Aufnahme und Abbau eines Medikaments – ein mathematisches Modell

Franz Schlöglhofer

Aufgabenstellung

Die folgende Aufgabe über den zeitlichen Verlauf der Konzentration eines Medikaments im Körper kann in verschiedenen Darstellungsformen gut mit dem TI-Nspire™ behandelt werden.

> *Einem Patienten werden in regelmäßigen Abständen je 10 Einheiten des Wirkstoffs eines bestimmten Medikaments verabreicht. In einer Zeitperiode (Zeitspanne zwischen zwei aufeinander folgenden Zeitpunkten) wird 20% der im Körper befindlichen Wirkstoffmenge abgebaut. Wie entwickelt sich die im Körper befindliche Wirkstoffmenge?*

Verbale Beschreibung: Es wird laufend die gleiche Menge zugeführt aber umso mehr vom Wirkstoff abgebaut, je mehr im Körper enthalten ist (prozentueller Anteil). Mit der Zeit könnte sich ein Gleichgewicht einstellen (gleich viel Zunahme wie Abbau).

1. Rekursives Modell

1.1 Rekursive Gleichung

Wir bezeichnen die Wirkstoffmenge am Beginn der Berechnung (Zeitpunkt 0) mit m_0. In der ersten Zeitperiode werden z=10 Einheiten zugeführt und p=20% abgebaut. Für m_1 ergibt sich:

$$m_1 = m_0 + 10 - 0{,}2 \cdot m_0$$

Auf analoge Weise wird weiter gerechnet:

$$m_2 = m_1 + 10 - 0{,}2 \cdot m_1$$

$$m_3 = m_2 + 10 - 0{,}2 \cdot m_2 \quad \ldots$$

Allgemein gilt mit q = p/100

$$m_{n+1} = m_n + z - q \cdot m_n \,.$$

1.2 Berechnung im Spreadsheet

Nach Beginn eines neuen Dokuments wird die Berechnung in einem Fenster „Lists & Spreadsheet" eingegeben.

Es gibt mehrere Möglichkeiten für den Aufbau der Berechnung. Die hier verwendeten Eintragungen werden nach dem folgenden Bild beschrieben.

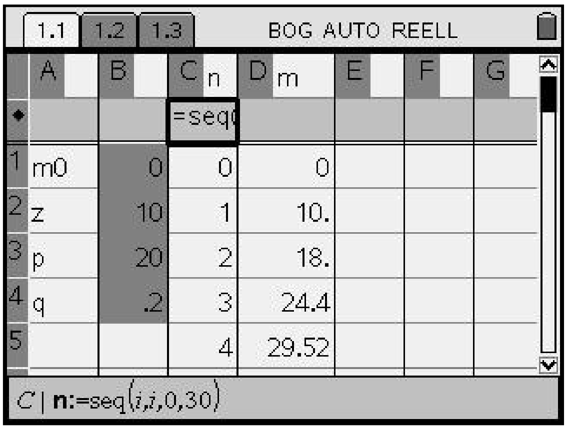

Abb. 1

Tabelle:

	A	B	C n	D m
			=seq(..	
1	m0	**m0:=0**	0	**=m0**
2	z	**z:=10**	1	**=D1+z-q·D1**
3	p	**p:=20**	2	**=D2+z-q·D2**
4	q	**q:=p/100.**	3	**=D3+z-q·D3**

A1-A4: Bezeichnungen als Texteintrag.

B1-B4: Festlegung der Variablen (Verwendung des Dezimalpunkts in B4 bei 100. für „approx-Berechnung").

Spalte C: Zeitpunkte von 0 bis 30 eintragen z.B. durch die Formel **=seq(i,i,0,30)** oberhalb des Zellbereichs.

Spalte D: D1: Übernahme des Anfangswertes (=m0). D2: Berechnung von m1 (**=D1+z-q·D1**).Spalte nach unten ausfüllen: Zelle D2 auswählen, Menü, 3:Daten, 3:Nach unten ausfüllen, Cursor nach unten bewegen, Abschluss mit **enter**.

Die Bezeichnungen n bzw. m für die Spalten C und D in Abbildung 1 (ganz oben) wurden für die grafische Darstellung eingefügt. Im Grafikfenster werden die Punkte mit den Koordinaten (n|m) dargestellt.

Durch Änderung von m0, z und p (Eintragung in den Zellen B1, B2 bzw. B3) kann die Berechnung geändert werden und das mathematische Modell untersucht werden.

1.3 Grafische Darstellung

In der obigen Tabelle sieht man nur die ersten Werte der Berechnung. Mit einer grafischen Darstellung erhält man einen besseren Überblick über die Entwicklung.

Darstellung mit „Streuplot":
home, 2:Graphs &Geometry, Auswahl der Grafik: Menü, 3:Grafiktyp, 3:Streuplot

Eintragen der Listen n (x-Werte) und m (y-Werte) in die beiden angezeigten Felder:

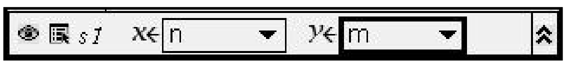

Abb. 2

Auswahl des Feldes mit **tab**. Auswahl der Variablen mit **enter**.

Für das folgende Bild wurden die Grafik-Grenzen durch Eingabe im Dialogfeld eingestellt: Menü, 4:Fenster, 1:Dialogfeld Achseneinstellungen.

Im Bild erkennt man: Für die eingegebenen Parameter strebt die Wirkstoffmenge anscheinend zum Wert 50.

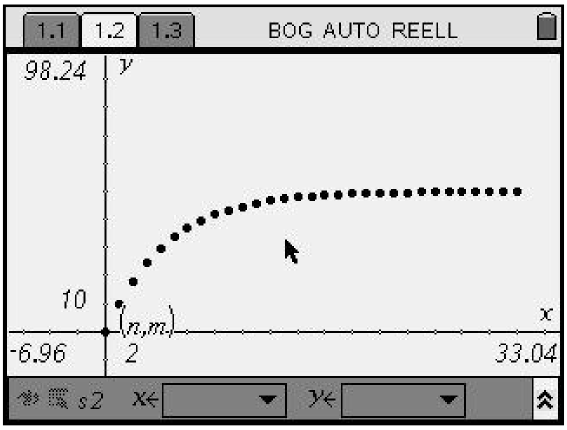

Abb. 3

Zwischen den beiden Fenstern (Tabelle und Grafik) kann man mit **ctrl-links** bzw. **ctrl-rechts** wechseln. Mehr Übersicht kann man aber durch Teilung des Fensters gewinnen, sodass man Tabelle und Grafik gleichzeitig in einem Fenster sieht. Ausgangspunkt ist wiederum das Spreadsheet.

Vorgangsweise zur Teilung des Fensters: **ctrl-home**, 6:Seitenlayout, 2:Layout, vertikale Teilung auswählen. Zwischen den Teilfenstern kann man mit **ctrl-tab** wechseln. Der Aufbau des Grafik-Fensters erfolgt wie bei der ersten Grafik.

In der folgenden Abbildung ist in der Zelle B1 der Anfangswert 90 eingetragen. Die Folge strebt jedoch wieder nach dem Wert 50.

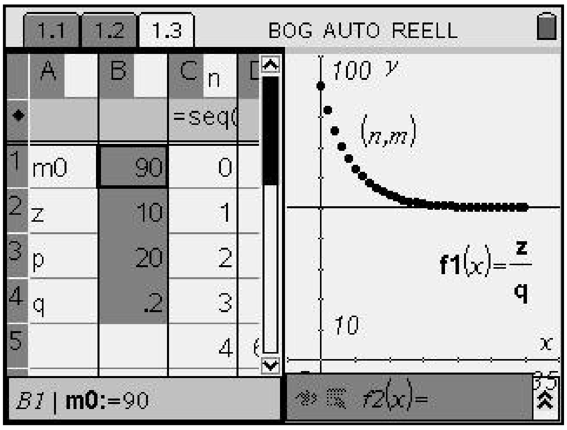

Abb. 4

Werden verschiedene Werte für m0 gewählt, so strebt anscheinend der Wirkstoffgehalt mit zunehmender Zeit immer zum Wert 50. Zu dieser Vermutung kann man auch durch die folgende Rechnung gelangen:

Wir nehmen an, dass sich im Gleichgewicht (Zunahme = Abbau) der Wirkstoffgehalt nicht mehr ändert, dass also gilt:

$$m_{n+1} = m_n$$

Damit ergibt sich eine Gleichung zur Berechnung von m_n:

$$m_n = m_n + z - q \cdot m_n$$

$$\Leftrightarrow 0 = z - q \cdot m_n \quad \text{bzw.} \quad m_n = \frac{z}{q}$$

In unserem Fall ergibt sich $z/q = 10/0{,}2 = 50$. Um diese Grenze im Grafikfenster zu markieren, wurde in Abb. 4 der Graph der Funktion f1 dargestellt.

(Weitere Überlegungen müssten angestellt werden um zu zeigen, dass 50 Grenzwert der Folge ist.)

2. Lösung mit einer Differentialgleichung

Wir nehmen nun an, dass das Medikament nicht nur zu bestimmten Zeitpunkten zugeführt wird sondern kontinuierlich, z.B. durch eine Infusion.

Wir nehmen weiters an, dass die Änderung (Zufuhr und Abnahme) proportional zur Zeitspanne Δt ist und erhalten:

$$m(t+\Delta t) = m(t) + \Delta t \cdot (z - q \cdot m(t))$$

Daraus ergibt sich der Differenzenquotient (mittlere Änderungsrate) im Intervall $[\,t\,;\,t+\Delta t\,]$:

$$\frac{m(t+\Delta t) - m(t)}{\Delta t} = z - q \cdot m(t)$$

Mit dem Grenzübergang $\Delta t \to 0$ erhalten wir aus dem Differenzenquotienten den Differentialquotienten und damit die Differentialgleichung

$$m'(t) = z - q \cdot m(t)\,.$$

Diese Gleichung kann man mit dem TI-Nspire™ im „Calculator“ lösen.

Es taucht dabei die Schwierigkeit auf, dass die Variablen m0, z und q bereits in der Tabelle mit Zahlenwerten belegt wurden. Wenn man die Gleichung jedoch allgemein (mit den Variablen und ohne Zahlenwerte) im selben Dokument lösen möchte, so ist dies möglich durch Beginn eines neuen „Problems“. In diesem gelten die bisherigen Variablenbelegungen nicht.

Problem öffnen: **ctrl-home**, 2:Bearbeiten, 8:Problem einfügen.

Mit der Anweisung „**deSolve**“ kann man verschiedene Typen von Differentialgleichungen lösen, auch unsere Gleichung ist damit lösbar. Statt der Variablen m(t) und t müssen die Bezeichnungen y und x verwendet werden. Die Gleichung kann nun in folgender Weise eingegeben werden:

Abb. 5

In der Lösung wird eine Konstante ausgegeben, der man durch Einbeziehung von Anfangsbedingungen einen Wert zuordnen muss.

Als Beispiel wird hier für x und y gleich 0 gesetzt, also m(0)=0. (Dies bedeutet, dass am Anfang ist der Wirkstoffgehalt gleich 0 ist so wie bei der ersten Berechnung in der Tabelle).

Berechnung der Konstanten mit **solve**: (Die Variable muss in der oberen Zeile markiert, mit ctrl-c kopiert und mit ctrl-v eingefügt werden.)

$$y=c5\cdot e^{-q\cdot x}+\frac{z}{q}\,|\,y=0 \text{ and } x=0 \qquad 0=\frac{z}{q}+c5$$

$$\text{solve}\left(0=\frac{z}{q}+c5,c5\right) \qquad c5=\frac{-z}{q}$$

Abb. 6

Damit erhält man einen Funktionsterm. Hier wird er unter g(x) gespeichert.

$$\text{solve}\left(0=\frac{z}{q}+c5,c5\right) \qquad c5=\frac{-z}{q}$$

$$g(x):=c5\cdot e^{-q\cdot x}+\frac{z}{q}\,|\,c5=\frac{-z}{q} \qquad \text{Fertig}$$

$$g(x) \qquad \frac{z}{q}-\frac{e^{-q\cdot x}\cdot z}{q}$$

Abb. 7

Wenn man den Graphen von g(x) im ursprünglichen Grafikfenster darstellen will, so kann man den Funktionsterm in die Eingabezeile dieses Fensters kopieren. Man merkt, dass sich eine zum rekursiven Modell ähnliche Entwicklung ergibt.

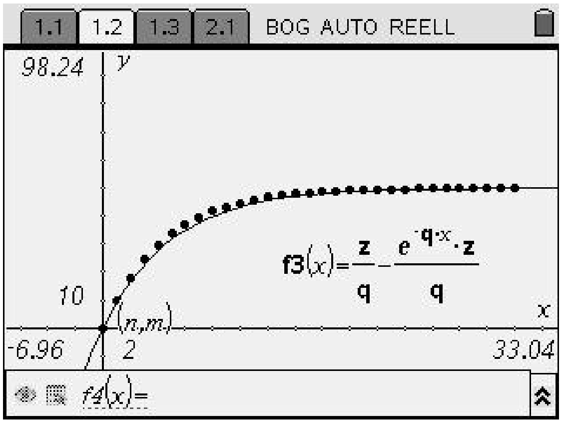

Abb. 8

Am Funktionsterm kann man die Anpassung an den Wert des Quotienten z/q erkennen. Der zweite Bruch strebt wegen e^{-qx} mit wachsendem x gegen 0.

Lösung der Gleichung allgemein mit dem Anfangswert m_0: Nach der Lösung der Differentialgleichung wird für *y* nun m_0 eingesetzt.

$$y=c5\cdot e^{-q\cdot x}+\frac{z}{q}\,|\,y=m0 \text{ and } x=0 \qquad m0=\frac{z}{q}+c5$$

Abb. 9

Berechnung der Konstanten:

$$\text{solve}\left(m0=\frac{z}{q}+c5,c5\right) \qquad c5=\frac{-(z-q\cdot m0)}{q}$$

Abb. 10

Einsetzen der Konstanten in den Funktionsterm:

$$g(x):=c5\cdot e^{-q\cdot x}+\frac{z}{q}\,|\,c5=\frac{-(z-q\cdot m0)}{q} \qquad \text{Fertig}$$

$$g(x) \qquad \frac{z}{q}-\frac{e^{-q\cdot x}\cdot(z-q\cdot m0)}{q}$$

Abb. 11

Lösung der Differentialgleichung ohne Computer:

Mit einem „Trick“ könnte man diese Differentialgleichung ohne TI-Nspire™ lösen, wenn allgemein die Lösung der Differentialgleichung

$$f'(x)=k\cdot f(x) \quad \text{mit} \quad f(x)=c\cdot e^{k\cdot x}$$

bekannt ist. Wir lösen nun unsere Gleichung und bilden zunächst auf beiden Seiten die Ableitung:

$$m'(t)=z-q\cdot m(t) \Rightarrow m''(t)=-q\cdot m'(t)$$

Die Lösung dieser Gleichung lautet:

$$m'(t)=c\cdot e^{-q\cdot t}$$

Das Einsetzen in die ursprüngliche Gleichung führt auf die Berechnung von m(t):

$$c\cdot e^{-q\cdot t}=z-q\cdot m(t) \Rightarrow \quad m(t)=\frac{1}{q}(z-c\cdot e^{-q\cdot t})$$

Z.B. für m(0)=0 ergibt sich c=z und damit

$$m(t)=\frac{z}{q}(1-e^{-q\cdot t})\,.$$

3. Zusammenfassung

Die behandelte Aufgabe steht beispielhaft für eine breite Palette von mathematischen Problemen mit Anwendungskontext, vielfach aus dem Bereich der Naturwissenschaften. Diese können entweder nur im rekursiven Modell oder in manchen Fällen auch als Differentialgleichung behandelt werden.

TI-Nspire™ ist für die Behandlung solcher Probleme gut geeignet. Einerseits wird die Behandlung von Rekursionsgleichungen als Simulation in der Tabellenkalkulation unterstützt, andererseits können viele derartige Probleme in Form von Differentialgleichungen im Calculator gelöst werden.

Autor:
Dr. Franz Schlöglhofer, Linz (Österreich)
f.schloeglhofer@eduhi.at