiator) in immer feinere Maßstäbe erzeugen. Selbstsimilare Strukturen zeigen in allen Maßstabsbereichen gleiche Strukturierung, sie sind in keinem Bereich durch einen besonderen Maßstab gekennzeichnet. Der Zuwachs an Meßgröße y folgt dabei der Variation des Maßstabs x nach einer Potenzfunktion

$$y = a x^{-b}$$

$$\log(y) = \log(a) - b \cdot \log(x)$$

Dem Exponenten b kommt darin die Bedeutung eines Graduierungsmaßes (dimensionaler Exzess) der Struktur zu,

$$b = D_T - D_F$$

er ist ein Maß der Intensität (Energie), mit der sich eine strukturierte, fraktale Meßgröße der Dimension D_F dem Versuch einer Messung mit einem nicht-strukturierten, topologischen Maßstab der Dimension D_T entzieht, indem sie in eine diesem Maßstab fremde Dimension ausweicht.

Fraktale Interpretation des Gesetzes der Stoffwechselreduktion:

Die Körpermasse war für den Vergleich von Stoffwechselleistungen nicht das geeignete Bezugsmaß, sondern nur eine provisorische technische Hilfsgröße. Der Körper und seine Leistung ist nicht hinreichend charakterisiert durch das, was er auf die Waage bringt. Ersetzt man aber unter der Annahme konstanter mittlerer Dichte von Organismen $\rho = M/V \cong 1$ die Körpermasse M durch das Körpervolumen $V = L^3$, so lautet das Gesetz der Stoffwechselreduktion

$$U = a V^b$$

Mit $V = L^3$ und $b \cong 3/4$ ergibt sich

$$U = a (L^3)^{3/4} = a L^{2,25}$$

$$U/L^{2,25} = a = \text{konstant}$$

Damit wird der Ausdruck $L^{2,25}$ das adäquate, nämlich fraktale (und nicht mehr allometrische) Bezugsmaß zur Charakterisierung der Eigenschaften lebender, fraktal strukturierter Organismen. Für das Skalieren der Oberflächen und der Massenpunkte des Blutgefäßsystems ist der Skalenwert $b \approx 2,25$ experimentell nachgewiesen (M. Sernetz, J. Wübbeke, P. Wlczek: "Three-dimensional image analysis and fractal characterization of kidney arterial vessels"; in: Physica A 191, pp. 13-16, 15. Dezember 1992). Das fraktale Maß $L^{2,25}$ ist von der Dimension mehr als eine euklidische Fläche L^2 und weniger als ein Volumen L^3 . Organismen sind daher fraktale Wesen mit der fraktalen Dimension $D_F = 2,25$. Ihre Grenz"flächen", über die der Stoffaustausch erfolgt, sind höher als zweidimensional, indem sie sich über einen großen Maßstabsbereich in den Raum wölben (vgl. Liebig 11.2). Ihr „Volumen“ ist weniger als dreidimensional, indem das Gewebe durch fraktale Faltung und Zersplitterung versucht, maximale Oberflächen und geringste Diffusionswege zu schaffen.

Mit einem klassischen topologischen Ansatz skaliert für ähnliche Körper das Verhältnis Fläche zu Volumen mit der Größe oder dem Radius

$$\text{Fläche/Volumen} = (F/V)_{\text{topologisch}} = L^2/L^3 = 1/L .$$

Mit dem fraktalen Verständnis des Vergleichs ähnlicher Organismen jedoch wird das Verhältnis „fraktale Oberfläche“ zu „fraktalem Volumen“ unabhängig von der Größe

$$\text{„Fläche/Volumen“} = (F/V)_{\text{fraktal}} = L^{2,25}/V^{0,75} = 1 = \text{konstant} .$$

Daraus folgt auch, daß der Wirkungsgrad für fraktal verstandene Organismen unabhängig von der Größe konstant bleibt,

$$\text{Leistung/fraktales Wesen} = U/L^{2,25} = \text{konstant} ,$$

daß die Natur also skalenunabhängig und nebeneinander Organismen mit gleichem Bauplan in unterschiedlicher Größe und mit gleicher, fraktal bezogener spezifischer Leistung über einen großen Maßstabsbereich (von der Maus bis zum Elefanten) realisieren konnte. Die allometrischen Schwierigkeiten der Interpretation des Gesetzes der Stoffwechselreduktion in der Physiologie lösen sich damit quasi in Wohlgefallen auf: Es existiert nur solange, als man

das topologische, aber falsche Bezugsmaß, die unstrukturierte Masse zum Vergleich zugrunde legt.

In der Natur tritt fraktale Strukturierung vielfältig, aber im Gegensatz zu mathematischen Fraktalen nicht unbegrenzt auf. Skalenverhalten nach einer Potenzfunktion ist vielmehr immer auf einen bestimmten, wenn auch weiten Maßstabbereich begrenzt. Bei Annäherung an die natürlichen Grenzen des Gültigkeitsbereiches verschwindet das fraktale Verhalten. Begrenzte Selbstsimilarität kann durch die log-logistische Funktion beschrieben werden (s. 8), umgekehrt kann log-logistisches Verhalten Ausdruck einer zugrunde liegenden fraktalen Strukturierung sein.

9.3 Vergleich eines Organismus mit einem Bioreaktor, heterogene Katalyse, Reaktion und Transport

Organismen	kontinuierliche Bioreaktoren
offene, getriebene, energie-dissipative, heterogen-katalytische und fraktal strukturierte Systeme	
Lebewesen, z.B. Säugetiere, experimentelle Analyse ihrer physiologischen Funktionen	Technische Systeme, z.B. CSTR (continuous stirred tank reactor), experimentelle Analyse ihrer reaktionskinetischen Eigenschaften
Metabolismus, Stoffwechselraten	Umsatzraten im Fließgleichgewicht
Heterogene Katalyse	
Kompartimentierte, katalytische Mehrphasensysteme (Fest-, Flüssig-, Gasphase); die stationäre Phase ist Träger der katalytischen Aktivität (Enzyme), die flüssige, getriebene Phase dient dem Transport der Reaktanden	
Zellen sind die autonome katalytische Baueinheit, das Gewebe oder Parenchym ist die stationäre Phase mit intrazellulär gebundenen Enzymen	Suspension poröser Enzymträgerpartikeln oder Membranen mit immobilisiertem Enzym als stationäre Phase
Verteilung der Substrate mittels des Blutes als getriebene Phase durch das Herz	Mischung der Lösung der Substrate und der Enzymträgerphase durch Rührwerke
Kinetik	
Heterogene Katalyse; der Umsatz ist bestimmt durch die Wechselwirkung von enzymatischer Reaktion und konvektivem oder konduktivem Transport, Transportlimitierter Umsatz	
Quasi-turbulente Mischung mittels eines fraktalen Gefäßsystems, Clearanceprozesse nach Reaktionen erster Ordnung, exponentielle Verweilzeitverteilungen, Allometrie charakteristischer Zeitkonstanten	Turbulente Mischung unter hohem Energieeintrag durch Rühren, den Verdünnungsraten entsprechende exponentielle Verweilzeitverteilungen, Skalieren charakteristischer Zeitkonstanten
Allometrie des Stoffwechsels	Scaling des Umsatzes
Größenabhängigkeit volumenspezifischer Umsatzraten, Zeitkonstanten und Frequenzen	
Fraktale Struktur	
Fraktale Verzweigung der Transportgefäße, fraktale Faltung des Gewebes, fraktale Grenze zwischen stationärer und flüssiger Phase, ergodische Trajektorien der Zellen im Gefäßsystem, Percolation der stationären und flüssigen Phase vom makroskopischen bis zum intrazellulären und molekularen Maßstab	Turbulenz als dynamisches Äquivalent einer fraktalen Struktur, ergodische Trajektorien der Trägergelpartikeln im gerührten Bioreaktor, Percolation der stationären und flüssigen Phase in der offenen Porosität des Polymergels der Enzymträgerpartikeln
Optimierung von Wirkungsgraden durch Reduzierung von Transportwiderständen, Maximierung von Austauschflächen, Minimierung von Diffusionswegen	

Tabelle 1: Kinetische und strukturelle Entsprechungen zwischen Organismen und kontinuierlichen Bioreaktoren (aus M. Sernetz 2000)

Literatur:

C. N. Satterfield, Mass transfer in heterogeneous catalysis, MIT, Cambridge, 1970

M. Sernetz, Fraktale biologische Strukturen: Chaos und Ordnung im Organismus, Berichte der Justus-Liebig-Gesellschaft zu Gießen, Bd. 5, 2000

10 Schwingende Systeme

10.1 Kopplung zwischen Populationen, Räuber-Beute-Systeme, Wirt-Parasit-Wechselwirkung, feedback-Kopplungen

Die Wechselwirkung W der Komponenten c_1 und c_2 (Populationen) führt bei bestimmter Wahl der Konstanten zu phasenverschobenen Schwingungen der Komponenten. Die Systeme reagieren empfindlich auf geringe Änderungen der Wechselwirkungskonstanten k_w .

$$dc_1/dt = k_1c_1 - k_w c_1c_2$$

$$dc_2/dt = k_2c_2 + k_w c_1c_2$$

Im Organismus laufen nicht allein unabhängige Folgereaktionen zwischen Kompartimenten bei Versorgung nach Reaktion 0. Ordnung ab, die zu konstanten Konzentrationen im Fließgleichgewicht führen. Vielmehr erlaubt eine Vielzahl von feedforward- und feedback-Kopplungen Schwingungen mit unterschiedlicher Phasenlage und in unterschiedlichsten Frequenzbereichen sowie periodische Einstellungen stabiler Zustände.

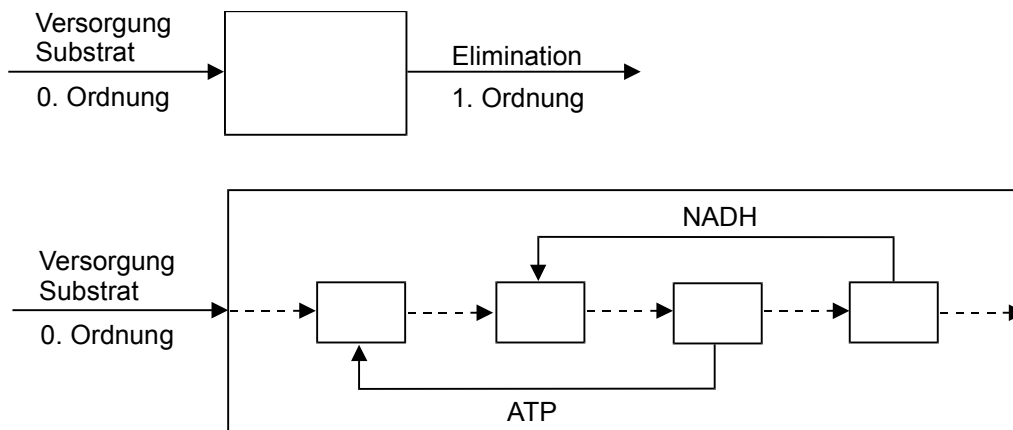


Abbildung 10-1: Beispiel für Folgereaktionen mit Rückkopplungen: Glycolyse

10.2 Phasendiagramme

Die Trajektorien der Phasenzustände gekoppelter Systeme können in sogenannten Phasendiagrammen der Komponenten (Konzentrationen, Geschwindigkeiten, deren Änderungen, Zeiten als Parameter) dargestellt werden. Sie zeigen den Verlauf der Trajektorien in Abhängigkeit von den Wechselwirkungskonstanten in Richtung auf stabile oder periodische Attraktoren auf (Abbildung 10-2, Abbildung 10-3).

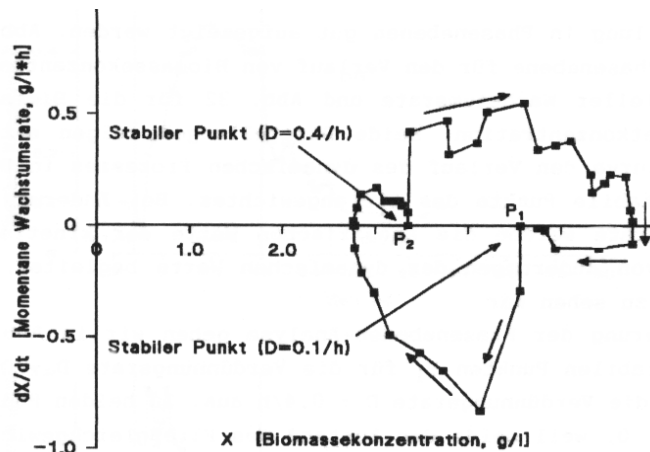


Abbildung 10-2: Darstellung der Phasenebene für den Verlauf von Wachstumsrate und Biomasse in den Übergangsphasen zwischen den stabilen Punkten P1 und P2. Die Wachstumsrate der Biomasse (dx/dt) ergibt sich aus der wechselnden Differenz zwischen der spezifischen Wachstumsrate (μ) und der Verdünnungsrate (D). (Lit. N.-S. Oh, Diss. Gießen 1993)

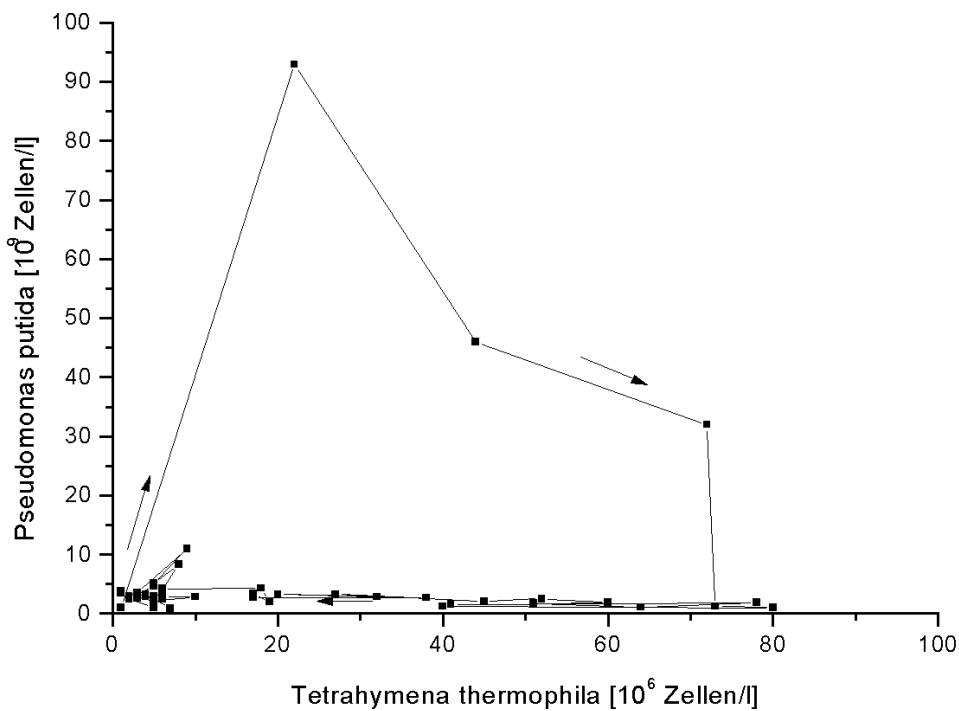


Abbildung 10-3: Darstellung der Phasenebene der Zelldichte einer Räuberpopulation (*Tetrahymena thermophila*) und einer Beutepopulation (*Pseudomonas putida*) in kontinuierlicher Kultur in einem Bioreaktor. (Lit. U. Hauptmann, Diss. Gießen 2000)

10.3 Wachstum, Rückkopplung und Chaos

Literatur:

H.-O. Peitgen, H. Jürgens, D. Saupe, Chaos and Fractals, Springer NY 1992

W. Seifritz, Wachstum, Rückkopplung und Chaos, Hanser München 1987

Wechselwirkungen zwischen mehreren Komponenten eines Systems, deren Beziehungen sich durch Differentialgleichungen beschreiben lassen, können in empfindlicher Abhängigkeit von der Wahl der Kopplungsparameter auch zu aperiodischem, chaotischem, prinzipiell unvorhersagbarem zeitlichen Verhalten des Systems führen.

Der Lorenz-Attraktor

Der Lorenz-Attraktor dient als ein generelles Modell zur Beschreibung des Wachstums-Verhaltens offener, getriebener Systeme mit konkurrierenden, gekoppelten, sich gegenseitig begrenzenden Wachstumsprozessen (dx , dy , dz), deren treibende Kräfte (Parameter) selbst Funktionen der beteiligten Komponenten sind. In sehr empfindlicher Weise kann sich ein solches System je nach der Größe der treibenden und koppelnden Kräfte monoton, periodisch schwingend oder deterministisch chaotisch verhalten.

$$\begin{aligned} dx/dt &= a x + a y \\ dy/dt &= -y + b x -xz \\ dz/dt &= -cz + xy \end{aligned}$$

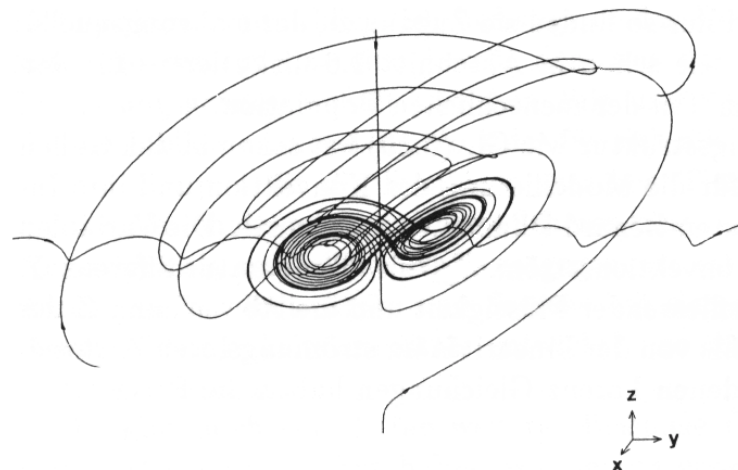


Abbildung 10-4: Lorenz-Attraktor

Die besondere Erkenntnis aus der Behandlung rückgekoppelter Modelle ist, daß solche Systeme einerseits durch die definierten Differentialgleichungen in ihrem Zeitverhalten zwar völlig determiniert sein sollten, andererseits jedoch allein bedingt durch die endliche Genauigkeit der Messung von zwei beliebig nahe beieinander liegenden Startpunkten aus in völlig unterschiedliche und nicht vorhersagbare Trajektorien divergieren können. Dies gilt in der Anwendung gleichermaßen für entsprechende Prozesse z. B. in der Physik, Chemie und Technik, für Modellierungen des Wachstumsverhaltens von Populationen oder Ökosystemen, ebenso wie für Konzepte in den Wirtschafts- und Finanzwissenschaften und in der Politik.

10.4 Sinus-Schwingungen, ungedämpft, gedämpft, aperiodisch gedämpft

Reine Sinus-Schwingungen spielen bei periodischen Vorgängen im Körper nur eine untergeordnete Rolle. Modelmäßig kann die Insulin-Steuerung der Glucose-Assimilation nach einmaliger intravenöser Dosierung von Glucose als eine Überlagerung eines exponentiellen Prozesses (erster Ordnung) mit einer durch die Hormon-Steuerung bewirkten gedämpften Sinus-Schwingung um den Nüchternblutspiegel betrachtet werden (Abbildung 10-5).

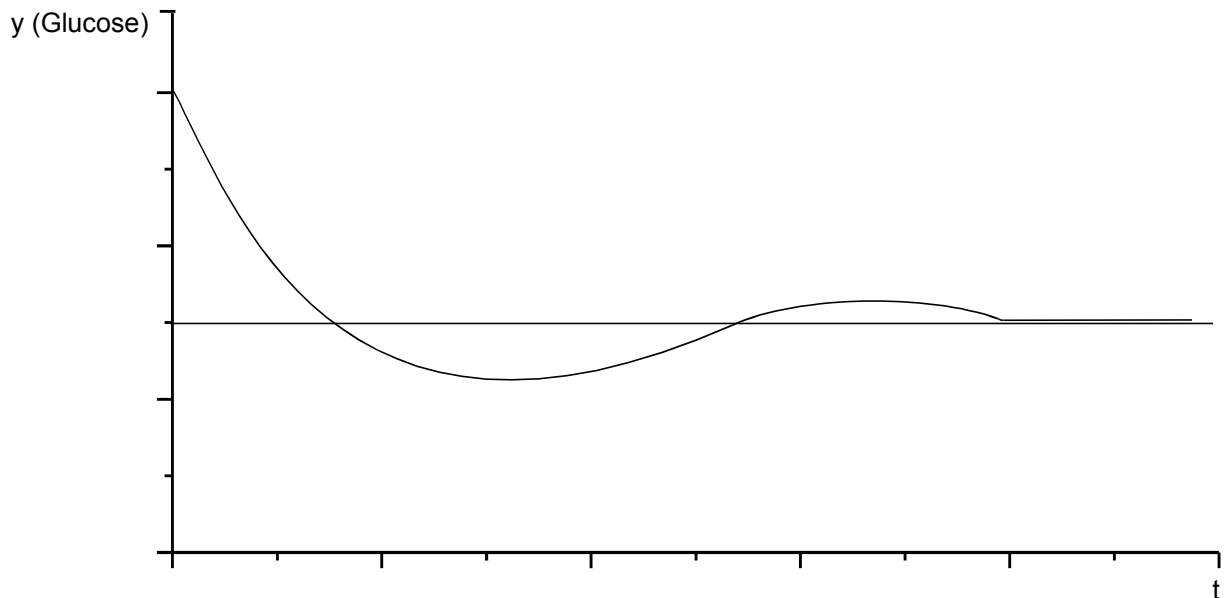


Abbildung 10-5: Glucose-Assimilation: gedämpfte Sinus-Schwingung um den Nüchternblutspiegel

Ungedämpfte Sinus-Schwingung:

$$y = \sin \omega t \quad d^2y/dt^2 = -ky$$

gedämpfte Sinus-Schwingung:

$$y = a e^{-kt} \sin \omega t \quad d^2y/dt^2 = -k_1 dy/dt - k_2 y$$

aperiodische Dämpfung ergibt sich aus einer gedämpften Schwingung, wenn $k_2 y \ll k_1 dy/dt$

$$y = a e^{-kt} \quad dy/dt = -k_1 y$$

Anwendungen linear und zirkularpolarisiertes Licht, Polarisationsmikroskopie:

Überlagerung von Sinus-Schwingungen unter 90° (Phasendiagramm) mit Variation von Frequenz, Phase und Amplitude.

Ungedämpft:

Kreisschwingung: gleiche Frequenz und Amplitude, Phasenverschiebung 90°

Elliptische Schwingung: gleiche Frequenz, verschiedene Amplitude, verschiedene Phase

Lissajou-Schwingungen: Frequenz, Phase, Amplitude in festen, ganzzahligen Verhältnissen

Gedämpft:

Spiralen: gedämpfte Schwingungen unter Phasenverschiebung 90°

11 Justus Liebig: Auszüge aus den Chemischen Briefen

11.1 Justus Liebig: Naturwissenschaften und die Pharmakologie

Justus Liebig, Chemische Briefe

6. Aufl., Winter'sche Verlagsbuchhandlung, Leipzig und Heidelberg 1878

1. Brief

(11) Ohne richtige Vorstellungen über Kraft, Ursache und Wirkung, ohne praktische Einsicht in das Wesen der Naturerscheinungen, ohne gründliche physiologische und chemische Bildung, ist es kein Wunder, dass sonst verständige Menschen die widersinnigsten Ansichten vertheidigen, dass in Deutschland die Lehre von Hahnemann aufkommen, dass sie Schüler in allen Ländern finden konnte. Kann man von solchen Männern erwarten, dass sie aus den Entdeckungen der Chemie und Physiologie auch nur den kleinsten Nutzen ziehen, sie, die nicht das Wesen der Naturforschung mit philosophischem Geiste erfassen, die nicht gelernt haben, die Sprache der Erscheinungen zu interpretieren?

4. Brief

(53) Wer kann behaupten, dass die Mehrzahl der unterrichteten und gebildeten Menschen unserer Zeit auf einer höheren Stufe der Erkenntniss der Natur und ihrer Kräfte steht, als die Iatrochemiker des 16. Jahrhunderts, der da weiss, dass Hunderte von Aerzten, die sich auf unseren Universitäten ausgebildet haben, Grundsätze für wahr halten, welche aller Erfahrung und dem gesunden Menschenverstande Hohn sprechen; Männer, welche glauben, dass die Wirkungen der Arzneien in gewissen Kräften oder Qualitäten lägen, die durch Reiben und Schütteln in Bewegung gesetzt und verstärkt, und auf unwirksame Stoffe übertragen werden könnten, welche glauben, dass ein Naturgesetz unwahr sei für Arzneistoffe, indem sie annehmen, dass deren Wirksamkeit mit ihrer Verdünnung und Abnahme an wirksamem Stoff zuzunehmen fähig sei?

1. Brief

(14) Ohne die Kenntniss der Naturgesetze und der Naturerscheinungen scheidet der menschliche Geist in dem Versuche, sich eine Vorstellung über die Grösse und unergründliche Weisheit des Schöpfers zu schaffen; denn Alles, was die reichste Phantasie, die höchste Geistesbildung an Bildern nur zu ersinnen vermag, erscheint, gegen die Wirklichkeit gehalten, wie eine bunte, schillernde, inhaltlose Seifenblase.

11.2 Justus Liebig und das Fraktale in der Natur

23. Brief:

"... Alle Gestaltungen der unorganischen Körper sind durch ebene Flächen und gerade Linien, alle Gestaltungen der Träger organischer Thätigkeit sind durch krumme Flächen und krumme Linien begrenzt; in den organischen Körpern muss eine Ursache wirken, welche die gerade Linie krumm biegt. ..."

(Quelle: Das Liebig Museum in Giessen)