

Kommutativität, Zeitspiegelung und Impulsverhalten pharmakokinetischer Reaktionen¹

Horst Melcher und Ewald Gerth

Eingegangen am 1. 11. 1982

Einleitung

Die Pharmakokinetik [1], [2] erschließt Begriffe und Untersuchungsmethoden der allgemeinen Reaktionskinetik für die Belange der Medizin, speziell der Pharmakologie. Die Reaktionskinetik (ursprünglich für die spezifische Problematik der physikalischen Chemie entwickelt) ist heute nicht mehr an eine bestimmte Disziplin gebunden. Sie ist bereits zu einem multivalenten Instrument der Behandlung vielfältiger und komplizierter Probleme geworden, die nicht nur in den Naturwissenschaften, z.B. in der Chemie, der Physik und Biologie auftreten, sondern auch auf anderen Gebieten, wie etwa in der Bevölkerungsstatistik, anzutreffen sind.

Es hat mitunter den Anschein, als ob jede Disziplin ihren eigenen formalen Apparat der Reaktionskinetik zu entwickeln habe, was offenbar auch auf einen nicht ausreichenden interdisziplinären Kontakt zurückgeführt werden kann. Dadurch kann es dann nicht rasch genug zur Übernahme von Erfahrungen und Erkenntnissen kommen, aus welchen neue Fortschritte für eine spezielle Disziplin erwachsen.

In den bisherigen Arbeiten der Verfasser [3], [4], [5] und [6] wurden reaktionskinetische Probleme auf dem Gebiet der Photo- und Kernphysik behandelt, die vorteilhaft auch auf das Gebiet der Pharmakokinetik übertragen und dort angewendet werden können. Das trifft insbesondere auf die Begriffe Kommutativität bzw. Nichtkommutativität (und damit auf den Matrizenkalkül), die Zeitspiegelung und das Impulsverhalten zu, die zweckmäßig in die Pharmakokinetik eingeführt werden können. Damit ist dann eine bessere analytische Formulierung und Behandlung des Reaktionsgeschehens möglich. Wie es bei *Knorre* [2, S. 12] heißt, bevorzugt die Pharmakokinetik das Denken in mathematischen Modellen. Das aber bedeutet auch, beispielsweise die Matrizen als den geeigneten Kalkül anzuwenden, da sie den Problemen am besten angepaßt sind (Nicht-Kommutativität mancher Reaktionen). Mit diesem Formalismus ist auch die analytische Darstellung der oft zitierten *Bateman*-Funktion – z.B. bei *Gladtko* [7] – einfacher und in seiner vielseitigen Anwendung durchsichtiger. Es ist nicht ausgeschlossen, daß neben dem Differentialgleichungssystem mit konstanten Koeffizienten (nach *Bateman*) in der Pharmakokinetik auch ein allgemeineres Differentialgleichungssystem mit nichtkonstanten Koeffizienten eine Rolle spielt. Ein solches ist beim Durchgang von Elektronen durch Stoffschichten behandelt worden [8]. Die dort auftretenden Koeffizienten, die noch von der Eindringtiefe abhängen können, lassen sich formal leicht als zeitabhängige Reaktionskoeffizienten umschreiben.

1 Einführung der Begriffe Kommutativität, Zeitspiegelung und Impulsverhalten sowie deren Rolle in der Pharmakokinetik

1.1 Kommutativität

Unter der Kommutativität zweier Reaktionen wird verstanden, daß das Ergebnis zweier sukzessive verlaufender Reaktionsprozesse von der Reihenfolge unabhängig ist.

¹Abstract: www.ewald-gerth.de/56abs.pdf – attached at the end of this article (page 18).

Die Kommutativität ist trivialerweise erfüllt, wenn beide Reaktionsprozesse mit den gleichen Parametern ablaufen. Eine Kommutativität liegt jedoch nicht immer vor. Man nennt zwei Reaktionen nichtkommutativ, wenn die Vertauschung ihrer Reihenfolge zu unterschiedlichen Ergebnissen führt.

Dies sei an einem drastischen Beispiel erläutert: Von zwei Pharmaka besitzt das eine für sich allein eine letale Wirkung; dagegen das zweite, für sich allein harmlos, führt zu einer Entgiftung und hebt die Letalwirkung auf. Es ist offensichtlich, daß der Zeitpunkt der Verabfolgung des zweiten Pharmakons in Beziehung zum ersten von entscheidender Bedeutung für die Überlebenschance ist. Die Vertauschung der Reihenfolge würde signifikant unterschiedliche Ergebnisse liefern.

Aber auch bei Anwendung gleicher Pharmaka besteht zwischen zwei sukzessiven Reaktionsprozessen im allgemeinen Nichtkommutativität, wenn sie sich in der Dosierung und damit auch in den Parametern unterscheiden. So ist das Ergebnis einer therapeutischen Normalbehandlung und einer nachfolgenden Intensivbehandlung offensichtlich von der Reihenfolge der Behandlungen abhängig. In jedem Falle stellen die Endbedingungen der Erstbehandlung die Anfangsbedingungen der anschließenden Zweitbehandlung dar. Es ist naheliegend, zur analytischen Darstellung der Nichtkommutativität den Matrizenformalismus einzuführen.

1.2 Zeitspiegelung

Unter der Zeitspiegelung eines reaktionskinetischen Prozesses wird die zeitliche Umkehr seines Verlaufes im Sinne einer berechenbaren Rückschau ohne Umkehr der Kausalfolge verstanden. Dabei werden die Endbedingungen eines Prozesses mit negativer Zeit auf die Anfangsbedingungen zurückgeführt. Auf diese Weise kann aus einem konstatierten Endzustand der Anfangszustand zu einem früheren Zeitpunkt und damit die Dosierung eines Pharmakons festgestellt werden.

Solche Situationen sind besonders in der Gerichtsmedizin häufig. Die Zeitspiegelung kann aber auch für diagnostische Untersuchungen wichtig sein, wenn bei Feststellung eines Einflusses der ursprüngliche Zustand zu Beginn des Prozesses ermittelt werden soll.

1.3 Impulsverhalten

Unter dem Impulsverhalten wird die Reaktion auf von außen influenzierte Veränderungen der Parameter und/oder der Zusammensetzung des Reaktionssystems verstanden.

Ohne solche von außen einwirkenden Veränderungen strebt jedes Reaktionssystem einem Gleichgewichtszustand zu, in dem es nach seinem Erreichen verharrt, wenn keine neuen Einflüsse einwirken.

Der pharmakologisch interessierende Verlauf einer Reaktion stellt stets die Antwort des Systems auf einen von außen wirkenden Impuls (Ursache) dar, unter dessen Einfluß das System in den neuen, durch die jeweils geltenden Parameter definierten Zustand übergeht.

Der zeitliche Verlauf in der Zusammensetzung der Reaktionspartner ist die Übergangsfunktion, die den einwirkenden Impuls irgendwie verzerrt widerspiegelt. Typisch ist dabei eine zeitliche Relaxation, d.h. eine zeitliche und damit kausal nachfolgende Verzögerung des Impulsschwerpunktes.

In der Pharmakologie werden solche Impulse meist durch die Dosierung und (zeitlich gestaffelte) Verabfolgung von Pharmaka gegeben, indem beispielsweise die Konzentration einzelner Reaktionspartner sprunghaft herauf- oder herabgesetzt wird. Im weiteren Verlauf der Reaktion werden dadurch dann die Konzentrationen aller Partner verändert.

In der Therapie ist neben Fällen der einmaligen Verabfolgung eines Pharmakons die repetitive Dosierung üblich, welche einer Impulsfolge entspricht. Auf solche Impulsfolgen reagiert das gesamte System mit analogen Erscheinungen aufgezwungener Schwingungen. Es treten Einschwing-, Ausschwingvorgänge und stationäre Schwingungen auf. Für die Konzentrationen der einzelnen Partner ergeben sich in Abhängigkeit von der Frequenz der aufgeprägten Impulsfolge Amplituden-Frequenz-Abhängigkeiten in Analogie zu den aus der Elektronik bekannten Frequenzpässen.

Hiermit lassen sich u.a. sinnesphysiologische Vorgänge, wie z.B. die Verschmelzung des Flimmerns intermittierenden Lichtes beim Auge, von der die Kinotechnik Gebrauch macht, beschreiben. Jedoch auch Biorhythmen stellen Schwingungserscheinungen dar. Erwähnt sei die Anpassung der meisten Lebewesen an den Rhythmus der Tages- und Jahreszeiten, also an von außen wirkende Einflüsse. In anderen Fällen werden aber die Erregerimpulse für die Aufrechterhaltung einer Bioschwingung von dem System selbst geliefert, indem (analog zur Elektronik) eine Rückkopplung mit Impulsverstärkung wirksam wird.

Ein Beispiel für eine solche Schwingung ist die Herztätigkeit, deren Frequenz durch geeignete Pharmaka in weiten Grenzen beeinflussbar ist, einschließlich der Frequenz Null.

2 Analytische Beschreibung von Reaktionssystemen und -prozessen

2.1 Reaktionsordnungen

In der Pharmakokinetik treten – wie auch in der physikalischen Chemie – Reaktionen verschiedener Ordnung auf [1], [2], [9]. Reaktionen höherer als zweiter Ordnung lassen sich als sukzessive Einzelreaktionen auffassen und damit auf Reaktionen von höchstens 2. Ordnung reduzieren [9]. Es handelt sich dabei meistens um Bruttoreaktionen, die über eine Reihe von Zwischenstufen zustandekommen. Durch Verzweigungen in den Reaktionsverläufen ergeben sich auch gebrochene Reaktionsordnungen. Man kann jedoch auch Reaktionen niedrigerer als 2. Ordnung durch Reaktionen 2. Ordnung mit Hilfe zeitlich nicht variabler Reaktionspartner darstellen, wie sie bei quasistationären Zuständen vorliegen.

Somit ist die Reaktion 2. Ordnung als der Normalfall der gegenseitigen Einwirkung mehrerer Reaktionspartner anzusehen. Es gibt jedoch auch physikalisch bedingte Reaktionen 1. Ordnung, bei denen es unzweckmäßig wäre, sie durch Reaktionen 2. Ordnung auszudrücken. Hierzu gehören alle Zerfallsreaktionen, bei denen die Reaktion von keinem weiteren Reaktionspartner abhängt. Der Prototyp solcher Reaktionen sind spontane radioaktive Umwandlungen (mit oder ohne Verzweigung) [3].

Die Reaktionen 1. Ordnung führen auf lineare Differentialgleichungen, für deren Lösung allgemeine Methoden ausgearbeitet worden sind. Schwieriger gestaltet sich die Lösung der die Reaktionen zweiter Ordnung beschreibenden nichtlinearen Differentialgleichungen.

Wegen ihrer größeren Einfachheit greift man in der Pharmakokinetik bevorzugt auf die linearen Reaktionsdifferentialgleichungen zurück, mit denen in vielen Fällen tatsächlich die wesentlichen Reaktionsphänomene erfaßt werden. Diese Darlegung soll darum auch von den linearen Systemen ausgehen, die in geeigneter analytischer Formulierung die Beschreibung der im Titel genannten Begriffe gestatten. Darüber hinaus können aber auch die nichtlinearen Reaktionssysteme mit einem erweiterten Formalismus behandelt werden, was an anderer Stelle näher ausgeführt wird. Schließlich liefert die hier vorgelegte analytische Darstellung der Reaktionssysteme und -prozesse auch die Algorithmen zu deren numerischer Berechnung.

2.2 Aufstellung des Reaktionsgleichungssystems

Ein Reaktionssystem besteht aus einer beliebigen Anzahl funktionell miteinander gekoppelter, reaktionsfähiger Komponenten (Reaktionspartner), deren gegenseitige Einwirkung im Verlauf des Reaktionsprozesses zu einer Veränderung der mengenmäßigen Zusammensetzung der Komponenten führt.

Die zeitliche Veränderung des Mengenanteils einer Komponente ist ihre Reaktionsgeschwindigkeit. In einem homogenen Reaktionssystem werden die Mengen der Komponenten üblicherweise auf das Volumen bezogen und haben damit die Bedeutung der Konzentration c . Die Reaktionsgeschwindigkeit der i -ten Komponente ist dann der zeitliche Differentialquotient dc_i/dt , der von den Konzentrationen aller übrigen Reaktionspartner abhängt.

In einem linearen Reaktionssystem liefert jeder von insgesamt n Partnern einen seiner Konzentration c_k proportionalen Anteil zur Veränderung der i -ten Komponente, deren Größe durch einen Übergangskoeffizienten K_{ik} bestimmt wird. Die Gesamtveränderung der i -ten Komponente ist gegeben durch die Summe

$$\frac{dc_i}{dt} = K_{i1}c_1 + K_{i2}c_2 + \dots + K_{in}c_n. \quad (1)$$

Für alle n Komponenten erhält man ein System von n linearen Differentialgleichungen, in welchem die Übergangskoeffizienten die Wechselbeziehungen zwischen den Reaktionspartnern bestimmen. Da jeder der n Partner mit jedem anderen in Beziehung stehen kann (was auch für den Fall keiner unmittelbaren Beziehung zwischen der i -ten und k -ten Komponente mit $K_{ik} = 0$ gilt), erhält man bei einer aus dem Differentialgleichungssystem nach Gl. (1) folgenden übersichtlichen Anordnung der durch die Koeffizienten ausgedrückten Kombinationsmöglichkeiten das zweidimensionale Schema einer quadratischen Matrix :

$$\begin{pmatrix} K_{11} & K_{12} & \dots & K_{1n} \\ K_{21} & K_{22} & \dots & K_{2n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ K_{n1} & K_{n2} & \dots & K_{nn} \end{pmatrix} = \mathbf{K}. \quad (2)$$

Mit der Anordnung der Komponenten in einem entsprechenden eindimensionalen Schema als Vektor

$$\begin{pmatrix} c_1 \\ c_2 \\ \vdots \\ c_n \end{pmatrix} = \mathbf{c} \quad (3)$$

läßt sich das Differentialgleichungssystem nach Gl. (1) als lineare Vektortransformation schreiben:

$$\frac{d\mathbf{c}}{dt} = \mathbf{K}\mathbf{c}. \quad (4)$$

Diese Differentialgleichung (4) sagt aus, daß der „Konzentrationsvektor“ \mathbf{c} durch die Transformationsmatrix \mathbf{K} in den „Reaktionsgeschwindigkeitsvektor“ $d\mathbf{c}/dt$ überführt wird.

2.3 Eine ad hoc-Lösung des als Vektortransformation formulierten Reaktionsdifferentialgleichungssystems

Es ist eine bekannte Tatsache, daß in der geeigneten Formulierung, d.h. der Erkennung und Erfassung eines Problems, bereits die Lösung enthalten ist. Das trifft in besonderer Weise auch auf Gl. (4) zu. Bezogen auf das infinitesimale Zeitintervall dt wird der Konzentrationsvektor \mathbf{c} durch \mathbf{K} in den Differentialvektor $d\mathbf{c}$ transformiert. Für die Einsicht in den Charakter solcher Transformationen sind Begriffe aus der Vektorgeometrie nützlich. Die Transformation eines Vektors bewirkt eine Drehung, Streckung und Verschiebung desselben im Vektorraum. In entsprechender Weise kann man die Konzentrationen der Komponenten eines Reaktionssystems als die Maßzahlen eines Vektors in einem Hyperraum mit ebensovielen Dimensionen wie Komponenten, dem sogenannten „Reaktionsraum“, ansehen. Der Reaktionsprozeß bewirkt eine Umverteilung der Mengen der einzelnen Reaktionspartner und damit eine Veränderung der Maßzahlen des Konzentrationsvektors, was einer Dreh-Streckung dieses Vektors bei festgehaltenem Koordinatenursprung entspricht. Das bedeutet, daß ein Konzentrationsvektor $\mathbf{c}(0)$ zu Anfang des Reaktionsprozesses in den Endvektor $\mathbf{c}(t)$ nach Ablauf der Reaktionszeit t durch eine zu Gl. (4) analoge Beziehung

$$\mathbf{c}(t) = \mathbf{R}(t)\mathbf{c}(0) \quad (5)$$

transformiert wird.

Die zeitabhängige Transformationsmatrix $\mathbf{R}(t)$ repräsentiert die Lösung des Differentialgleichungssystems und wird darum auch als *Resolventenmatrix* bezeichnet. In der Reaktionskinetik wird sie „Reaktionsmatrix“ genannt.

Es ist bemerkenswert, daß eine Reaktionsmatrix gemäß Gl. (5) für jede Veränderung in der Verteilung der Komponenten eines Reaktionssystems existieren muß, also auch im Falle der Reaktionen höherer Ordnung mit nichtlinearen Differentialgleichungen, da durch die Reaktionsmatrix stets die Transformation des Reaktionssystems von einem Zustand in einen anderen beschrieben wird.

2.4 Die Reaktionsmatrix von Reaktionssystemen erster Ordnung

Die konkrete analytische Gestalt der Reaktionsmatrix folgt aus der Lösung der Matrix-Differentialgleichung (4), für die es verschiedene Methoden gibt.

Einen besonders einfachen Zugang zu der Lösung findet man durch Integration dieser Gleichung unter Hinzufügung des Anfangskonzentrationsvektors $\mathbf{c}(0)$ als Integrationskonstante:

$$\mathbf{c}(t) = \mathbf{c}(0) + \int_0^t \mathbf{K}(\tau)\mathbf{c}(\tau)d\tau. \quad (6)$$

Diese *Voltterrasche* Integralgleichung 2. Art wird iterativ gelöst, indem man die entartete Kernmatrix $\mathbf{K}(\tau)$ in eine *Neumannsche* Reihe entwickelt, die die Resolventenmatrix des linearen Differentialgleichungssystems mit im allgemeinen nichtkonstanten Koeffizienten ist:

$$\mathbf{c}(t) = \left(\mathbf{1} + \int_0^t \mathbf{K}(\tau)d\tau + \int_0^t \mathbf{K}(\tau) \int_0^\tau \mathbf{K}(\tau')d\tau'd\tau + \dots \right) \mathbf{c}(0). \quad (7)$$

Die Größe $\mathbf{1}$ bedeutet hierin die Einheitsmatrix. Die Hierarchie der Integrationsvariablen wird durch τ , τ' , τ'' usw. symbolisiert.

Im Falle der zeitlichen Konstanz der Koeffizientenmatrix $\mathbf{K} = \mathbf{Const}$ vereinfacht sich die Resolventenmatrix bedeutend und kann als Matrix-Exponentialfunktion geschrieben werden:

$$\mathbf{R}(t) = \mathbf{1} + \mathbf{K}t + \frac{1}{2!}\mathbf{K}^2t^2 + \frac{1}{3!}\mathbf{K}^3t^3 + \dots = \exp(\mathbf{K}t). \quad (8)$$

Die Transformationsgleichung (5) nimmt damit die einfache analytische Gestalt

$$\mathbf{c}(t) = \exp(\mathbf{K}t) \cdot \mathbf{c}(0) \quad (9)$$

an und liefert so ein für das ganze System geltendes Analogon zu der bekannten skalaren Lösung der Reaktion jeder einzelnen Komponente.

Die Analogie ist weitgehend und kann unter Berücksichtigung der Matrixalgebra für analytische Herleitungen und Umformungen benutzt werden. Durch die Reihenentwicklung der Matrix-Exponentialfunktion wird die aus anderen Verfahren zur Lösung linearer Differentialgleichungssysteme bekannte aufwendige Ermittlung der Eigenwerte umgangen. Für die numerische Berechnung der Matrix-Exponentialfunktion stehen Rechnerprogramme zur Verfügung.

3 Die Nichtkommutativität zweier sukzessiver Reaktionen – eine Konsequenz des Transformationscharakters der Reaktion

Zwei nacheinander ablaufende Reaktionsprozesse mit unterschiedlichen Reaktionsmatrizen \mathbf{R}_1 und \mathbf{R}_2 und den Reaktionszeiten t_1 und t_2 werden durch zwei sukzessive Transformationen beschrieben, wobei die Endbedingungen der ersten Reaktion

$$\mathbf{c}(t_1) = \mathbf{R}_1(t_1) \cdot \mathbf{c}(0) \quad (10)$$

die Anfangsbedingungen der zweiten Reaktion liefern,

$$\mathbf{c}(t_1 + t_2) = \mathbf{R}_2(t_2) \cdot \mathbf{c}(t_1) \quad (11)$$

oder nach Einsetzen von Gl. (10) in Gl. (11) :

$$\mathbf{c}(t_1 + t_2) = \mathbf{R}_2(t_2)\mathbf{R}_1(t_1) \cdot \mathbf{c}(0). \quad (12)$$

Es ergibt sich eine aus beiden Reaktionen resultierende Transformationsmatrix als Produkt beider einzelnen Reaktionsmatrizen

$$\mathbf{R}_{21}(t_1 + t_2) = \mathbf{R}_2(t_2)\mathbf{R}_1(t_1), \quad (13)$$

vermittels derer der Anfangsvektor $\mathbf{c}(t_0) = \mathbf{c}(0)$ in den Endvektor $\mathbf{c}(t_1 + t_2)$ überführt wird. Für beliebig viele sukzessive Reaktionen ist die resultierende Transformationsmatrix durch das vielfache Matrizenprodukt

$$\mathbf{R}_{n\dots 21}(t_1 + t_2 + \dots + t_n) = \mathbf{R}_n(t_n) \cdots \mathbf{R}_2(t_2)\mathbf{R}_1(t_1) \quad (14)$$

gegeben, in welchem gemäß der durch die Matrixalgebra definierten Verknüpfungsregeln die Matrixfaktoren der sukzessiven Reaktionen mit wachsenden Indizes von rechts nach links laufen. Diese Reihenfolge ist für die Matrizenmultiplikation von entscheidender Bedeutung, da hierbei das Kommutationsgesetz für die Produktfaktoren im allgemeinen nicht gilt und eine

Vertauschung der Reihenfolge der Reaktionsprozesse zu unterschiedlichen Endergebnissen führt. Somit gilt für die Produkte zweier unterschiedlicher Reaktionsmatrizen \mathbf{R}_1 und \mathbf{R}_2 allgemein bei Vertauschung ihrer Reihenfolge

$$\mathbf{R}_2\mathbf{R}_1 \neq \mathbf{R}_1\mathbf{R}_2. \quad (15)$$

Die Vertauschungsrelation liefert eine die Nichtkommutativität kennzeichnende Differenzmatrix

$$\mathbf{D} = \mathbf{R}_2\mathbf{R}_1 - \mathbf{R}_1\mathbf{R}_2, \quad (16)$$

die nur in Sonderfällen gleich der Nullmatrix $\mathbf{0}$ ist. Solch ein Sonderfall liegt trivialerweise vor, wenn durch die Zweitreaktion die Erstreaktion ohne Änderung der Reaktionsparameter und damit der Übergangskoeffizienten einfach fortgesetzt wird.

Zur Untersuchung der Kommutativitätseigenschaften der Reaktionsmatrizen eignet sich besonders gut die Matrix-Exponentialfunktion nach Gl. (8). Bei gleichen Übergangsmatrizen \mathbf{K} für beide Reaktionen, aber unterschiedlichen Reaktionszeiten t_1 und t_2 , gilt

$$\mathbf{R}_1\mathbf{R}_2 = \exp(\mathbf{K}t_1) \cdot \exp(\mathbf{K}t_2) = \exp[\mathbf{K}(t_1 + t_2)] = \exp(\mathbf{K}t_2 + \mathbf{K}t_1) = \mathbf{R}_2\mathbf{R}_1. \quad (17)$$

Offensichtlich steht die Kommutativität der Reaktionsmatrizen mit der Kommutativität der Übergangsmatrizen in engem Zusammenhang. Im obigen Beispiel ist mit $\mathbf{K}_1 = \mathbf{K}_2 = \mathbf{K}$ notwendigerweise

$$\mathbf{K}_1\mathbf{K}_2 - \mathbf{K}_2\mathbf{K}_1 = \mathbf{0}. \quad (18)$$

So trifft man ebenfalls auf Kommutativität der Reaktionsmatrizen, wenn sich die Koeffizientenmatrizen $\mathbf{K}_1 = \alpha_1\mathbf{K}$ und $\mathbf{K}_2 = \alpha_2\mathbf{K}$ durch skalare Faktoren α_1 und α_2 unterscheiden,

$$\exp(\alpha_1\mathbf{K}t_1) \cdot \exp(\alpha_2\mathbf{K}t_2) = \exp[\mathbf{K}(\alpha_1t_1 + \alpha_2t_2)] = \exp(\alpha_2\mathbf{K}t_2) \cdot \exp(\alpha_1\mathbf{K}t_1), \quad (19)$$

was auch unmittelbar durch Einsetzen der Übergangsmatrizen in Gl. (18) folgt.

Interessanterweise liegt auch dann Kommutativität vor, wenn alle Koeffizienten der Übergangsmatrizen Produkte mit der gleichen Zeitfunktion $f(t)$ sind. In diesem Falle zeitlich variabler Übergangsmatrizen

$$\mathbf{K}(t) = \mathbf{K}f(t) \quad (20)$$

kann man die Reaktionsmatrix mit Hilfe des Integrals der Zeitfunktion $f(t)$ angeben:

$$\mathbf{R}(t) = \exp\left[\mathbf{K} \int_0^t f(\tau) d\tau\right], \quad (21)$$

woraus in gleicher Weise wie oben die Kommutativität folgt. Der hier aufgezeigte Zusammenhang zwischen der Kommutativität der Reaktionsmatrizen und der Übergangsmatrizen ist nach den Ausführungen im Abschnitt 2.3., wonach die Formulierung des Reaktionsdifferentialgleichungssystems als Vektortransformation Gl. (4) bereits die Lösung impliziert, leicht einzusehen. In [6] wurde hierfür ein ausführlicher Beweis angeführt.

Abgesehen von diesen Sonderfällen sind sukzessive Reaktionen mit unterschiedlichen Parametern prinzipiell als nichtkommutativ anzunehmen. Der Grad der Kommutativitätsabweichung, welcher durch die Vertauschungsrelation Gl. (16) gegeben ist, kann sehr unterschiedlich sein. Bei geringfügigen Kommutativitätsabweichungen kann man näherungsweise mit kommutativen Matrizen rechnen und die Abweichung durch eine Störungsrechnung ermitteln [6].

Die Nichtkommutativität ist natürlich nicht auf Reaktionen 1. Ordnung beschränkt, da der Reaktionsprozeß in jedem Falle der Transformation des Konzentrationsvektors im Reaktionsraum entspricht. Die Übergangskoeffizienten sind dann aber Funktionen der Reaktionszeit.

4 Die Reaktionsmatrix bei zeitlich variablen Übergangskoeffizienten

Die Lösung des linearen Differentialgleichungssystems ist mit vorgegebenen Zeitfunktionen nach Gl. (7) durch Entwicklung der *Neumannschen* Reihe möglich. Für die praktische Berechnung der Resolventenmatrix wäre die Auswertung der von Glied zu Glied komplizierter werdenden Integrale allerdings etwas schwerfällig.

Eine einfachere Darstellung der Resolventenmatrix erhält man durch Anknüpfen an die im Abschnitt 3 beschriebenen Mehrfachreaktionen, die hier auf eine Folge von (im Grenzfall) unendlich vielen Reaktionen infinitesimaler Zeitabschnitte $d\tau$ spezialisiert wird.

Innerhalb des differentiellen Zeitabschnittes $d\tau$ kann man die Koeffizienten als konstant ansehen. Mit Gl. (8) und Abbruch der Reihe nach dem linearen Glied sowie Gl. (9) gilt hierfür eine infinitesimale Resolventenmatrix

$$d\mathbf{R}(\tau) = \mathbf{1} + \mathbf{K}(\tau)d\tau = \exp[\mathbf{K}(\tau)d\tau]. \quad (22)$$

Die gesamte Resolventenmatrix der Reaktion in der Zeit von 0 bis t ergibt sich als zeitlich geordnetes Produkt der infinitesimalen Resolventenmatrizen, für welches von *Volterra* der Begriff des Produktintegrals eingeführt wurde,

$$\mathbf{R}(t) = \int_0^t (\mathbf{1} + \mathbf{K}(\tau)d\tau) = \int_0^t \exp(\mathbf{K}(\tau)d\tau). \quad (23)$$

Das *Volterrasche* Produktintegral ist auch geeignet zur Beschreibung der Reaktionen höherer als 1. Ordnung mit nichtlinearen Reaktionsdifferentialgleichungen.

Bei Reaktionen von 2. Ordnung an gehen für jeden Zeitpunkt der Reaktion die Momentanwerte der Konzentrationen der Reaktionspartner in die Übergangsmatrix ein. Der Wert der zeitlich variablen Übergangskoeffizienten wird jeweils von dem gesamten vorangegangenen Reaktionsgeschehen bestimmt.

Das nichtlineare Differentialgleichungssystem lautet in Matrizenformulierung

$$\frac{d\mathbf{c}}{dt} = \mathbf{K}(\mathbf{c})\mathbf{c}, \quad (24)$$

welches für infinitesimale Zeitintervalle als linear angesehen werden kann. Man erhält dann gemäß Gl. (22) die Lösung

$$d\mathbf{R}(\mathbf{c}(\tau)) = \mathbf{1} + \mathbf{K}(\mathbf{c}(\tau))d\tau = \exp[\mathbf{K}(\mathbf{c}(\tau))d\tau] \quad (25)$$

und die Gl. (23) entsprechende Formulierung des Produktintegrals. Im Unterschied zu den vorgebbaren Zeitfunktionen der Koeffizienten linearer Reaktionen ergeben sich bei nichtlinearen Reaktionen die Zeitfunktionen erst aus dem Reaktionsverlauf als eine lückenlose Kausalfolge der Vorgeschichte des gesamten Prozesses. Während bei den linearen Reaktionen die ermittelte Reaktionsmatrix – selbst bei zeitlich variabler Übergangsmatrix – von den Konzentrationen unabhängig ist und als Resolventenmatrix und damit als charakteristische Prozeßgröße auf beliebige Anfangsbedingungen der Konzentrationen angewendet werden kann, gilt die Reaktionsmatrix nichtlinearer Reaktionen in ihrer Abhängigkeit von den Konzentrationen nur für eine bestimmte Verteilung der Komponenten der Reaktionspartner bzw. für eine bestimmte Reaktionsphase. Dennoch existiert die Reaktionsmatrix auch in diesem Falle und fügt sich in die obige Betrachtung über die Nichtkommutativität ein.

Die Zerlegung des Reaktionsprozesses in Zeitschritte und die Bildung des Mehrfachproduktes der Reaktionsmatrizen solcher entsprechend der geforderten Genauigkeit kleinen Zeitintervalle stellt eine Approximation an das *Volterrasche* Produktintegral dar und liefert damit auch einen möglichen Lösungsalgorithmus beliebiger Reaktionsdifferentialgleichungssysteme. Hierfür erweist sich jedoch eine umfassendere Formulierung des Reaktionsgeschehens mit Hilfe der Tensoralgebra [9] als günstiger. In dieser Darstellungsart, die hier nicht weiter ausgeführt werden soll, sind die Übergangsmatrizen der Reaktionen 1. Ordnung Tensoren 2. Stufe; dagegen lassen sich die Übergangskoeffizienten der Reaktionen 2. Ordnung als Tensoren 3. Stufe arrangieren. Für höhere Reaktionsordnungen erfolgt eine sinngemäße Erweiterung.

5 Die Zeitspiegelung als inverse Transformation

Wenn eine Reaktion als eine Transformation des Reaktionsvektors im Reaktionsraum durch eine „Drehstreckung“ beschrieben werden kann, so ist die daraus zu ziehende Folgerung sofort offenkundig, daß die inverse Transformation den Vektor wieder zurückdreht, das Reaktionssystem also wieder in seinen Ausgangszustand zurückversetzt.

Nach der Matrixalgebra gilt für die Umkehrtransformation zu Gl. (5)

$$\mathbf{c}(0) = \mathbf{R}^{-1}(t)\mathbf{c}(t) \quad (26)$$

mit der inversen (oder reziproken) Transformationsmatrix \mathbf{R}^{-1} . Die Matrixinversion erfordert normalerweise einen gewissen Rechenaufwand, der mit programmierbaren Rechengerten allerdings unwesentlich ist. Die Reaktionsmatrizen lassen sich jedoch auf besonders einfache Weise analytisch invertieren.

Geht man davon aus, daß das Produkt einer Matrix mit ihrer Inversen die Einheitsmatrix ergibt,

$$\mathbf{R}(t)\mathbf{R}^{-1}(t) = \mathbf{1}, \quad (27)$$

so ist dies nach den Ausführungen über mehrfache Matrizenprodukte im Abschnitt 4. erfüllt für

$$\mathbf{R}(t)\mathbf{R}(-t) = \mathbf{R}(t-t) = \mathbf{R}(0) = \mathbf{1} \quad (28)$$

mit

$$\mathbf{R}^{-1}(t) = \mathbf{R}(-t). \quad (29)$$

Am Beispiel der Reaktionsmatrix als Matrix-Exponentialfunktion Gl. (8) ist dies leicht ersichtlich:

$$[\exp(\mathbf{K}t)]^{-1} = \exp[\mathbf{K}(-t)]. \quad (30)$$

Diese Gleichung besagt, daß die Zeitspiegelung bei linearen Reaktionssystemen für eine einheitliche Reaktionsphase, d.h. mit unveränderlicher Koeffizientenmatrix \mathbf{K} , streng erfüllt ist. Das trifft jedoch auch auf veränderliche Koeffizientenmatrizen zu, wenn die gesamte Reaktionsmatrix das zeitlich geordnete Produkt der einzelnen Reaktionsmatrizen der Reaktionsphasen ist, in welcher die Koeffizienten jeweils konstant sind.

Bei der Inversion der Reaktionsmatrix wird die zeitliche Ordnung der Phasen umgekehrt, so daß sich für Gl. (14) die Zeitspiegelung

$$\mathbf{R}^{-1}(t) = \mathbf{R}(-t) = \mathbf{R}(-t_1 - t_2 - \dots - t_n) = \mathbf{R}_1(-t_1)\mathbf{R}_2(-t_2) \cdots \mathbf{R}_n(-t_n) \quad (31)$$

ergibt.

In Übertragung dieser Überlegung auch auf den infinitesimalen Grenzfall des *Volterraschen* Produktintegrals findet man, daß unter Beachtung der umgekehrten zeitlichen Ordnung der infinitesimalen Matrixfaktoren die Zeitspiegelung für beliebige kinetische Reaktionen gilt; das bedeutet, daß nach Vorgabe der **gegenwärtigen** Ausgangsbedingungen und Systemparameter das Reaktionsgeschehen in **Vergangenheit** und **Zukunft** determiniert ist.

Die prinzipielle strenge Determiniertheit des Reaktionsgeschehens im *Laplaceschen* Sinne wird aber eingeschränkt durch die begrenzte Genauigkeit der Parameter und der Anfangsbedingungen und Stabilitätskriterien, die insbesondere für den Beginn einer Reaktion aus dem Gleichgewichtszustand heraus gelten, und zwar sowohl in positiver als auch in negativer Zeitrichtung. Dabei darf nicht außer Acht gelassen werden, daß es wohl eine „Rückschau“ – aber keine Umkehrung der in der Zeit voranschreitenden Kausalfolge gibt.

6 Impulseinwirkungen auf das Reaktionssystem

Durch die sprung- oder stoßartige Veränderung der Zusammensetzung des Reaktionssystems oder der Parameter wird ein Nachfolgeprozeß eingeleitet, der wieder einem Gleichgewichtszustand zustrebt. Dabei beschreibt die Spitze des Konzentrationsvektors eine von der Transformationsmatrix bestimmte Raumkurve im Reaktionsraum, die mit der Zeit $t \rightarrow \infty$ zur Ruhe kommt.

Die hierfür gültige Transformationsmatrix

$$\mathbf{R}_\infty = \lim_{t \rightarrow \infty} \mathbf{R}(t) \quad (32)$$

läßt sich für $d\mathbf{c}/dt = \mathbf{0}$ aus Gl. (4) herleiten. Sie besteht lediglich aus Kombinationen der Übergangskoeffizienten und ist von der Zeit unabhängig. Die Transformation eines Konzentrationsvektors mit dieser Matrix führt nur bei linearen Reaktions-Differentialgleichungen von beliebigen Anfangsverteilungen ausgehend zu derselben, dem Gleichgewicht entsprechenden Endverteilung; bei nichtlinearen Reaktions-Differentialgleichungen hängt die Endverteilung von der Anfangsverteilung und von dem Reaktionsweg ab.

6.1 Konzentrationsimpulse

Ein Konzentrationsimpuls wird durch eine plötzliche Veränderung in der Zusammensetzung der Komponenten hervorgerufen (in der Pharmakologie durch Verabreichung eines Pharmakons). Obgleich auch stoßartige Konzentrationsimpulse denkbar sind, treten in der Praxis fast ausschließlich sprungartige Impulse auf, indem dem System irgendwelche Komponenten zu einem bestimmten Zeitpunkt hinzugefügt werden. Danach verläuft die Reaktion mit den systemeigenen Parametern. Somit sind die Anfangsbedingungen zum Zeitpunkt des Impulses gegeben durch die Summe der Konzentrationsvektoren nach Abschluß der vorangegangenen Reaktion und der neu hinzugefügten Komponenten. Dabei reagieren die beiden Vektoren parallel und überlagern sich im Falle von Reaktionen 1. Ordnung ungestört. Bezeichnet man nämlich den Zeitpunkt einer Dosisgabe mit $t = 0$, den aus der vorangegangenen Reaktion resultierenden Konzentrationsvektor mit $\mathbf{c}(0)$ und den Konzentrationsvektor der Dosis mit \mathbf{c}_D , dann gilt nach Gl. (5)

$$\mathbf{c}(t) = \mathbf{R}(t)(\mathbf{c}(0) + \mathbf{c}_D) = \mathbf{R}(t)\mathbf{c}(0) + \mathbf{R}(t)\mathbf{c}_D. \quad (33)$$

Diese an sich simple Tatsache dürfte in vielen Fällen von besonderem Interesse sein. Sie besagt, daß die Dosis in dem Reaktionssystem ein gewisses Eigenleben führt und sich zu den Konzentrationen der Grundreaktion nur mengenmäßig aufstockt.

Besteht jedoch der Dosisvektor c_D gar aus Komponenten, die in der Grundreaktion nicht enthalten sind, dann verlaufen beide Reaktionen überhaupt völlig unabhängig voneinander. Ein Pharmakon, z.B. ein Färbungs- oder Kontrastmittel oder auch ein Tracer, kann demnach im Organismus reagieren, ohne eine Funktion desselben zu beeinflussen.

Anders ist die Situation bei den Reaktionen höherer als 1. Ordnung. Hier treten die Komponenten des Dosisvektors mit denen der Grundreaktion in Wechselwirkung, die Grundreaktion wird also nachhaltig durch die Dosisgabe beeinflusst. Da man hierin den Normalfall in der Pharmakologie sehen muß, ist damit auch auf die Grenzen der Behandlung pharmakokinetischer Probleme durch Reduktion auf lineare Differentialgleichungssysteme hingewiesen.

6.2 Parameterimpulse

Die zeitliche Veränderung der Übergangskoeffizienten erfolgt durch äußere meist physikalische Einflüsse auf das Reaktionssystem wie Temperatur, Druck, Verdünnung, Elektroschock usw. Das System reagiert darauf mit einer Umverteilung der Komponenten nach einer zeitlichen Übergangsfunktion. Für die Darstellung dieser Funktion gelten die Regeln der Vektortransformation nach Gl. (5).

6.3 Impulsverformung

Ein Eingriff in das Reaktionssystem durch Aufprägen von Konzentrations- oder Parameterimpulsen führt zu mengenmäßigen Veränderungen der Komponenten, deren Übergangsfunktionen den Impulsverlauf verzögert und verzerrt nachvollziehen. Diese Veränderungen haben den Charakter von Konzentrationsimpulsen, die ihrerseits auf ein angekoppeltes weiteres Reaktionssystem einwirken können. So vermögen Parameterimpulse Konzentrationsimpulse hervorzurufen, während Konzentrationsimpulse stets wieder Konzentrationsimpulse erzeugen. Dabei kommt es in jedem Reaktionssystem zu Impulsverformungen. Grundelemente der Impulsverformung sind die Differentiation und die Integration von Impulsen. Diese Begriffe stammen aus der elektronischen Impulstechnik und können in voller Analogie z.B. auf pharmakologische Reaktionssysteme übertragen werden.

Die Integration wird physikalisch durch die Ansammlung einer Menge in einem Reservoir realisiert. In der Elektronik ist diese gewöhnlich eine Kapazität (Kondensator, Akkumulator) mit einer Aufnahmefähigkeit für die elektrische Ladung; in der Reaktionskinetik werden die Mengen und damit Konzentrationen bei den Reaktionspartnern des Systems aufgehäuft. Die Differentiation entspricht physikalisch einer Mengenveränderung oder -verschiebung. In der Elektronik ist dies gegeben durch den Strom in einem RC-Glied. Das entspricht in der Reaktionskinetik der zeitlich bezogenen Übergangsmenge von einer Komponente des Systems zur anderen, also dem zeitlichen Differentialquotienten der Konzentration.

Die Impulsverformung in einem Reaktionssystem beruht auf diesen Elementen der Differentiation und Integration von Impulsen. Dabei ist der Impulsverlauf einer einzelnen Komponente des Systems schwer zu übersehen. Die Übergangsfunktion jeder Komponente läßt sich bei linearen Differentialgleichungen stets als eine Summe von Exponentialfunktionen darstellen, deren Koeffizienten sich auf komplizierte Weise aus den Übergangskoeffizienten zusammensetzen und deren Argumente Produkte der Zeit und der Eigenwerte des Systems sind [5]. Auf die Behandlung des Eigenwertproblems kann hier verzichtet werden, da die Angabe der Lösung als Resolvente des Systems die Eigenwerte übergeht. Die Lösung des Eigenwertproblems ist lediglich für die Strukturanalyse der Reaktionsmatrix erforderlich.

Für die vorliegende Betrachtung ist es jedoch von Interesse, daß die Übergangsfunktionen der Komponenten keinen einfachen Exponentialfunktionen folgen, sondern auch Extremwerte, Oszillationen usw. mit einschließen können. Dies alles wird einheitlich mit der Lösung des Differentialgleichungssystems nach Gl. (5) durch die Matrix-Exponentialfunktion zusammengefaßt. Die Veränderungen der Konzentrationen der Komponenten bilden den Konzentrationsimpulsvektor; dagegen betreffen die Veränderungen der Parameter die Übergangsmatrix und stellen damit die Parameterimpulsmatrix. Die Impulsverformung wirkt sich auf den gesamten Konzentrationsimpulsvektor aus.

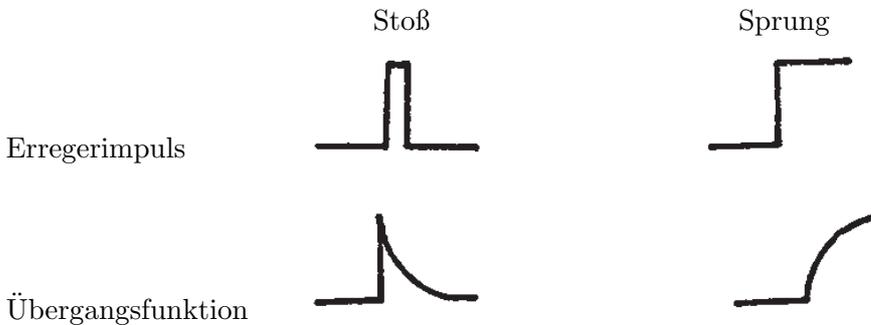
Für ein lineares Reaktionssystem ist die Differentiation und Integration des Konzentrationsimpulsvektors sofort aus Gl. (9) zu ersehen; sie entspricht vollkommen dem skalaren Fall:

$$\frac{d}{dt}\exp(\mathbf{K}t) = \mathbf{K}\exp(\mathbf{K}t) \quad (34)$$

$$\int_0^t \exp(\mathbf{K}\tau)d\tau = \mathbf{K}^{-1}(\mathbf{1} - \exp(\mathbf{K}t)). \quad (35)$$

Differentiationen und Integrationen von Impulsen können in einem Reaktionssystem jedoch keineswegs isoliert betrachtet werden, da sie immer Bestandteile eines größeren Zusammenhanges sind. Zur Untersuchung der Impulsverformung soll darum von den „reinen“ Impulsen des Stoßes und des Sprunges ausgegangen werden.

Ein stoßartiger Impuls bewirkt eine Auslenkung des Konzentrationswertes einer Komponente aus seiner Normallage, in die er infolge der Relaxation des Systems nach einer Übergangsfunktion allmählich zurückkehrt, dagegen verursacht ein sprungartiger Impuls eine fortschreitende Auslenkung aus der Ruhelage, die erst allmählich in einem anderen Zustand des Systems zur Ruhe kommt.



Der „reine“ Erregerimpuls wird also durch die Relaxation mehr oder weniger „verwaschen“. Verwaschungen von profilartigen Verteilungsfunktionen werden durch Streuprozesse hervorgerufen, für die das Faltungsintegral gilt:

$$F(x) = \int_{-\infty}^{+\infty} f_1(x - \xi)f_2(\xi)d\xi. \quad (36)$$

Bei zeitlichen Streuvorgängen erfolgt die Streuung nur einseitig in positiver Zeitrichtung:

$$F(t) = \int_0^t f_1(t - \tau)f_2(\tau)d\tau. \quad (37)$$

So ergibt sich die Übergangsfunktion eines Einkomponentensystems nach Gl. (9a) bei stoßartiger Erregung mit der den Stoß charakterisierenden Delta-Funktion $\delta(t)$ als einseitiges Faltungsintegral

$$\int_0^t \delta(t - \tau) \exp(-\alpha\tau) d\tau = \exp(-\alpha t) \quad (38)$$

und bei sprunghafter Erregung mit Kennzeichnung des Sprunges durch die untere Integralgrenze

$$\alpha \int_0^t \exp(-\alpha\tau) d\tau = 1 - \exp(-\alpha t) . \quad (39)$$

Gl. (38) reproduziert die Übergangsfunktion, während Gl. (39) das Integral der Übergangsfunktion liefert. Reine Impulse können so zur Ermittlung der Übergangsfunktion eines Reaktionssystems benutzt werden. In der Realität besitzen aber alle Impulse ein nach einer Zeitfunktion verlaufendes Profil, und es erfolgt eine Faltung dieser Funktion mit der Übergangsfunktion.

Die Impulsverformung durch Faltung ist eine Konsequenz aus der Lösung linearer Differentialgleichungssysteme. Auf einen Beweis muß hier aus Platzgründen verzichtet werden. Hinweise für eine Herleitung findet man in [4].

Der erregende Stoß- oder Sprungimpuls kann also selbst bereits „verwaschen“ sein – eventuell als eine Folge vorangegangener Impulsverformungen. In allen Fällen erfolgt eine Verbreiterung und Verflachung der Impulsprofile nach dem Faltungsprinzip. Auch dies ist eine wichtige Aussage für die Pharmakologie.

Das Faltungsintegral hat einen produktartigen Charakter und wird deshalb oft als „Faltungsprodukt“ bezeichnet. Die beiden Funktionen f_1 und f_2 sind in Gl. (37) kommutativ. Für die beiden Matrix-Exponentialfunktionen zweier gekoppelter Reaktionssysteme gilt ein zu Gl. (37) analoges Faltungsintegral

$$\mathbf{R}(t) = \int_0^t \mathbf{R}_1(t - \tau) \mathbf{R}_2(\tau) d\tau, \quad (40)$$

in dem aber die beiden die Übergangsfunktionen erzeugenden Reaktionsmatrizen \mathbf{R}_1 und \mathbf{R}_2 nicht mehr ohne weiteres kommutativ sind. Das bedeutet, daß die Impulsverformung von der Reihenfolge abhängig ist. Somit gilt bei Reaktionssystemen auch für die Impulsverformung die der Matrixalgebra eigene Regel der Nichtkommutativität von multiplikativen Verknüpfungen.

6.4 Impulsfolgen

Eine Folge von Konzentrationsimpulsen liegt in der Pharmakokinetik bei repetitiver Dosierung eines Pharmakons vor. Folgen von Parameterimpulsen beziehen sich mehr auf die Therapie (z.B. Wechselbäder, rhythmische Belastungen, Tages- und Jahreszeiteinflüsse). In allen Fällen handelt es sich um sukzessive Reaktionen, die in einzelne Prozeßabschnitte aufgeteilt werden und in jeder Phase an das Ergebnis der vorangegangenen Reaktion anknüpfen.

Bei sprunghafter Parameterveränderungen gilt für die Folge der Reaktionsphasen zwischen den Sprüngen die mehrfache Multiplikation der Matrizen nach Gl. (14). Im Falle einer sich n -mal wiederholenden Folge zweier unterschiedlicher Phasen der Parameterwerte mit den Reaktionsmatrizen $\mathbf{R}_1(\Delta t_1)$ und $\mathbf{R}_2(\Delta t_2)$ wird die Gesamtreaktion durch die Matrixpotenz

$$\mathbf{R} = \left(\mathbf{R}_1(\Delta t_1) \mathbf{R}_2(\Delta t_2) \right)^n \quad (41)$$

beschrieben.

Die Impulsverformung eines dem System aufgeprägten Impulses wirkt sich bei den einzelnen Reaktionspartnern unterschiedlich aus; dementsprechend unterscheiden sich auch die aus der *Fourier*-Analyse erhaltenen Amplitudenspektren der Konzentrationen der einzelnen Komponenten.

Für einen Impuls $f(t)$, der zum Zeitpunkt $t = 0$ beginnt und bei $t = \infty$ endet, wird das Spektrum der komplexen Amplituden durch die einseitige *Fourier*-Transformation beschrieben:

$$F(\omega) = \int_0^{\infty} \exp(-i\omega t) f(t) dt; \quad \omega : \text{Kreisfrequenz.} \quad (44)$$

Bei einer Impulsfolge liefert die *Fourier*-Analyse das Spektrum mit der Grundfrequenz und den höheren Harmonischen. Die Intensität oder Leistung jedes Schwingungsanteils ist durch das Amplitudenquadrat gegeben, welches sich auch als Produkt der komplexen Amplitude $F(\omega)$ mit ihrer Konjugiert-Komplexen $F^*(\omega)$ darstellen läßt:

$$\alpha^2(\omega) = F(\omega)F^*(\omega). \quad (45)$$

Man kann nun die einseitige *Fourier*-Transformation sogleich auf die Übergangsfunktion des ganzen Konzentrationsvektors anwenden, welcher sich aus dem Reaktionsgeschehen nach Gl. (9) ergibt:

$$\mathbf{F}(\omega)\mathbf{c}(0) = \int_0^{\infty} \exp((\mathbf{K} - \mathbf{1}i\omega)t)\mathbf{c}(0)dt = (\mathbf{1}i\omega - \mathbf{K})^{-1}\mathbf{c}(0). \quad (46)$$

Die reziproke Matrix $(\mathbf{1}i\omega - \mathbf{K})^{-1}$ vermittelt die Transformation des Anfangsvektors auf die Komponenten gemäß den in den Konzentrationsänderungen enthaltenen Schwingungen im Frequenzraum. Der Anfangsvektor hat hierbei auch die Bedeutung der Ausgangsamplitude einer aufgeprägten Schwingung.

Nach Multiplikation der reziproken Matrix $(\mathbf{1}i\omega - \mathbf{K})^{-1}$ mit ihrer Konjugiert-Komplexen $(-\mathbf{1}i\omega - \mathbf{K})^{-1}$ erhält man den Leistungsübertragungs-Faktor des gesamten Reaktionssystems, welcher angibt, wie stark die Leistung einer aufgeprägten Schwingung gemäß ihren Frequenzanteilen in den einzelnen Komponenten des Systems in Erscheinung tritt,

$$\mathbf{F}(\omega)\mathbf{F}^*(\omega) = (\mathbf{1}\omega^2 + \mathbf{K}^2)^{-1}. \quad (47)$$

Dies ist eine *Lorentz*sche Frequenzfilterfunktion in Matrixdarstellung. Die skalare Version dieser Funktion ist aus der Elektronik als Tiefpaß bekannt [10], [11]. Man erhält sie durch die *Fourier*-Transformation der Übergangsfunktion bei der Entladung eines Kondensators über einen Widerstand, d.h. der Exponentialfunktion $f(t) = \exp(-t/RC)$. Die Matrixdarstellung Gl. (47) stimmt hiermit in der Analogie Skalar/Matrix formal überein, umfaßt aber sogleich das Frequenzverhalten des gesamten Reaktionssystems.

Die *Fourier*-Transformation ist als lineare Integraltransformation streng genommen nur auf lineare Transformationen und damit Reaktionen 1. Ordnung anwendbar. Betrachtet man aber Abweichungen vom Gleichgewicht als in erster Näherung linear, was um so besser zutrifft, je kleiner die Amplituden sind, so kann die *Fourier*-Transformation auch auf nichtlineare Reaktionen angewandt werden. Während nach Gl. (47) das Frequenzverhalten ausschließlich durch die Koeffizientenmatrix bestimmt ist, spielen bei nichtlinearen Reaktionen die Werte der Konzentrationen der Komponenten eine bedeutende Rolle. Im Laufe der nichtlinearen Reaktion ändert sich das Frequenzverhalten des Systems.

In diesem Zusammenhang sei nochmals an das bereits erwähnte Beispiel der Empfindlichkeit des Auges für Flimmern und Flackern erinnert, deren Grenzfrequenzen von der nichtlinearen Reaktion der Adaption (und anderen Faktoren wie Akkomodation und Umfeldbeleuchtung) abhängen.

Nach allem bisher Gesagten ist das Reaktionssystem ein anregbares Schwingungssystem; es hat also auch Eigenfrequenzen und Resonanzstellen, bei denen eine aufgeprägte Schwingung besonders große Amplituden der Konzentrationsänderung einzelner Komponenten erzeugt. Solche Resonanzen sind von pharmakologischer Bedeutung. Der Organismus führt Eigenschwingungen in Form von Biorhythmen aus, welche durch äußere Einwirkungen, mit denen er in Resonanz steht, aufrechterhalten werden. Die Resonanz kann durch arhythmische Einwirkungen (beim Tagesrhythmus z.B. Verlegung der Mahlzeiten, Schichtwechsel) empfindlich gestört werden. Mit Hilfe von Pharmaka kann man Biorhythmen unterstützen oder unterdrücken, je nachdem in welcher Phase der Schwingung man das Pharmakon verabreicht.

Das Gebiet der Schwingungen ist ein weites Feld und soll nicht in seinen vielfältigen Auswirkungen auf die Pharmakologie hier untersucht werden [12]. So sei jedoch noch bemerkt, daß die Analogien der Elektronik und Impulstechnik zur Reaktionskinetik in besonderer Anwendung auf die Pharmakologie bei weitem noch nicht ausgeschöpft sind.

Und um noch eine Bemerkung zu den Schwingungen zu machen:

Ungedämpfte Schwingungen eines realen physikalischen Schwingungssystems sind nur möglich bei ständigem Ersatz der Dämpfungsverluste durch Energiezufuhr, Verstärkung und Rückkopplung in Resonanz. Alle diese Mechanismen gebraucht auch der Organismus zur Aufrechterhaltung von Schwingungen.

Die reaktionskinetische Betrachtung auf der Grundlage einer überschaubaren mathematischen Formulierung vermag das Verständnis für die verwickelten Zusammenhänge der Reaktionen von Pharmaka im Organismus zu erleichtern und darüber hinaus auch die Algorithmen für die Berechnung von Dosierungen in der konkreten praktischen Anwendung zu liefern.

7 Zusammenfassung

In Fortführung früherer Arbeiten in dieser Zeitschrift wird gezeigt, daß der Matrizenkalkül vorteilhaft auch auf reaktionskinetische Problemstellungen in der Pharmakologie übertragen werden kann. Das bezieht sich vor allem auf die Begriffe Kommutativität bzw. Nichtkommutativität sowie auf das Impulsverhalten bei der Verabreichung verschiedener Pharmaka. Durch den Matrixkalkül ist eine adäquate analytische Formulierung und Behandlung des Reaktionsgeschehens gegeben. Der Reaktionsprozeß wird in positiver Zeitprogression und in der Zeitspiegelung verfolgt. Der Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit wird auf die analytische Darstellung von Reaktionssystemen und Reaktionsprozessen gelegt, wobei das betreffende Differentialgleichungssystem als Vektortransformation formuliert wird. Die Reaktionsmatrix wird auch für zeitlich variable Übergangskoeffizienten betrachtet. Im Hinblick auf die in der Physik so grundlegenden Phänomene der Impulsausbreitung, der Oszillationen usw. werden die von Pharmaka herbeigeführten Wirkungen im Bild des Impulsverhaltens dargestellt.

Literatur

- [1] *Scheler, W.*: Grundlagen der allgemeinen Pharmakologie. Gustav Fischer-Verlag Jena, 2. Auflage 1980
- [2] *Knorre, A. W.*: Pharmakokinetik - Theoretische Grundlagen und praktische Anwendungen Akademie-Verlag Berlin, 1980
- [3] *Melcher, H.* und *Gerth, E.*: Analytische Behandlung und numerische Berechnung der Umwandlungsreihen von Radionukliden mit Hilfe von Matrixfunktionen. *Wiss. Zeitschr. Päd. Hochschule Erfurt/Mühlhausen* **9** (1973) 21–30
- [4] *Gerth, E.*: Zur analytischen Darstellung der Schwärzungskurve II. Die Belichtungsmatrix, *J. Signal AM* **1** (1973) 259–268
- [5] *Melcher, H.* und *Gerth, E.*: Behandlung von Strahlungstransportproblemen mit Matrixfunktionen. *Wiss. Zeitschr. Päd. Hochschule Erfurt/Mühlhausen* **8** (1972) 3–10
- [6] *Gerth, E.*: Analytische Darstellung der Kinetik des Keimaufbaus beim photographischen Prozeß, Diss. (B), TU Dresden 1971
Herausgegeben als Monographie durch den Herbert Utz Verlag, München, 2013, ISBN 089-277791-00 · www.utzverlag.de
- [7] *Gladtko, E.*: Pharmakokinetische Methoden als prozeßkinetische Verfahren der kinetischen Pharmakologie. *Nova acta Leopoldina* **237** (1980) 233–248
- [8] *Melcher, H.*: Transmission und Absorption – ein allgemeines Gesetz für ionisierende Strahlungen. VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften Berlin, 1970
- [9] *Gerth, E.*: Zur analytischen Darstellung der Schwärzungskurve III. Die Reaktionstensoren des photographischen Prozesses. *J. Signal AM* **6** (1978) 421–439
- [10] *Melcher, H.* und *Gerth, E.*: Ein heuristisches Modell für Linienprofile. *Exper. Techn. Phys.* **25** (1977) 521–525
- [11] *Melcher, H.* und *Gerth, E.*: Darstellung von Linienprofilen durch Lorentz-Funktionen n -ten Grades. *Exper. Techn. Phys.* **25** (1977) 527–538
- [12] *Melcher, H.* und *Gerth, E.*: Darstellung von Schwingungsvorgängen als Transformationsproblem. *Wiss. Zeitschr. Päd. Hochschule Erfurt/Mühlhausen* **11** (1975) 67–71

Prof. Dr. rer. nat. habil. *Horst Melcher*

Leiter des Wissenschaftsbereiches Experimentalphysik I der Sektion Mathematik/Physik

Dr. sc. nat. *Ewald Gerth*

Zentralinstitut für Astrophysik der Akademie der Wissenschaften der DDR, Potsdam

(Der Artikel in der Wissenschaftlichen Zeitschrift der PH Erfurt wurde im Jahre 2007 mit Hilfe der modernen Computertechnik mit Schriftanalyse aufgenommen und originalgetreu wiedergegeben.)

Abstract: www.ewald-gerth.de/56abs.pdf

Commutativity, time-reflection, and impulse-behavior of pharmacokinetic reactions

Horst Melcher¹ and Ewald Gerth²

¹ *Pedagogic College „Dr.Theodor Neubauer“, Erfurt-Mühlhausen, GDR*

² *Central Institute for Astrophysics of the Academy of Sciences of the GDR, Potsdam*

Abstract

Pharmacokinetics opens up concepts and examination methods of the general reaction-kinetics for matters of medicine, specifically those of pharmacology. The reaction-kinetics – originally developed for the specific problem of physical chemistry – is nowadays no longer bound to a certain discipline. It has, moreover, already turned into a multivalent instrument of the treatment of diverse and complicated problems of processes, so that it appears not only in natural sciences as for example in chemistry, physics and biology, but also in other areas like, e.g., in meteorology, population-statistics, and even in social history.

In continuation of former works of the authors in other fields of physics, it is shown that the matrix-calculation can be applied profitably also to problems in the pharmacology. That refers above all to the concepts of commutativity and non-commutativity as well as to the impulse-behavior by giving different pharmacological drugs.

The main focus of the present work is put on the analytic representation of reaction systems and reaction processes. An adequate analytical formulation and treatment of kinetic reaction processes is given by the matrix-calculation, which implies the extremely important **non-commutativity** of multiplication of matrices. The reaction process is pursued in positive time-progression and in negative direction of time by **time-reflection**. The relevant differential equation systems are formulated as vector-transformations of the “concentration-vector” in the multidimensional “reaction-space”.

The reaction-matrix is considered also for temporally variable transition coefficients. With the reference to such phenomena like the propagating and spreading of concentration impulses in the reaction medium, also oscillating reactions are represented as effects brought about by intermittently given pharmacological drugs, showing a characteristic **impulse-behavior**. Thus, biorhythms, periodical seasons of the year and the day, with averaging, resonance, and aftereffect, can be described analytically and – using special computer programs for the solution of nonlinear systems of differential equations – could be calculated numerically.

Publication

WISSENSCHAFTLICHE ZEITSCHRIFT DER PÄDAGOGISCHEN HOCHSCHULE
„DR. THEODOR NEUBAUER“ ERFURT-MÜHLHAUSEN
Mathematisch-Naturwissenschaftliche Reihe, 19. Jahrgang 1983, Heft 1, S. 30–46
Eingegangen am 1. 11. 1982

SCIENTIFIC JOURNAL OF THE PEDAGOGIC COLLEGE
„DR. THEODOR NEUBAUER“ ERFURT-MÜHLHAUSEN
Mathematical-scientific row, 19. Year 1983, Volume 1, p. 30–46
Received 1982, November 1st

Institution of the authors in 1982

Professor Dr. rer. nat. habil. Horst Melcher
Pedagogic College ”Dr. Theodor Neubauer“ Erfurt-Mühlhausen,
leader of the scientific area of Experimental Physics I
of the section Mathematics/Physics
Dr. sc. nat. Ewald Gerth
Central Institute of Astrophysics of the Academy of Sciences of the GDR,
Potsdam, East Germany

Article available in German

1. by the web-address:

www.ewald-gerth.de/56.pdf

2. reprinted in a book:

Horst Melcher and Ewald Gerth: Seven articles on reaction kinetics.

Utz Verlag München, Germany, 2014, pp. 107–130.

ISBN 978-3-8316-4403-2