Aus der Urologischen Klinik der Kath. Marienkrankenhaus gGmbH
Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Hamburg
Chefarzt Prof. Dr.med. H. Becker

Entwicklung eines Computermodells zur Beschreibung des Myoglobinverlaufs im Blut nach Akuten Myokardinfarkten mit und ohne Lysetherapie und zum Verständnis des Einflusses der Nierenfunktion auf diesen Verlauf

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Universität Hamburg

vorgelegt von
Dr.rer.nat. Kurt Hannemann-Pohl, geb. Hannemann
aus Hamburg

Hamburg 2003

Universität Hamburg Fachbereich Medizin

O ein Gott ist der Mensch, wenn er träumt, ein Bettler, wenn er nachdenkt, und wenn die Begeisterung hin ist, steht er da, wie ein missratener Sohn, den der Vater aus dem Hause stieß, und betrachtet die ärmlichen Pfennige, die ihm das Mitleid auf den Weg gab.

Friedrich Hölderlin, Hyperion

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Universität Hamburg

am 15.01.2004

Prüfungsausschuß, der Vorsitzende: **Prof. Dr. H. Becker**

Prüfungsausschuß: 2. Gutachter: **Prof. Dr. J. Brümmer**

Prüfungsausschuß: 3. Gutachter: **Prof. Dr. W. Stein**

VERZEICHNIS DER NICHTSTANDARDISIERTEN ABKÜRZUNGEN

χ^2	**Summe der Fehlerquadrate („Fehlerquadratsumme“)**
ACS	**Acute Coronary Syndrome (Akutes Koronarsyndrom)**
AMI	**Akuter Myokardinfarkt**
AsymmDoppelSigmoid(t)	**Asymmetrische Doppelsigmoidalfunktion der Zeit** $= A + \{B/(1+\exp(- [t-C+D/2]/E)\} \{1-1/(1+\exp(- [t-C+D/2]/E)\}$
Ausdr.	**Mathematischer Ausdruck**
CK	**Creatinkinase**
CK-MB	**Creatininkinase-Isoenzym MB**
EIA	**Enzyme Immuno Assay**
EV	**Erythrozytenvolumen pro kg Körpergewicht**
GFR	**Glomeruläre Filtrationsrate**
GOT	**Glutamat-Oxalat-Transaminase (= AST)**
Hkt	**Hämatokrit** (hier als Zahlenwert zwischen 0 und 1)
KW	**Körpergewicht des Patienten bzw. Probanden**
LogNorm(t)	**Logarithmische Normalverteilungsfunktion der Zeit** $= A + B \exp(- 0{,}5[\ln(t/C)/D]^2)$
LDH	**Laktatdehydrogenase**
Lyse	**Systemische Lysetherapie mit Streptokinase**
MYO	**Myoglobin-Konzentration im Serum, S-Myoglobin-Konzentration**
MYO(t)	**Zeitlicher Verlauf der S-Myoglobin-Konzentration**
Norm(t)	**Normalverteilungsfunktion der Zeit** $= A + B \exp(- 0{,}5[(t/C)/D]^2)$
PTCA	**Periphere transcutane Coronarangiographie**
RES	**Retikulo-Endotheliales System**
RIA	**Radio Immuno Assay**
S-	**Serum-**
U-	**Urin-**

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
VERZEICHNIS DER NICHTSTANDARDISIERTEN ABKÜRZUNGEN	3
INHALTSVERZEICHNIS	4
1. EINLEITUNG	9
1.1. Diagnostik des AMI	9
1.1.1. Klinik und Anamnese	10
1.1.2. EKG	11
1.1.3. Laboratoriumsdiagnostik	12
1.1.3.1. Unspezifische Parameter	12
1.1.3.2 Die Enzym-Ära	12
1.1.3.3. Moderne AMI-Marker	13
1.1.3.4 Diagnostische Strategien	14
1.2. Myoglobin im Serum (S-Myoglobin)	16
1.2.1. Physiologie und Pathophysiologie	16
1.2.2. Eigene Beobachtungen	17
1.2.2.1. Basissituation und physiologische Rhabdomyolyse	17
1.2.2.2. Chronische Niereninsuffizienz	18
1.2.2.3. Akute Niereninsuffizienz	20
1.2.2.4. Die S-Myoglobin-Konzentration im Verlauf von AMI	21
1.2.2.5. Unkomplizierte Verläufe	21
1.2.2.6. Verläufe unter erfolgreicher systemischer Lyse-Therapie	21
1.2.2.7. Zur Frage des schnellen S-Myoglobinabfalls nach Reperfusion	25
1.2.2.8. Re-AMI	26
1.2.3. Zum Problem der Standardisierung	27
1.3. Einführung in das mathematische Modell	29
1.3.1. Definition des Modells	30
1.3.2. Ein einfaches Beispiel: Das Modell „Seenkette“	31
1.3.3. Visualisierung des Modells	32
1.3.4. Beispiel für die manuelle Lösung eines einfachen Differentialgleichungssystems	33
1.3.5. Visualisierung der Lösungsfunktionen	35

1.3.6. Computermodelle 36
1.4. Zielsetzung und Fragestellungen 39

2. MATERIAL UND METHODEN 41
2.1. Material 41
2.2. Patienten 41
2.2.1. Patienten der AMI-Verläufe 41
2.2.2. Chronisch niereninsuffiziente Patienten ohne Muskelschaden 41
2.2.3. Probanden der S-Myoglobin-Referenzgruppe 42
2.3. Therapien 42
2.4. Laboratoriumsdiagnostik 42
2.4.1. AMI-Verläufe und chronisch niereninsuffiziente Patienten 42
2.4.2. S-Myoglobin-Referenzgruppe (Blutspender ohne Muskelschaden) 43
2.5. Mathematische Hilfsmittel 43
2.5.1. Personal Computer (PC) 43
2.5.2. Verwendete Programme 43
2.5.3. Wichtige, in dieser Arbeit verwendete Prozeduren des Programms ModelMaker 44
2.5.3.1. Beeinflussung von Flüssen mit vorgegebenen Funktionen 44
2.5.3.2. Vorgabe beobachteter Meßwertverläufe zur Optimierung der Parameter des Modells 46
2.5.3.3. Die „Optimize“-Prozedur des Programms ModelMaker - Anpassung der Modellparameter an vorgegebene Verläufe 46
2.5.3.3.1. Überprüfung der Anpassungsgüte des Modells an vorgegebene Verläufe 47
2.5.3.3.2. Praktisches Vorgehen 47
2.5.3.3.3. Übernahme der Lösungsfunktionen des optimierten Modells in Tabellenform 49
2.5.3.4. Voroptimierungen 49
2.5.3.5. Im- und Export von Tabellenwerten - Punkt-Komma-Konversion 51
2.5.4. Integration von Lösungsfunktionen 52

3. BEFUNDE 54

3.1. Überblick 54
3.2. Physiologische Situation – Modell 1 54
3.3. Rhabdomyolyse 60
3.3.1. Chronische Rhabdomyolyse 61
3.3.2. Akute Rhabdomyolyse 63
3.3.3. Einfluß des Extravasal-Kompartiments 65
3.4. Niereninsuffizienz 67
3.4.1. Abschätzung einer Beziehung zwischen S-Kreatinin und glomerulärer Filtrationsrate (GFR) bei chronischer Niereninsuffizienz 68
3.4.2 $Faktor_{GFR}$ 68
3.4.3. Chronische Niereninsuffizienz 69
3.4.4. Abschätzung der physiologischen Rhabdomyolyserate F1 aus Beobachtungen an chronisch niereninsuffizienten Patienten ohne Muskelschaden und an Blutspendern 70
3.4.5. Akute Niereninsuffizienz 74
3.5. Der unkomplizierter AMI 77
3.5.1. Zur Menge des aus dem Myokard freigesetzten Myoglobins 77
3.5.1.1. Myokardmasse und Myoglobingehalt des Myokards 77
3.5.1.2. Mathematischer Ansatz im Modell 77
3.5.2. Modellierung eines beobachteten Verlaufs 78
3.5.2.1. Modell 2 78
3.5.2.2. Modell 3 82
3.5.2.3. Modell 4 83
3.5.3. Unterschiede zwischen den optimierten Modellen 85
3.5.4. Zur Menge des in den Modellen umgesetzten Myokardmyoglobins ($Myoglobin_{AMI}$) – AMI-„Größe“ 87
3.5.4.1. Die „exakte“ Abschätzung: Integration der Funktion F9(t) 88
3.5.4.2. Arbeitssparende Näherungslösungen für die Abschätzung der AMI-Größe mit den optimierten Parametern des Modells 88
3.5.5. Modellvarianten, in die das Gesamt-Myokardmyoglobin nicht mehr eingeht: Modell 2a, 3a und 4a 90
3.6. Re-AMI – Modell 2b 93
3.7. Die erfolgreichen Eröffnung des okkludierten Koronargebietes 95
3.7.1. Modellierung der Eröffnung von Okklusionen – Modell 4c 95

3.7.1.1. Anwendung des Modells 4c auf beobachtete Verläufe 96
3.7.1.2. Anwendung des Modells 4c auf beobachtete Verläufe mit erfolgreicher Eröffnung von Okklusionen: PTCA mit Dilatation 101
3.7.2. Anwendung des Modells 4c auf einen Spontanverlauf ohne Lysetherapie oder PTCA 103
3.7.3.Einfluß des Extravasal-Kompartiments M3 auf Verläufe mit Okklusionseröffnung 105
3.8. Unkomplizierter AMI und Niereninsuffizienz 107
3.9. Die Ausscheidung von Myoglobin in den Urin 113
3.9.1. Mathematischen Beschreibung der Begrenzung der tubulären Resorption 113
3.9.2. Einführung der Begrenzung der tubulären Rückresorption - Modell 2d 115
3.9.3. Anwendung des Modells 2d - Einfluß der neuen Parameter 116
3.10. Einfluß des Serumvolumens 121
3.10.1. Vorschlag für ein individuelles Standard-Serumvolumen 121
3.10.2. Schwankungen des Serumvolumens 121
3.10.3. Beispiel für die Modellierung eines Verlaufs unter Berücksichtigung der Schwankungen des Serumvolumens - Modell 4e. 122

4. DISKUSSION 126
4.1. Allgemeine Feststellungen 126
4.2. Vergleich zwischen Approximation und Modellierung 127
4.3 Probleme der Modellierung 130
4.4. Fehlerdiskussion der Optimierung 132
4.5. Vergleiche mit der Literatur 136
4.6. Betrachtung einzelner Befunde 137
4.6.1. Physiologische Basissituation und chronische Niereninsuffizienz 137
4.6.2. Akute Niereninsuffizienz 138
4.6.3. Eröffnung von koronaren Okklusionen 139
4.6.4. Zur Frage der Notwendigkeit eines Extravasal-Kompartiments 139
4.6.5. Einfluß der Nierenfunktion 141
4.6.5.1. Glomeruläre Filtration – Abschätzung der GFR 142

4.6.5.2. Tubuläre Resorption 143
4.6.7. Schwankungen des Serumvolumens 144
4.6.8. Myoglobin$_{AMI}$ als Maß für die Infarktgröße 145
4.6.8.1. Myokardmasse und Myoglobingehalt des Myokards 145
4.6.8.2. Der S-Myoglobinverlauf als Summe von Myoglobinfreisetzung und -Elimination 147
4.6.8.3. Myoglobin$_{AMI}$ als Ergebnis der Anpassung des Modells an den beobachteten Verlauf 147
4.6.8.4. Einfluß der Modellkomponenten auf die Myoglobin$_{AMI}$-Bestimmung 147
4.6.8.5. Vorschlag zur Kalibrierung des Modells 148

5. AUSBLICK 150

6. ZUSAMMENFASSUNG – ABSTRACT 153

7. SCHRIFTTUM 155

8. ANHÄNGE 160
8.1. Dokumentation von AMI-Verläufen 160
8.2. S-Myoglobin bei Niereninsuffizienten ohne Muskelschaden 165
8.3. S-Myoglobin bei Blutspendern (S-Myoglobin-Referenzgruppe) 167
8.4.1. Referenzbereiche der verwendeten Laborparameter 168
8.4.2. Umrechnung der verwendeten Enzym-Einheiten von 25 °C auf 37 °C 168
8.5. Beziehung des von uns zur Modellierung der tubulären Resorption verwendeten mathematischen Ausdrucks (Ausdr. 33) zur LANGMUIR-Isotherme und zur MICHAELIS-MENTEN-Kinetik 169
8.6. Abschätzung der GFR nach COCKCROFT und GAULT 170

8. DANKSAGUNG 171

10. LEBENSLAUF 172

11. ERKLÄRUNG 175

1. EINLEITUNG

Der Akute Myokardinfarkt (AMI) ist eine wesentliche Erkrankung bzw. Todesursache des Menschen, die zunächst das männliche Geschlecht mit Präferenz der Raucher und Diabetiker und ab dem 70. Lebensjahr auch das weibliche Geschlecht betrifft. Die AMI-Inzidenz betrug 1998 in Deutschland ca. 280.000 und wird voraussichtlich bis 2010 auf ca. 367.000 ansteigen.[1]

Nach heutiger Vorstellung führt eine durch verschiedene Ursachen ausgelöste Myokardischämie nach 20 bis 30 Minuten zur beginnenden Myokardnekrose. Spätestens 3 Stunden nach kompletten Koronarverschluß hat sich eine irreversible transmurale Nekrose gebildet. [2]
Daraus folgen Myokardinsuffizienz aller möglichen Gerade und/oder schwerste Herzrhythmusstörungen bis zu den Extremen Kammerflimmern und Asystolie.

Als Hauptursache werden Thrombembolien durch Fibringerinnsel angenommen. Gefördert werden solche thrombembolischen Verschlüsse durch arteriosklerotische Stenosen, evtl auch durch Gefäßspasmen.
Als weitere Ursache werden losgelöste arteriosklerotische Plaques diskutiert, die sich quer zur Strombahn stellen und verkeilen.

Tabelle 1: Eine Auswahl von Fragestellungen des Arztes an die Diagnostik des AMI.

Liegt ein AMI vor? Wann fand er statt?
Wird der AMI möglichst früh sicher erkannt?
Unterstützt mich die Diagnostik bei therapeutischen Entscheidungen?
Ist ein Re-AMI aufgetreten?
Wie beeinflußt Niereninsuffizienz die Diagnostik des AMI?
Welche Herzregion ist betroffen? Welche Koronargefäße sind obstruiert?
Wie groß ist das nekrotische Gebiet?
War eine systemische Lysetherapie oder PTCA erfolgreich?

1.1. Diagnostik des AMI

Eine Auswahl der Fragen, die der Arzt, der einen AMI-verdächtigen Patienten betreut, an die Diagnostik richtet, sind in der Tabelle 1 dargelegt. Leider können auch

heute in der Routine nicht alle Fragen befriedigend beantwortet werden.
Die Routinediagnostik des AMI ruht auf drei Säulen: Anamnese und Klinik, EKG und Laboratoriumsdiagnostik.
Dazu kommen bildgebende Verfahren wie die Coronargiographie und die Echokardiographie, die beide Bestandteile der Routine geworden sind, sowie Radionuklid-Scanning, Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT), Kernmagnetische Resonanztomographie (NMRT) usw. . Wir werden im folgenden auf die bildgebenden Verfahren nicht weiter eingehen, zumal sie zum Nachweis einer Myokardnekrose bislang nur wenig beitragen können.
Die stärksten Hinweise auf eine Myokardnekrose liefert in diesem Repertoire diagnostischer Möglichkeiten z.Zt. sicher die Laboratoriumsdiagnostik. Hier wiederum ist der früheste Hinweis der Anstieg des Serum-Myoglobins.
Ergänzt werden muß, daß die Myokardnekrose post mortem direkt durch die Pathologie nachgewiesen werden kann. Dazu muß der Patient die Nekrose jedoch mindestens 6 Stunden überlebt haben.

1.1.1. Klinik und Anamnese

Offenbar wird bereits im Papyrus EBERS, das wahrscheinlich im altägyptischen Theben des 16. Jahrhundert v. Chr. als Handbuch für damalige Ärzte entstandenen ist, die Klinik der Myokardischämie beschrieben. Der Altägyptologe W. WESTENDORF, ein neuerer Übersetzer und Interpret dieses wichtigen Papyrus, beschreibt in seiner Interpretation des altägyptischen Textes in beeindruckender Weise den für die Patienten unheimlichen und als höchst bedrohlich empfundenen Charakter der Erscheinungen und verweist darauf, dass hier eine Angina pectoris- oder AMI-Symptomatik vorliegt:

> **Bei einigen Fällen sind dämonische Einwirkungen im Spiele, so bei dem Fall Eb(ers) 191 = 194[1], der mit linkseitigen Schmerzen im Oberarm und in der Brust und der volkstümlichen Benennung**

[1] Die Ziffern beziehen sich auf definierte Abschnitte, der ca. 20 m langen und 30 cm breiten, mit schwarzen und roten hieratischen Hieroglyphen beschriebenen und in der Sondersammlung der Universität Leipzig aufbewahrten Papyrusrolle. Der beschriebene Fall befindet sich im Magen-Kapitel des Papyrus EBERS. Für die altägyptischen Kollegen und ihre griechischen Nachfolger zählte das Herz zu den Verdauungsorganen und stand in Verbindung mit dem Magen. Es sei daran erinnert, daß noch heute der Mageneingangsbereich **Kardia** genannt wird. Mit demselben Wort, καρδια, bezeichneten die altgriechischen Kollegen das Herz!

„Grün/Blaß-Färbung“ verbunden ist und der mit der medizinischen Diagnose benannt wird: „Es ist etwas, das durch den Mund (oder: durch einen Zauberspruch) eingetreten ist; es ist ein spukender Totengeist (oder: der Tod), der an ihn herangetreten ist.“ [3]

Der AMI wurde lange Zeit ausschließlich mit der für die zugrundeliegende Myokardischämie sehr charakteristischen Symptomatik diagnostiziert.[2]
Ein Problem besteht dabei jedoch aus heutiger Sicht: Myokardischämie muß nicht unbedingt mit Myokardnekrose verbunden sein! Das im Idealfall ohne Myokardnekrose einhergehende, Angina pectoris genannte Phänomen kann nicht unbedingt aufgrund der Klinik vom schwerwiegenderen AMI unterschieden werden.

Dazu kommen Patienten mit untypischer Klinik: Diabetiker mit länger bestehender Erkrankung weisen oftmals als Folge der diabetischen Neuropathie keine typische bzw. gar keine Schmerzsymptomatik auf. Bei solchen Patienten kann die Klinik nur aus Schwächegefühl, Luftnot oder Kollaps bestehen. Das ist ein nicht zu unterschätzendes Problem, weil Myokardischämien bis zum AMI inzwischen eine wichtige Spätkomplikation des Diabetes mellitus darstellen.

Ursache dafür und auch für die Niereninsuffizienz, die als Störung bei der Bestimmung des S-Myoglobins später noch eine wichtige Rollen spielen wird, ist die sogenannte diabetische Makroangiopathie, die vom Pathologen im Aspekt nicht von der klassischen Arteriosklerose unterschieden werden kann.

1.1.2. EKG

Die Einführung der Elektrokardiographie 1887 durch WALLER [4] und die konstante Weiterentwicklung durch EINTHOVEN (Nobelpreis Medizin 1924), der bereits 1906 sehr viele Varianten des Elektrokardiogramms (EKG) und ihre klinische Bedeutung beschrieb [5] und die heute noch gebräuchlichen Bezeichnungen P, Q, R, S, T für die Hauptextrema des EKG einführte, war eine Revolution in der Kardiologie. Bereits 1920 demonstrierte PARDEE [6] das erste für AMI typische EKG. Das EKG wurde standardisiert und fand schnell Eingang in die Routine. Der Arzt kann im Idealfall mit dem EKG das ischämische Gebiet lokalisieren - was für die Prognose fast noch wichtiger ist als die Größe.

Problematisch bleibt hier, daß das ischämische Gebiet nicht unbedingt mit dem dann evtl. nekrotisch werdendem Gebiet übereinstimmen muß, und daß nicht selten Narben-EKGs als Relikt früherer AMI-Ereignisse die Interpretation sehr erschweren.

1.1.3. Laboratoriumsdiagnostik

1.1.3.1. Unspezifische Parameter

Daß Klinisch-Chemische Untersuchungen im Patientenserum zur Diagnostik des AMI beitragen könnten, war lange undenkbar. [7] Allenfalls Leukozytenanstieg im Blut und Erhöhung der Blutsenkungsgeschwindigkeit nach WESTERGREN (BSG) gaben unspezifische Hinweise.
Die Konzentrationen der mutmaßlich beim AMI aus den ischämischen und nekrotischen Myokardzellen freigesetzten Substanzen konnten mit photometrischen Meßmethoden zunächst nicht erfaßt werden.

1.1.3.2 Die Enzym-Ära

Erst die Einführung der Serum-Enzymbestimmung via Kinetik des Substratumsatzes in die Routine verbesserte diese Situation entscheidend: Durch Beobachtung und Auswertung des Substratumsatzes – der Aktivitätsbestimmung - wurde die analytische Sensitivität gegenüber der klassischen Konzentrations-Bestimmung dramatisch gesteigert. Die Empfindlichkeitssteigerung gründet sich dabei bekanntlich auf den Umstand, daß jedes Enzymmolekül eine vieltausendfache Menge an Substratmolekülen umsetzen kann und die Konzentrationen der verschwindenden Edukte bzw. erscheinenden Produkte sich in einem der Photometrie gut zugänglichen Konzentrationsbereich bewegen.

Als klinisch relevant im Zusamenhang mit Myokardischämien erwies sich die Bestimmung der Creatininkinase (CK), der Laktatdehydrogenase (LDH) und der Glutamat-Oxalat-Transaminase (GOT). Man beobachtete typische Verläufe dieser Marker mit charakteristischen Gipfellagen.
Die damalige WHO-Definition des AMI forderte einen typischen CK-Verlauf!
Eine Ischämie mit typischer Klinik und typischem EKG aber unauffälligem Labor

war danach keine AMI sondern fielen in die Kategorie Angina pectoris, die nach dieser Sichtweise Myokardischämien ohne Myokardnekrosen umfaßte.[2]

Die Substratspezifität gewährleistet eine gute analytischen Spezifität, was jedoch nicht automatisch auch diagnostische Spezifität bedeutet: CK wird leider nicht nur von Myokard sondern auch aus Skelettmuskulatur freigesetzt.

Die Möglichkeit das Isoenzym CK-MB der CK zu bestimmen verbesserte die diagnostische Spezifität des Laboratoriums deutlich, weil das Myokard im Gegensatz zur Skelettmuskulatur, in der überwiegend das Isoenzym CK-MM vorhanden ist, zu etwa 50 % das Isoenzym CK-MB enthält.
Das sogenannte „6-%-Kriterium“ erlaubt es in der Routine in vielen Fällen, Rhabdomyolyse auszuschließen. Ein Hinweis auf AMI liegt danach nur vor, wenn die CK-MB-Aktivität mindestens 6 % der CK-Aktivität oder mehr beträgt.
Zusammen mit der GOT-(AST-) und LDH-Aktivitätsbestimmung konnte so eine durchaus befriedigende AMI-Diagnostik durchgeführt werden.

Hierher gehört auch der interessante Ansatz von STEIN [8], der vorschlug - analog zum REIBER-Schema der Liquordiagnostik - CK- und CK-MB-Aktivität gegeneinander aufzutragen. Jede CK-/CK-MB-Kombination stellt so einen Punkt, die Summe der Punkte eines AMI-Verlaufs eine Linie in einer halblogarithmischen Ebene dar. Der individuelle Verlauf dieser Linie durch die verschiedenen Bereiche der Ebene erlaubt wichtige Aussagen.

1.1.3.3. Moderne AMI-Marker

Aus der Grundlagenforschung wußte man, daß noch andere interessante Marker aus untergehendem Myokard freigesetzt werden: Hierzu zählten beispielsweise Myoglobin [9] als früh erscheinender, schnell abklingender, allerdings unspezifischer Marker und die recht spät erscheinenden, myokard-spezifischen Troponine I und T.

---

[2] Interessanterweise benutzten erfahrene Internisten bei entsprechendem klinischen Eindruck trotzdem den Begriff „Enzymstummer Herzinfarkt“. Sie wurden durch die Einführung des ACS (Ab-

Alle drei wiesen jedoch leider keine enzymatische Aktivität auf und waren seit den 80iger Jahre des letzten Jahrhunderts nur als RIA zugänglich.
Im Gegensatz zur Tumormarker- und Hormondiagnostik kann der RIA nicht in der Routinediagnostik des AMI eingesetzt werden: Der RIA erfordert jeweils den Einsatz von mehreren (typischerweise 6) Kalibratoren zur Erstellung der jeweils aktuellen Kalibrationskurve, ist damit nur in größeren Serien wirtschaftlich und benötigt mehrere Stunden zum fertigen Ergebnis.
In der Routine-AMI-Diagnostik sollte ein Ergebnis im Idealfall jedoch nach 15 bis 30 Minuten vorliegen!

Zwischenzeitlich eingesetzte qualitative oder semi-quantitative Latex-Teste zur Serum-Myoglobinbestimmung trugen eher zur Ablehnung des Parameters Myoglobin als zu seiner Etablierung bei. [10]

Die „Routinetauglichkeit“ der non-enzymatischen AMI-Marker war erst zu Beginn der 90iger Jahre durch schnelle Enzymimmunoassay (EIA) oder turbidimetrische Methoden zusammen mit Computereinsatzes bei der Mechanisierung und der Auswertung der Meßsignale gegeben.

Nacheinander wurden so Myoglobin, Troponin I und T sowie die CK-MB-Konzentration („CK-MB-Masse“) im Notfall-Laboratorium verfügbar.

1.1.3.4 Diagnostische Strategien

Aus unserer Sicht steht mit den modernen Markern ein weiter verbessertes Repertoire für die moderne Laboratoriumsdiagnostik des AMI zur Verfügung, so daß konsequent auf die Bestimmung der Enzymaktivitäten CK, CK-MB, GOT und LDH verzichtet werden kann.
Selbst in der Trias Myoglobin, CK-MB-Konzentration und Troponin kann die Bestimmung der CK-MB-Konzentration entfallen, wenn man nicht eine möglichst präzise Einordnung des Zeitpunktes nach dem AMI-Ereignis benötigt.

Folgendes effiziente Vorgehen können wir und andere [11] [12] uns vorstellen:

---

schnitt 1.1.3.4.) eindrucksvoll bestätigt.

Eine mit Defibrillator und EKG ausgerüstete AMI-Beobachtungseinheit kann im Normalfall ausschließlich mit der seriellen Bestimmung des typischerweise 2,5 Stunden nach AMI-Ereignisbeginn [20] ansteigenden Myoglobins auskommen. Die hoch-kardiospezifischen Troponine steigen dagegen nicht vor 5 Stunden nach Ereignisbeginn an, so daß erst dann sinnvollerweise eine entsprechende Bestimmung erfolgen sollte und natürlich nur dann, wenn das unspezifische Myoglobin angestiegen ist.
Der Trend geht jedoch eher in die Richtung der möglichst frühen interventionellen PTCA. Der Einsatz neuerer, im niedrigen Konzentrationsbereich hochempfindlicher kardialer Troponine zur Risikostratifizierung der instabilen Angina pectoris bzw. des Akuten Myokardsyndroms (ACS) bereits bei der Aufnahme des Patienten liefert hier wichtige Entscheidungshilfe. Wahrscheinlich werden jedoch viele der teuren PTCA-Interventionen überflüssigerweise durchgeführt.

Einige Kardiologische Abteilungen verzichten leider auf die Myoglobin-Bestimmung und stützen sich ausschließlich auf Troponin-Bestimmungen. Sie verzichten damit auf eine Früherkennung des AMI.
Wir meinen, daß ein klinisch relevanter AMI immer mit einem Myoglobin-Anstieg nach Ereignisbeginn im Serum einhergeht, und ein Ausbleiben eines solchen Anstiegs nach 5 .. 6 Stunden einen AMI ausschließt.
Der Oberbegriff Akutes Koronarsyndrom (ACS) für Instabile Angina, Non-ST-AMI bis hin zu allen anderen Formen des AMI wurde aus unserer Sicht u.a. eingeführt und definiert, um die mit schlechter Prognose behaftete Kombination aus Nicht-Anstieg des Myoglobins (sowie aller klassischen Marker!) und Anstieg eines hochempfindlichen Troponins ins ärztliche Bewußtsein zu bringen. [13] [14]

Als weitere kardiologische Marker, die vielleicht die anwachsende Zahl kostenträchtiger PTCAs sinnvoll reduzieren könnten, erscheinen natriuretisches Protein vom B-Typ (Brain Natriuretic Peptide = BNP), hochsensitives C-reaktives Protein (CRP) und – als erster Ischämie-Marker! – Ischemia Modified Albumin (IMA).

Die Strategien des Markereinsatzes für die Differenzierung des ACS und der Unterscheidung vom AMI werden jedenfalls heftig diskutiert und sind im Fluß. Diese Strategiediskussion ist nicht Thema dieser Arbeit, zeigt aber wie wichtig es ist,

Myoglobin im diagnostischen Repertoire zu behalten und weiterzuentwickeln.

1.2. Myoglobin im Serum (S-Myoglobin)

Die Bestimmung der S-Myoglobin-Konzentration in der Routine interessiert in zweierlei Hinsicht:
Intensiv-Mediziner können rechtzeitig erkennen, ob die Nieren ihrer Patienten durch massenhaft anflutendes Myoglobin gefährdet sind. [15]
Für den Kardiologen ist S-Myoglobin ein früher und schneller AMI-Monitor.

1.2.1 Physiologie und Pathophysiologie

Myoglobin ist ein Protein, das aus 122 Aminosäuren besteht und ein Molekulargewicht von etwa 17.000 Dalton aufweist. [16] Es ist im Cytoplasma aller Muskelzellen vorhanden und hat die Aufgabe den vom Hämoglobin der Erythrozyten herbeitransportierten Sauerstoff zu übernehmen, zu speichern und für die der Muskelaktion vorangehenden Energieerzeugung zur Verfügung zu stellen.
Myoglobin wird unter physiologischen Bedingungen in kleinen Mengen freigesetzt und ist so immer im Blut nachweisbar. Die Referenzgrenze wurde auf 70 µg/l [3] festgelegt.
Nach sportlicher Tätigkeit kann dieser Wert vorübergehend deutlich höher liegen. [17]
Bei Nekrose von Skelettmuskelzellen (Rhabdomyolyse) - z.B. infolge Ischämie einer Extremität – werden entsprechend größere Mengen ins Blut abgegeben. S-Myoglobin-Konzentrationen bis über 100.000 µg/l konnten so beobachtet werden. [17]
Bei derartig großen S-Myoglobin-Konzentrationen wird die Niere überlastet, so daß Myoglobin in den Urin übertritt und im Extremfall (Crush-Syndrom) durch Überlastung der tubulären Resorption akutes Nierenversagen auftreten kann. Man muß sich hier ein Verstopfen der Nephrone durch massenhaft ausfallendes Myoglobin als Folge des tubulären Einengungsprozesses vorstellen.

Bei unkompliziertem AMI ohne Lysetherapie werden dagegen nur Anstiege bis

[3] Siehe hierzu auch das Kapitel 1.2.4. Zum Problem der Standardisierung.

etwa 1000 µg/l beobachtet und nur eine kleine Menge Myoglobin erscheint im Urin.

Bereits 1967 zeigte KOSKELO [18], indem er einigen Probanden geringe Mengen radioaktiv markierten Spermwal-Myoglobins i.v. injizierte, daß Myoglobin überwiegend renal filtriert und zu einem kleineren Anteil von vermutlich 10 % auch über das Retikulo-endotheliale System (RES) eliminiert wird. Er fand im Sammelurin der Probanden weniger als 3 % des markierten Myoglobins wieder und schloß daraus, daß das Myoglobin nahezu vollständig tubulär resorbiert wird.

1.2.2. Eigene Beobachtungen

Uns stand für unsere eigenen Beobachtungen des S-Myoglobins seinerzeit ein quantitativer turbidimetrischer Test zur Verfügung.[20]

Wir hatten zunächst die zeitlichen Verläufen der CK-MB-Konzentration nach AMI studiert und dabei festgestellt, daß diese Verläufe erstaunlich exakt durch mathematische Funktionen beschrieben werden können. [19] Die dazu geeigneten Funktionen der Zeit werden auch zur Beschreibung der Verläufe von Medikamentenspiegeln im Blut von Patienten verwendet.

Mit den gewonnenen Erfahrungen wandten wir uns dem Studium der zeitlichen Verläufe der Myoglobin-Konzentration nach AMI und den dabei auftretenden Störungen und Einflüssen zu. [20]

Hinweis: Die Laborergebnisse aller im folgenden erwähnten Patienten-Verläufe sind im Anhang 8.1. dokumentiert.

1.2.2.1. Basissituation und physiologische Rhabdomyolyse

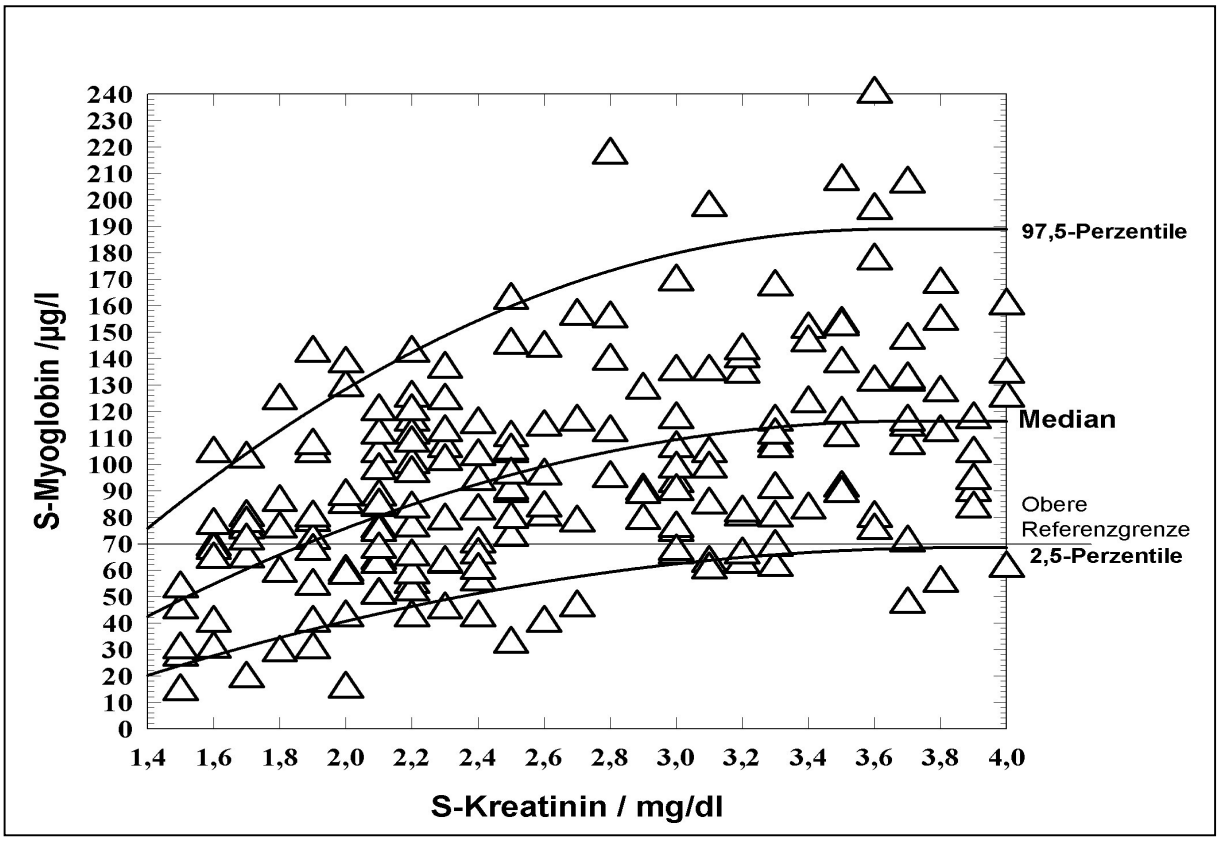
Wir stellten fest, daß bei Gesunden immer eine deutlich meßbare S-Myoglobin-Konzentration vorhanden ist. Typischerweise liegt sie zwischen 20 und 50 µg/l (siehe Anhang 8.3.) und steigt nach sportlicher Betätigung – ähnlich wie die CK-Aktivität – vorübergehend an.

Wir vertreten die These, daß eine permanente, physiologische Rhabdomyolyse zusammen mit dem renalen Abfluß und dem Abbau im RES zu einem individuellen „Steady State“ der S-Myoglobin-Konzentration führt.

1.2.2.2. Chronische Niereninsuffizienz

Bei einigen Patienten, bei denen ein AMI sowie sportliche Betätigung und pathologische Rhabdomyolyse ausgeschlossen werden konnte, fanden wir trotzdem erhöhte Myoglobinspiegel bis weit oberhalb der oberen Referenzgrenze. Wir sahen

Abb 1: Myoglobin und Kreatinin in Seren von chronisch niereninsuffizienten Patienten ohne AMI und ohne Muskelschaden.



jedoch sehr schnell, daß diese Patienten gleichzeitig erhöhte S-Kreatinin-Spiegel also eine Niereninsuffizienz aufwiesen.

Myoglobin bewegt sich an der Obergrenze der freien renalen Filtrierbarkeit [21]. Jede Einschränkung des glomerulären Filtrats führt daher zu einem Rückstau des Myoglobins und zu einem Anstieg des beobachteten S-Myoglobins.

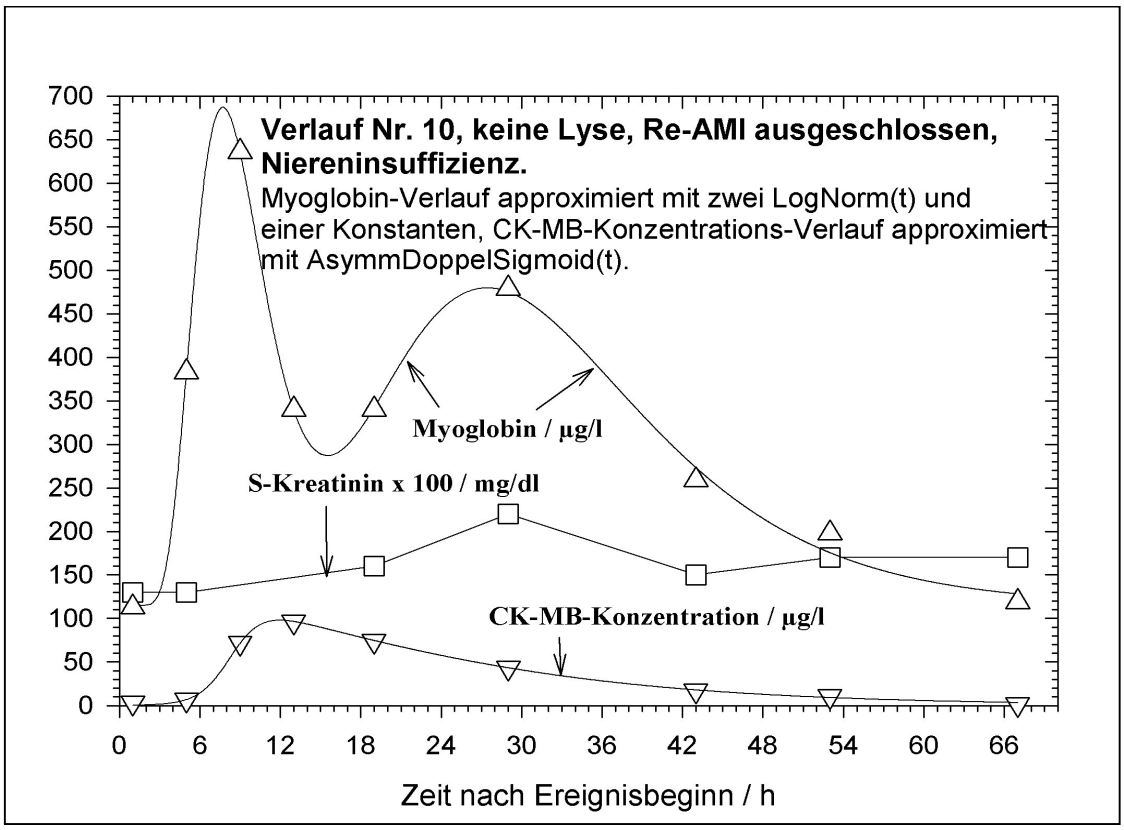
Wir haben derartige Myoglobinanstiege bei 221 chronisch niereninsuffizienten Patienten ohne Muskelschaden beobachtet [20] [22]:
Als praktikable Abschätzung für die Ausprägung der Niereninsuffizienz verwendeten wir die S-Kreatinin-Konzentration. Der Ausschluß eines Muskelschadens erfolgte durch die Aktivitäts-Bestimmung des ausschließlich via RES eliminierten muskulären Enzyms CK im Serum. Die Ergebnisse sind in der Abb. 1 dargestellt.

Die physiologische S-Myoglobin-Konzentration steigt mit zunehmender S-Kreatinin-Konzentration an. Bei der Abschätzung der Ausgleichsfunktion deutet sich an, daß dieser Anstieg nicht unendlich weitergeht, sondern schließlich in eine Parallele zur Kreatinin-Achse übergeht.
Aus dieser Beobachtung folgt unsere These, daß die Elimination des Myoglobins schließlich vollständig vom RES übernommen wird und sich - im Sinne eines neuen Steady States - eine höhere, individuelle und mehr oder minder konstante S-Myoglobin-Konzentration beim Patienten ausbildet.

1.2.2.3. Akute Niereninsuffizienz

Tritt nach einem AMI eine akute Niereninsuffizienz ein, können irritierende erneute Myoglobin-Anstiege beobachtet und als Re-AMI fehlgedeutet werden. In der Abb. 2 ist eine derartige Situation dargestellt. [20][22]

Abb. 2: Erneuter Myoglobin-Anstieg bei akuter Niereninsuffizienz nach AMI.



1.2.2.4. Die S-Myoglobin-Konzentration im Verlauf von AMI

Jeder AMI mündet in eine ischämiebedingte Myokardnekrose, die aus den untergehenden Zellen Myoglobin ins Interstitium und schließlich ins Blut freisetzt.

Durch Approximierung der Myoglobin-Anstiegsphase im Serum mit Exponentialfunktionen konnten wir die jeweiligen Zeitpunkte des Überschreitens der oberen Referenzgrenze (70 µg/l) nach Ereignisbeginn (= erstes Auftreten typischer Symptome[4]) abschätzen. Wir beobachteten so die frühesten Anstiege des S-Myoglobins 1,5 Stunden nach klinischem Beginn der Ischämie. In ca. 50 % der

[4] Der Schmerz bei kardiale Ischämie tritt innerhalb weniger Minuten nach Okklusion auf.

Fälle wird die obere Referenzgrenze des Myoglobins nach etwa 2,5 h überschritten. Dies ist immer noch sehr früh, denn bei der CK-Aktivität liegt diese 50-Prozent-Grenze bei 4,5 Stunden [20] und bei den Troponinen nach eigenen Einschätzungen bei 5 bis 6 Stunden, steht jedoch in einem gewissen Widerspruch zu den Angaben der Literatur [2], die den Zeitraum zwischen Ischämiebeginn und Myokardnekrose mit 20 Minuten angibt.

Ferner nehmen wir an, daß der nach dem Nekrosebeginn resultierende zeitliche, evtl. leicht verzögert beginnende Verlauf der Myoglobin-Freisetzung aus dem Myokard durch eine Normalverteilungsfunktion der Zeit (Norm(t)) beschrieben wird.

1.2.2.5. Unkomplizierte Verläufe

Unkomplizierte, d.h. weder durch systemische Lyse-Therapie (Lyse), durch periphere transcutane Corangiographie (PTCA) mit therapeutischen Maßnahmen noch durch akute Niereninsuffizienz oder Rhabdomyolyse in ihrem natürlichem Ablauf „gestörte“, AMI-Verläufe des Myoglobins lassen sich mit den gleichen Funktionen wie die Verläufe der CK-MB-Konzentration beschreiben (siehe Abb. 3).[19][20]

1.2.2.6. Verläufe unter erfolgreicher systemischer Lyse-Therapie

Wir haben seinerzeit eine größere Anzahl von AMI-Verläufen mit systemischer Lyse-Therapie („Lyseverläufe“) dokumentiert.[20]

Hierzu ist folgendes zu bemerken: Die konservative, systemische Lysetherapie ist heute weitgehend durch die interventionelle PTCA z.B. mit Stent-Implantation und Gabe von Thrombozytenaggregations-Hemmern verdrängt worden. [23]
Es ist allerdings nicht auszuschließen, daß sie aus Kostengründen und evtl. verbessert wieder aufleben könnte, wobei dann die engmaschige Serum-Myoglobin-Kontrolle einen adäquaten und preisgünstigen Monitor böte (siehe Abb. 6!).
Wir greifen in dieser Arbeit auf die damals gewonnenen Daten zurück, um unsere Computermodell weiter zu optimieren. Außerdem wurden gerade bei den Lyseverläufen Beobachtungen gemacht, die man nicht einfach erklären konnte und die

Abb. 3: Unkomplizierter Verlauf Nr. 29. Der Verlauf des S-Myoglobins wurde alternativ mit zwei Funktionen approximiert. Die Dreiecke sind die zum jeweiligen Zeitpunkt bestimmten S-Myoglobin-Konzentrationen.

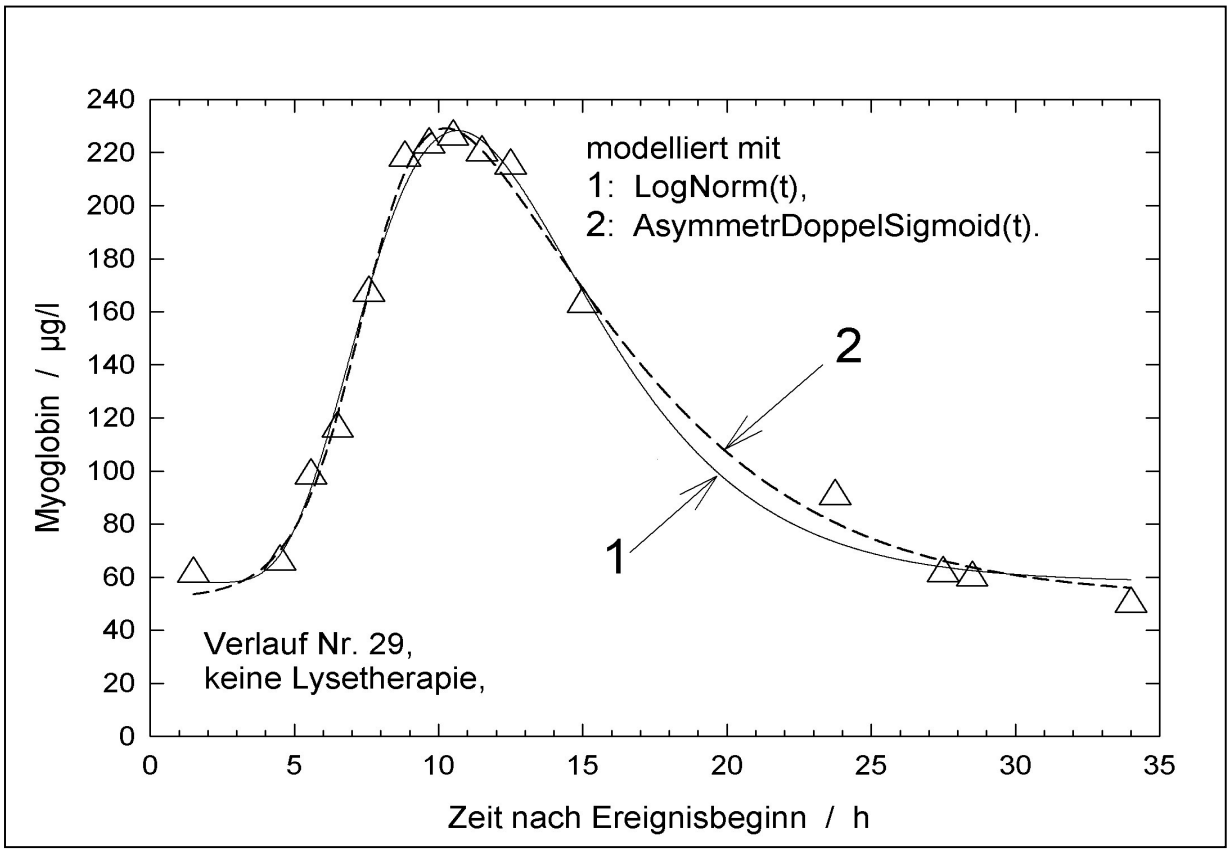
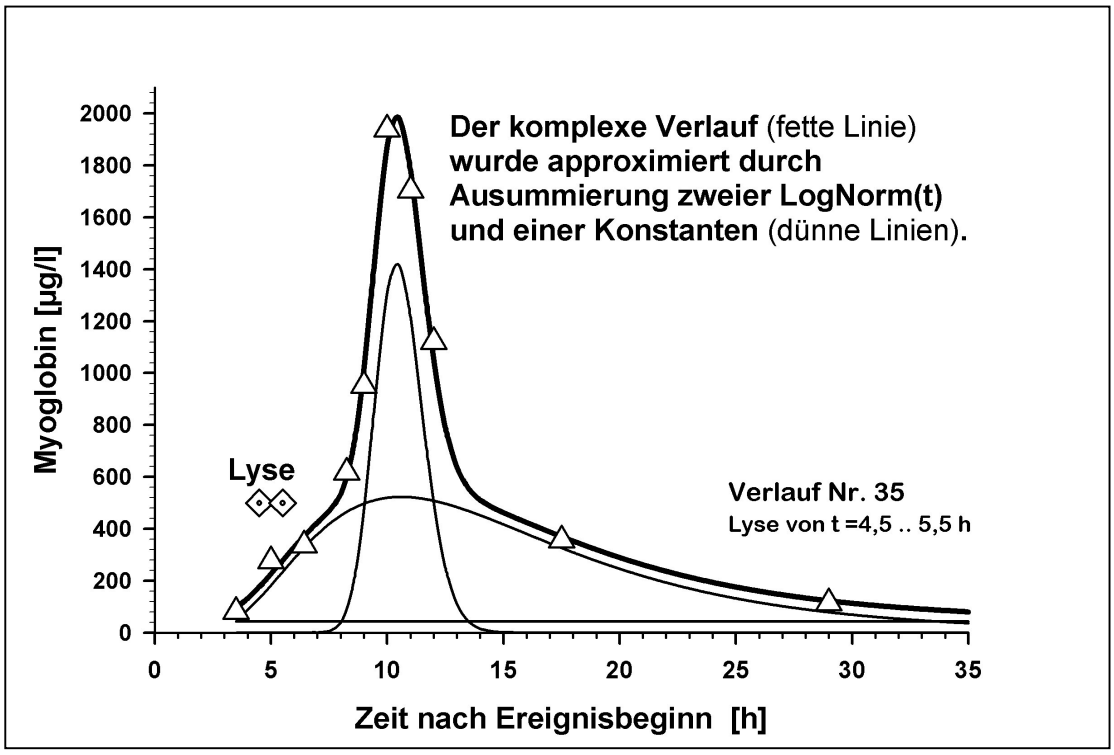


Abb. 4: Komplexer Verlauf bei erfolgreicher systemischer Lysetherapie.[20]



den Anstoß zur Entwicklung eines Computermodells gaben.
Es fiel auf, daß viele Lyse-Verläufe nicht wie bei dem in Abb. 3 dargestellten unkomplizierten Verlauf mit einer Approximationsfunktion beschrieben werden können: Befriedigende Approximationen werden nur erreicht, wenn man – wie in Abb. 4 gezeigt - mehrere Funktionen überlagert. [20]

Man findet bei näherer Betrachtung der Lyseverläufe die verschiedensten Kombinationen aus flachem und steilem Peak.[20] In der Abb. 5 sind beispielhaft Übergangsformen vom Verlauf ohne Lyse bis zum Verlauf mit einem reinem Steil-Peak dargestellt.
Eine systematische Analyse zeigte, daß das Auftreten des Steil-Peaks ein Hinweis auf Lyse- bzw. Reperfusionserfolg ist. [20]

In der Abb. 6 sind die Mediane und die 95-Perzentilbereiche von 42 unkomplizierten Spontanverläufen ohne systemische Lysetherapie und von 13 Verläufen mit erfolgreicher Lysetherapie dargestellt.
Der typische Verlaufspeak bei erfolgreicher Lysetherapie weist neben seiner auffälligen Höhe einen steilen Anstieg und einen (nicht selbstverständlichen!) ebenso steilen Abfall auf.
Daraus ergibt sich ein signifikanter Unterschied der Halbhöhenbreiten der Lyseverläufe zu den Halbhöhenbreiten der Spontanverläufe:
In unserer Untersuchung [20] (Abb.6) überlappen sich die entsprechenden 95-Perzentilen nicht!
Eine entsprechende Halbhöhenbreite in einem Lyseverlauf kann also sehr wahrscheinlich als Hinweis auf Erfolg der Systemischen Lysetherapie gedeutet werden. [20]

Abb. 5: Verschiedene Übergangsformen des Lyseverlaufs.[20]

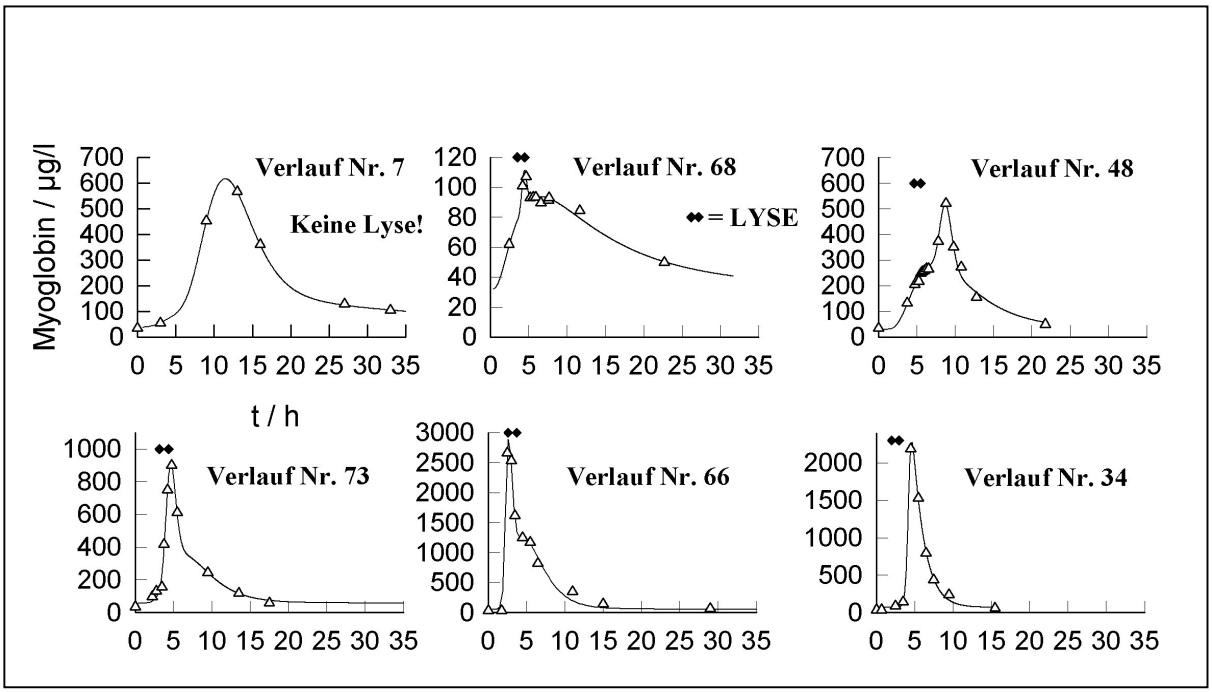
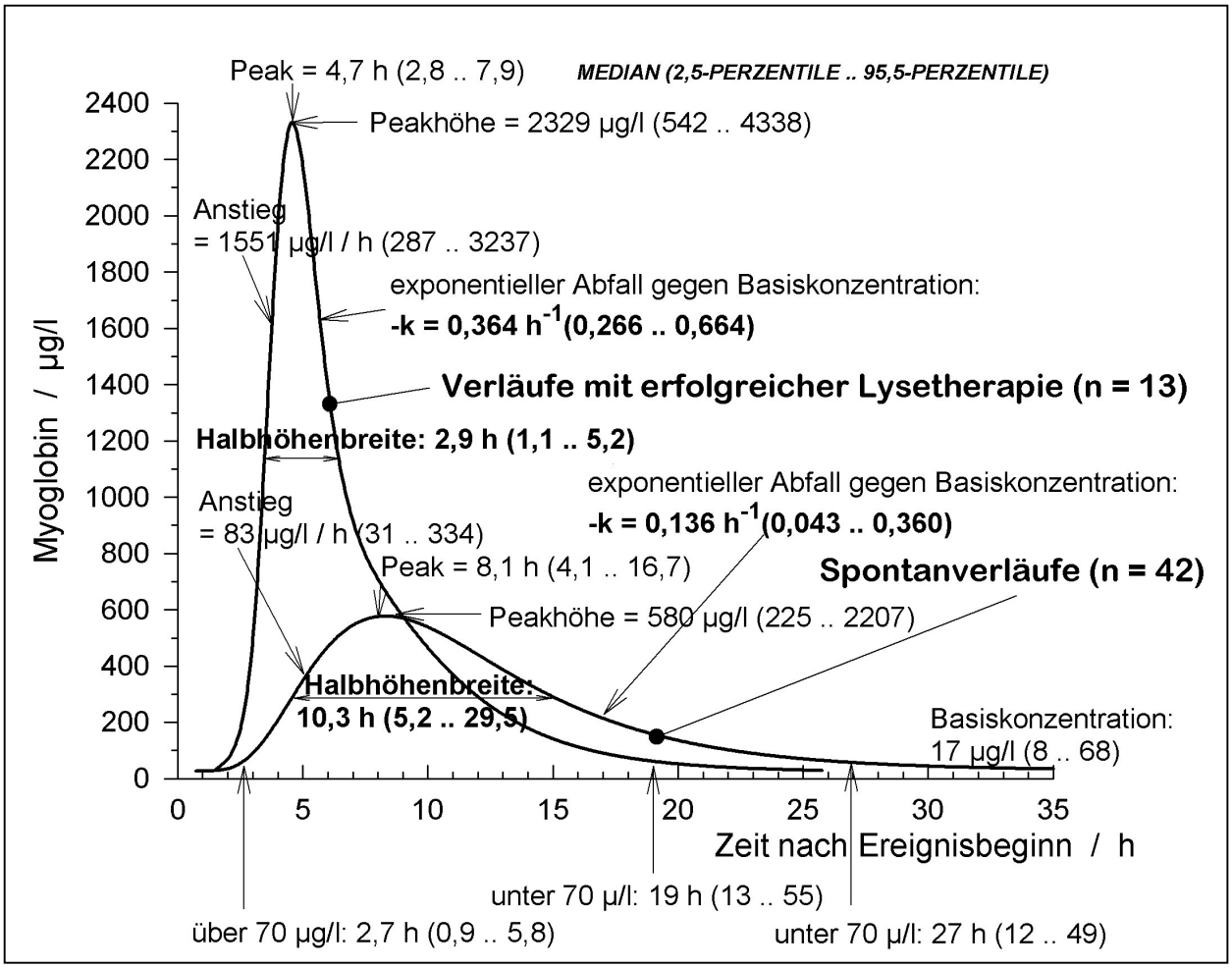


Abb. 6: Vergleich von Verläufen mit erfolgreicher systemischer Lysetherapie mit Spontanverläufen (ohne Lysetherapie).



1.2.2.7. Zur Frage des schnellen S-Myoglobin-Konzentrationsabfalls nach Reperfusion

Bei der Betrachtung des Verlaufs der Abb. 4 drängt sich die Frage auf, ob hier nicht zwei unabhängige Verläufe zugrunde liegen, die sich aufsummieren:
Der schnelle Anstieg des Myoglobins in der Peripherie wäre demnach Ausdruck des schnellen Ausschwemmens des im reperfundierten Myokard freigesetzten Myoglobins. Der flache Peak hingegen wäre Ausdruck des sich auf langsamen Umwegen durch das okkludierte Myokard in die Peripherie „quälenden“ Myoglobins.

Rätselhaft erscheint uns der steile Abfall des – so wollen wir ihn jetzt nennen – Lysepaks: Wenn das Myoglobin in der Peripherie erscheint, sollte es immer mit der gleichen Halbwertszeit abgebaut werden. Wir sehen aber im Verlauf der Abb. 4 ganz klar zwei Halbwertszeiten!

Eine Erklärung wäre, daß der beobachtete Verlauf freisetzungsgesteuert und –nierenkontrolliert ist: D.h. der steile Abfall des Lysepeaks repräsentiert die Fähigkeit der Niere, Myoglobin schnell zu eliminieren. Diese Fähigkeit sieht man jedoch nur, wenn Myoglobin schnell aus dem Myokard in der Peripherie erscheint und hohe Zwischenkonzentrationen bildet. Wird das Myoglobin langsam und in niedriger Konzentration freigesetzt, bestimmt dieser langsame Vorgang den deutlich flacheren zeitlichen Verlauf.
Eine andere Erklärung basiert auf Beobachtungen von KOSKELO [18] SYLVÉN [24], die ihren Probanden radioaktiv markiertes Myoglobin i.v. injizierten. Beide postulieren einen schnellen Übertritt des Myoglobins in einen Extravaskulär-Raum. Im Sinne dieses Bildes würden schnell freigesetzte große Myoglobinmengen ebenso schnell in diesen Extravaskulär-Raum übertreten, was wir als schnellen Abfall sähen. Danach würde Myoglobin langsam aus dem Extravaskulär-Raum in Richtung Blut abgegeben und den langsamen Abfall erklären.

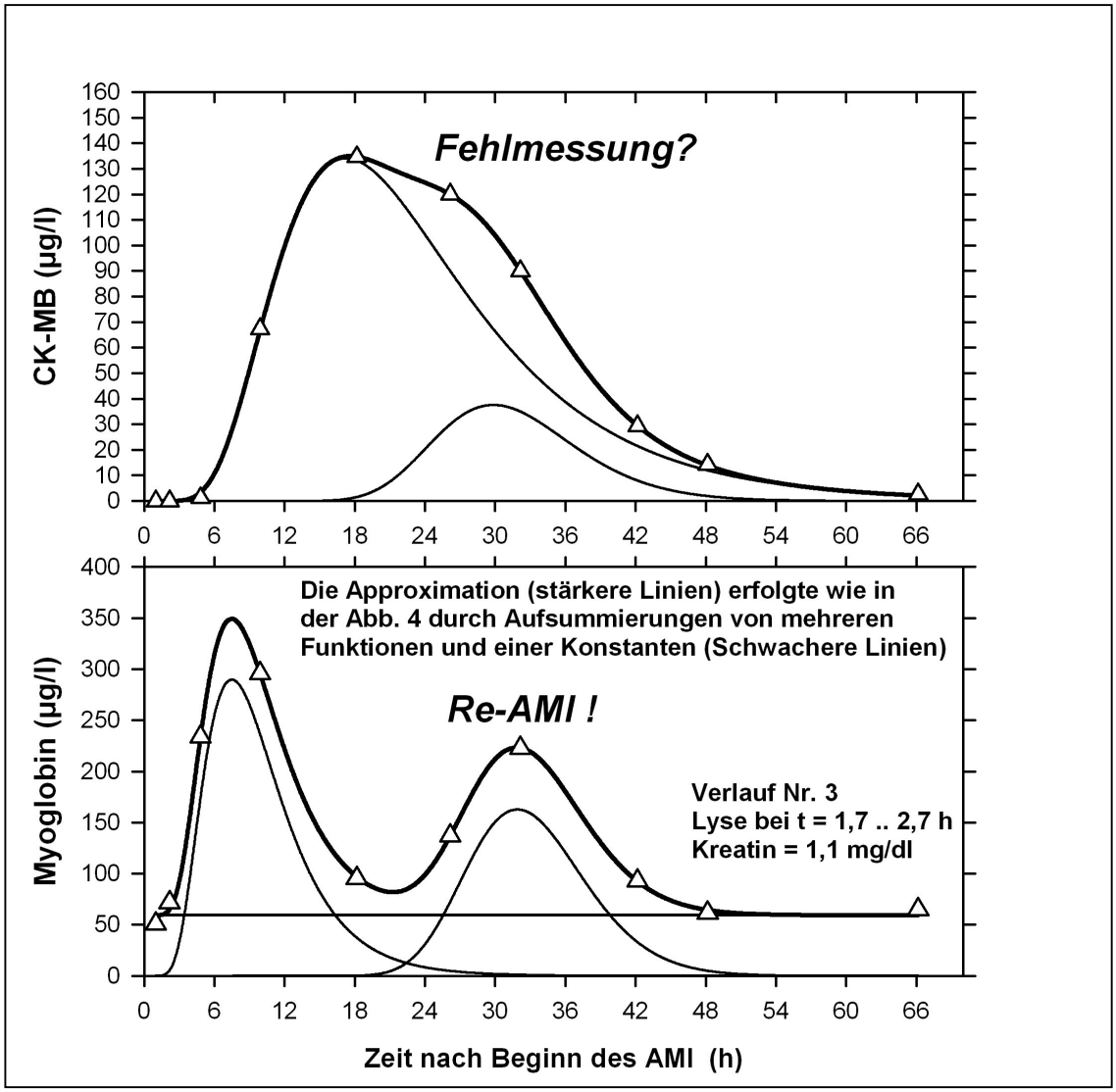
Klären könnte man dieses durch erneute Markerexperiment an Probanden und Patienten oder in Tierversuchen.

Es müßte jedoch auch möglich sein, auf ethisch unbedenklichere Weise mit dem in dieser Arbeit zu erarbeitenden Computermodell und den in der Routine anfallenden evtl. engmaschiger gewonnenen Patientenwerten sich dem Problem erneut zu nähern.

1.2.2.8. Re-AMI

Zur Abrundung unserer zu berichtender Befunde möchten wir noch in der Abb. 7 den Verlauf Nr. 3 darstellen.
Bei diesem Patienten wurde bei t = 1,7 .. 2,7 h eine systemische Lysetherapie durchgeführt, die klinisch und im EKG nicht erfolgreich war. Die Halbhöhenbreite des folgenden Verlaufs betrug 10 h, was nach Kapitel 1.2.2.6. und Abb. 6 zusätz-

Abb. 7: Zur Überlegenheit des Myoglobins beim Erkennen eines Re-AMI.



lich auf die Erfolglosigkeit der Therapie hinweist. Das Kreatinin lag bei diesem Patienten stets um 1,1 mg/l und war damit im Referenzbereich.
Bei t = 24 h traten erneut klinische Symptome des AMI und EKG-Veränderungen auf.
Betrachtete man nur den Verlauf des Markers CK-MB – in der Abb. 7 ist die Konzentration dargestellt – findet man nur eine leicht zu übersehende Verbreiterung des Verlaufs. Im Myoglobin-Verlauf sind dagegen eindeutig und auch ohne mathematische Analyse zwei getrennte Peaks zu erkennen, wobei der zweite dem Re-AMI zugeordnet werden muß.
Ermutigt durch diese Beobachtung analysierten wir den CK-MB-Verlauf. Auch hier ließen sich jetzt rechnerisch zwei sich überlappende Peaks herausarbeiten, die durch schlichte Aufsummierung den CK-MB-Gesamtverlauf sehr gut approximierten.

1.2.3. Zum Problem der Standardisierung

Obwohl inzwischen mehrere Konsensuskonferenzen von Firmen, die S-Myoglobin-Konzentrations-Bestimmungen für die Routine anbieten, stattfanden, konnte man sich bislang nicht auf einen humanen S-Myoglobin-Standard einigen.
Das ist zum einen in den unterschiedlichen Bestimmungsmethoden (Turbidimetrie, Nephelometrie und ELISA) begründet. Zum anderen werden von den Firmen Antikörper unterschiedlichen monoklonalen Ursprungs eingesetzt. Diese haben ihre Angriffspunkte an unterschiedlichen Stellen des Myoglobinmoleküls und sehen es so gleichsam jeweils anders.
Ein definierter Myoglobin-Standard, der hier mit nichtlinearen Anpassungsfunktionen oder Algorithmen eine Vereinheitlichung herbeiführen könnte, müßte für jeden verfügbar und trotz Konservierung möglichst wenig denaturiert sein. Dazu kommt, daß die Mehrheit der Firmen eine etablierte Bestimmungsmethode als Standardmethode akzeptieren müßte.

Trotzdem gibt es eine Quasi-Standardisierung[5]:
Die erste, verbreitet in der Routine verwendete quantitative S-Myoglobin-Bestimmung war die turbidimetrische Myoglobin-Bestimmung auf dem Turbitimer

der Fa. Behring. Viele (aber nicht alle!) der weiteren, danach in den Markt gebrachten S-Myoglobin-Bestimmungs-Methoden, z.B. die weitverbreitete Methode der Fa. Boehringer Mannheim auf den Hitachi-Geräten (bzw. – nach Fusion - der Fa. Roche auf den Integra-Geräten) paßten sich dieser Methode, die damit eine Quasi-Standardmethode wurde, an.
Die Anpassungen erfolgten, indem Seren von AMI-Patienten sowohl mit der neuen Methode als mit der Quasi-Standardmethode oder einer daran angepassten Methode vermessen wurden. Im Idealfall gelang es, beide Ergebnisreihen mit einer nonparametrischen Korrelation (z.B. nach BABLOK und PASSING [25]) anzupassen. Im Extremfall mußte eine non-lineare Anpassung über entsprechende Definition der Kit-internen Kalibratoren erfolgen.

Die in dieser Arbeit verwendeten „µg Myoglobin/l“ sind im Sinne dieser Quasi-Standardisierung zu verstehen und entsprechen damit z.B. den „µg Myoglobin/l“, die auf den Integra-Geräten der Fa. Roche Diagnostics aber auch auf dem Liaison-Gerät der Fa. Byk-Sangtec bestimmt werden, nicht jedoch z.B. der Bestimmung auf dem Stratus-Gerät (ehemals Dade). Hier fanden wir seinerzeit um den Faktor 1,35 höhere „µg/l“-Werte als auf dem Turbitimer. [20]

Wie im Methodenteil angegeben, wurden die der in dieser Arbeit erarbeiteten Modellierung zugrundeliegenden Verläufe entweder mit der Behring-Methode auf dem Turbitimer oder mit der übereinstimmenden Boehringer-Mannheim-Methode auf einem Hitachi 717, der Verlauf R.B. auf einem Integra 700 bestimmt.

[5] Der Autor war an solchen Quasi-Standardisierungen mit Vergleichsmessungen beteiligt.

1.3. Einführung in das mathematische Modell

Mathematische Modelle waren und sind weit verbreitet.
Die Menschen versuchten schon früh mit mathematischen Ausdrücken bzw. Algorithmen Zusammenhänge zu beschreiben. Ganze Priesterdynastien bauten ihre Machtstellung auf der Beherrschung solcher Modelle auf. Ziel war es dabei stets, Vorhersagen zu gewinnen: Wirtschaftlich wichtig war die Vorhersage des Nilhochwassers, beeindruckender sicher die Vorhersage von Sonnen- und Mondfinsternissen.
Wichen die eintretenden Ereignisse bzw. Beobachtungen von diesen Vorhersagen ab, wurden die mathematischen Ausdrücke bzw. Algorithmen verändert. Heute würde man von Optimierung, Verfeinerung oder Weiterentwicklung sprechen.

Ein moderneres Beispiel ist die Beschreibung der Marsbahn durch KEPLER mit einem Ellipsenmodell [26]: Zunächst war er dem Modell des altgriechischen PTOLEMÄOS gefolgt, dann aber auch schon den Modellvorstellungen des KOPERNIKUS und nahm für die Bahn des Mars um die Sonne als Modell zunächst eine exzentrische Kreisbahn an. Schließlich mußte er nach jahrelanger Rechenarbeit einräumen, daß die Ergebnisse, die das Modell einer ellipsenförmigen Marsbahn[6] lieferte, sehr viel besser mit den sehr genauen Beobachtungsdaten seines Lehrers BRAHE übereinstimmten als die Ergebnisse des exzentrische Kreismodells.

Wir wissen: Die Bewegung des Mars kann nicht die Bewegung eines dimensionslosen Punktes auf einer idealen („platonischen“) Ellipse sein! Allerdings sind die Vorhersagen, die mit diesem Modell gewonnen werden können - z.B. Positionsbestimmungen auf hoher See mit Sextant und Uhr aus Beobachtungen des Mars (Astronomische Navigation) -, auch heute noch so genau, daß es weiterhin Verwendung findet.
Das Modell entwickelte sich in interessanter Weise weiter:
KEPLERS Ellipsenmodell diente NEWTON zur Entwicklung seines Gravitationsmodells.

[6] Erstes Keplersches Gesetz:
„Die Planetenbahnen sind Ellipsen, in deren einem Brennpunkt die Sonne steht.“

Die mit Präzisionsmessungen ermittelten Abweichungen der Planetenbahnen vom Ellipsenmodell (insbesondere die Entdeckung und Bestimmung der Peripheldrehung der Merkurbahn) dienten der Bestätigung des noch umfassenderen Gravitationsmodells EINSTEINS („Allgemeine Relativitätstheorie“).

Mathematische Modelle beschränken sich im allgemeinen aus Kosten- und Zeitgründen in pragmatischer Weise auf das Wesentliche.
Auch wir werden uns daher bei unserem Versuch, den zeitlichen Verlauf der S-Myoglobin-Konzentration in Patienten nach AMI zu beschreiben, (zunächst) in folgender Weise beschränken:
Es wird keine Myoglobin-Transportprotein-Wechselwirkung berücksichtigt.
Auf die genauen Mechanismen der Myoglobinfreisetzung aus Myocyten sowie der renalen und der RES-Myoglobin-Elimination wird nicht eingegangen.
Die Kompartimente weisen kein Volumen auf, so daß sich nur Myoglobin-Mengen (in µg) bewegen. Erst am Schluß wird jeweils aus der im Kompartiment „Blut“ angenommenen Menge mit einem ebenfalls angenommenen Serumvolumen eine S-Myoglobin-Konzentration (in µg/l) errechnet.

1.3.1. Definition des Modells

„Modell“ ist in dieser Arbeit die Bezeichnung für ein System gewöhnlicher Differentialgleichungen 1. Ordnung.

Diese Differentialgleichungen beschreiben – im Sinne eines Netzwerks - den zeitlichen Verlauf des Austauschs bzw. Flusses einer Substanz zwischen verschiedenen, in Verbindung stehenden, begrenzten „Räumen“ oder „Kompartimenten“.
Zum Differentialgleichungssystem zählen dabei auch die durch algebraische Gleichungen beschriebenen, zu einem bestimmten Zeitpunkt bestehenden Ausgangsbedingungen, einfache Verknüpfungen zwischen Kompartimenten (z.B. Quotientenbildung) sowie Funktionen der Zeit, die als Faktoren oder Summanden den Flüssen bzw. Kompartimenten beigefügt werden.

Die Lösungen des Differentialgleichungssystems sind Funktionen („Lösungsfunktionen“), die die zeitlichen Änderungen der Substanzmenge in den jeweiligen Räu-

men und Flüssen beschreiben.

Wird den Räumen ein Volumen zugeteilt, kann so auch die zeitliche Änderung der jeweiligen Konzentrationen der Substanz beschrieben werden.

1.3.2. Ein einfaches Beispiel: Das Modell „Seenkette“. [7]

Ein einfaches, anschauliches Beispiel für ein solches Modell ist der Wasserfluß in einer Seenkette:
Ein See 2 erhält Zufluß von einem oberhalb gelegenen See 1 und entwässert in einen unterhalb gelegenen See 3 (siehe rechte Spalte der Tabelle 2).
Die Ausgangsbedingungen geben die zum Zeitpunkt t = 0 in den Seen enthaltene Wassermengen an.
Der über die beiden Verbindungen laufende Wasserfluß wird jeweils mit einer Differentialgleichung beschrieben: Die Geschwindigkeit (d.h. die 1. Ableitung nach der Zeit), mit der sich die im jeweils höher liegenden See befindliche Wassermenge verändert, ist proportional der aktuell vorhandenen Menge. Der pro Zeiteinheit abfließende Anteil an der aktuell vorhandenen Menge kann daher mit einem Proportionalfaktor, der Geschwindigkeitskonstanten, beschrieben werden.
Dieser Faktor kann – und wir werden bei unseren zukünftigen Modellierungen mehrfach davon Gebrauch machen - ebenfalls eine Funktion der Zeit sein, indem die Geschwindigkeitskonstante mit einer entsprechenden Funktion der Zeit multipliziert oder eine solche Funktion zur Geschwindigkeitskonstanten addiert wird. (Tabelle 3)
Alternativ kann die Geschwindigkeit, mit der sich die im jeweils höher liegenden See befindliche Wassermenge zeitlich ändert, gleich einer Konstanten gesetzt werden. Dieses bietet sich z.B. an, wenn das obere Reservoir sehr groß (also praktisch zeitlich konstant) und der Abfluß im betrachteten Zeitraum im Vergleich dazu eher klein ist.

Die Lösungsfunktionen des sich so ergebenden Differentialgleichungssystems beschreiben zu jedem Zeitpunkt die in den Seen enthaltenen Wassermengen.

---

[7] Siehe hierzu auch: ModelMaker User Manual, Version 3, Cherwell Scientific Publishing Limited, Oxford, UK: Chapter 2, Getting started.

1.3.3. Visualisierung des Modells

Differentialgleichungssysteme in klassischer Schreibweise werden schnell unübersichtlich. Daher – und auch zum Verständnis des später eingesetzten Computerprogramms ModelMaker – ist es sinnvoll die Modelle zu visualisieren.
In der Tabelle 2 ist das oben beschriebene Beispiel der Seenketten daher in der klassischen Schreibweise und in der zukünftig in dieser Arbeit verwendeten Visualisierung, die sich im Wesentlichen an der im Computerprogramm ModelMaker verwendeten orientiert, nebeneinander dargestellt.

Tabelle 2: Visualisierung des Modells „Seenkette“.
t = Zeit (d),
$W_n(t)$ = Wassermenge im See n (m^2) als Funktion der Zeit,
F_n = Abfluß (m^2/d) aus See n,
k_n = Geschwindigkeitskonstante (d^{-1}),
A_n = Wassermenge (m^2) in See n zum Zeitpunkt t = 0.

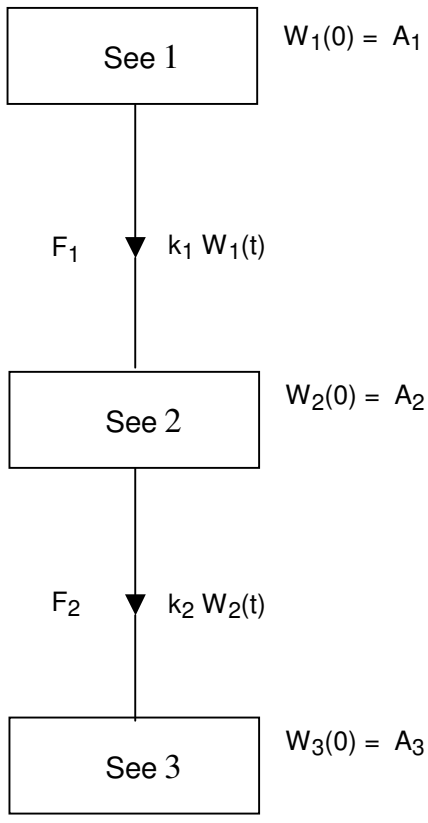
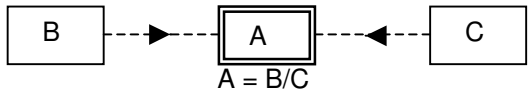
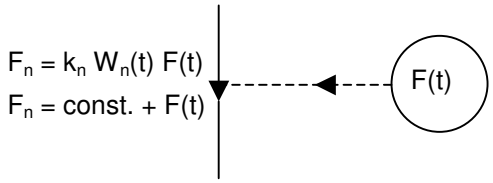
Klassische Schreibweise	***Hier verwendete Visualisierung***
$\frac{d W_1(t)}{d t} = - F_1$ $W_1(0) = A_1$ $F_1 = k_1 W_1(t)$ $\frac{d W_2(t)}{d t} = F_1 - F_2$ $W_2(0) = A_2$ $F_2 = k_2 W_2(t)$ $\frac{d W_3(t)}{d t} = + F_2$ $W_3(0) = A_3$	

Tabelle 2a: Weitere Visualisierungen.

$A = B/C$	
$F_n = k_n W_n(t) F(t)$ oder $F_n = \text{const.} + F(t)$	

1.3.4. Beispiel für die manuelle Lösung eines einfachen Differentialgleichungssystems [8]

Systeme aus gewöhnlichen Differentialgleichungen mit gegebenen Rand- oder Ausgangsbedingungen sind meistens analytisch lösbar.
Die analytischen Lösungen können manuell, wie im ersten Teil der folgenden Entwicklung gezeigt wird, sicherer jedoch mit algebraischen Mathematikprogrammen wie Mathematica, Maple V oder auch MathCad gefunden werden.

Wir möchten dieses wiederum am Modell „Seenkette“ mit den folgenden Festlegungen (auch der Einheiten!) demonstrieren:

Wassermengen in den Seen am Tag t = 0:
$A_1 = 5{,}0\ 10^6\ m^2$ $A_2 = 0{,}5\ 10^6\ m^2$ $A_3 = 3{,}0\ 10^6\ m^2$
Geschwindigkeitskonstanten der Flüsse:
$k_1 = 0{,}05\ d^{-1}$ $k_2 = 0{,}03\ d^{-1}$

Die jeweiligen Ausgangsgleichungen finden sich in der linken Spalte der Tabelle 2.

1.

$$\frac{d\,W_1(t)}{d\,t} = -F_1 = -k_1\,W_1(t) \qquad \textit{(Ausdr. 1)}$$

$$\Rightarrow \quad d\,W_1(t) = -k_1\,W_1(t)\,dt$$

$$\Rightarrow \quad \int \frac{d\,W_1(t)}{W_1(t)} = -k_1 \int dt$$

$$\Rightarrow \ln \frac{W_1(t)}{W_1(0)} = -k_1\,t$$

[8] Der geneigte Leser kann dieses Kapitel überspringen und sich die erarbeiteten Lösungen in Abb. 8 anschauen. Das Kapitel entstand u.a., um an einem Beispiel das Ergebnis des später verwendeten Computermodellierungssystems mit einem alternativen Lösungsweg zu überprüfen.

$\Rightarrow \quad W_1(t) = W_1(0)\, e^{-k_1 t} = A_1\, e^{-k_1 t}$ *(Ausdr. 2)*

$\Rightarrow$ Wassermenge (m²) im See 1 zum Zeitpunkt t (Tage):

$$\boxed{W_1(t) = 5{,}00 \cdot 10^6\, e^{-\mathbf{0{,}05\, t}}}$$ *(Ausdr. 2a)*

2. $\dfrac{d\, W_2(t)}{d\, t} = F_1 - F_2 = k_1\, W_1(t) - k_2\, W_2(t)$ *(Ausdr. 3)*

Einsetzen von Ausdr. 2:

$\dfrac{d\, W_2(t)}{d\, t} = A_1\, e^{-k_1 t} - k_2\, W_2(t)$ *(Ausdr. 3a)*

$\Rightarrow$ ..$\Rightarrow$ unter Zuhilfenahme des Programms Maple V (Befehl „dsolve“):

$$\Rightarrow \quad W_2(t) = \frac{A_1\, k_1\, e^{-k_1 t} - A_1\, k_1\, e^{-k_2 t} - A_2\, k_1\, e^{-k_2 t} + A_2\, k_2\, e^{-k_2 t}}{k_2 - k_1}$$ *(Ausdr. 4)*

$\Rightarrow$ Wassermenge (m²) im See 2 zum Zeitpunkt t (Tage):

$$\boxed{W_2(t) = 13{,}00 \cdot 10^6\, e^{-\mathbf{0{,}03\, t}} - 12{,}50 \cdot 10^6\, e^{-\mathbf{0{,}05\, t}}}$$ *(Ausdr 4a)*

3. $\dfrac{d\, W_3(t)}{d\, t} = + F_2 = k_2\, W_2(t)$ *(Ausdr 5)*

Einsetzen von Ausdr. 4:

$$\Rightarrow \quad \frac{d\, W_3(t)}{d\, t} = k_2 \; \frac{A_1\, k_1\, e^{-k_1 t} - A_1\, k_1\, e^{-k_2 t} - A_2\, k_1\, e^{-k_2 t} + A_2\, k_2\, e^{-k_2 t}}{k_2 - k_1}$$ *(Ausdr. 5a)*

$\Rightarrow$ $\Rightarrow$ unter Zuhilfenahme des Programms Maple V (Befehl „dsolve“):

$$\Rightarrow W_3(t) = \frac{A_1\, k_2\, e^{-k_1 t} - A_1\, k_1\, e^{-k_2 t} - A_2\, k_1\, e^{-k_2 t} + A_2\, k_2\, e^{-k_2 t} + (A_1 + A_2 + A_3)\,(k_1 - k_2)}{k_2 - k_1}$$ *(Ausdr. 6)*

$\Rightarrow$ Wassermenge (m²) im See 3 zum Zeitpunkt t (Tage):

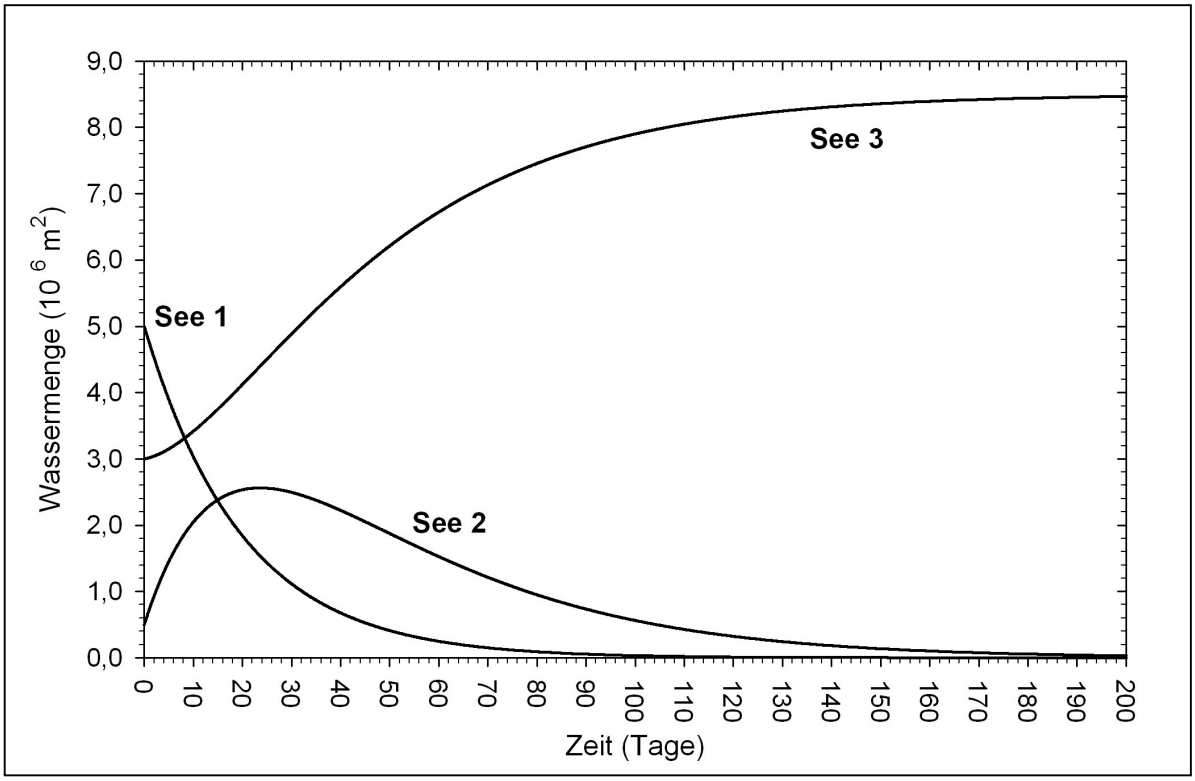
$$\boxed{W_3(t) = 7{,}50 \cdot 10^6\, e^{-\mathbf{0{,}05\, t}} - 13{,}00 \cdot 10^6\, e^{-\mathbf{0{,}03\, t}} + 8{,}50 \cdot 10^6}$$ *(Ausdr. 6a)*

Die hier manuell gefundenen Lösungsfunktionen weichen im zeitlichen Verlauf um weniger als 0,0005 % von denen, die mit dem Programm ModelMaker für die Seenkette gefunden wurden ab.

1.3.5. Visualisierung der Lösungsfunktionen

Die Lösungsfunktionen fallen hier zunächst in Gleichungsform an, was in der Praxis als unübersichtlich empfunden wird. Beispielsweise möchte der Anwender des Modells „Seenkette“ wissen, ob die Deiche des Sees 2 hoch genug sind, ob Sandsackbarrieren benötigt werden oder ob und – was noch spannender ist! – wann evakuiert werden muß.
Eine graphische Darstellung der Lösungsfunktionen, wie in Abb. 8 dargestellt, ist

Abb. 8: Visualisierung der Lösungsfunktionen des Modells „Seenkette“.



übersichtlicher als die Darstellung der Lösungsfunktionen in Gleichungs- oder Tabellenform. Daher sollte Modellierungen immer mit einer Visualisierung der Ergebnisse abgeschlossen werden.
Bei unseren eigentlichen, weiter unten beschriebenen Modellierungen werden numerische Lösungsmethoden für Differentialgleichungssysteme verwendet. Dabei stehen die Lösungsfunktionen primär nicht in Gleichungsform sondern als Tabellen und als Graphen zur Verfügung. Benötigt man Funktionsgleichungen, muß man z.B. das Programm TableCurve verwenden, um aus den Tabellenwerten entsprechende Approximations-Gleichungen zu gewinnen.

Man setzt beobachtete Parameter in Modelle (A_n, k_n im Modell „Seenkette“) ein,

um Vorhersagen machen zu können. Bei solchen Vorhersagen sind die Gleichungen der Lösungsfunktionen hilfreich.

Häufiger werden Modelle jedoch verwandt, um Parameter solange zu variieren, daß vorgegebene Minima oder Maxima bei den Lösungsfunktionen eingehalten werden:

In einem über 365 Tage und zyklisch angelegtem Modell „Seenkette“ z.B. könnten die jeweiligen Wassermengen und die Flüsse durch Stau- und Ablaufmaßnahmen vorausschauend so geregelt werden, daß kein Überschwemmungen auftreten.

Eine solche Anpassung ist nur möglich, wenn die nach Variation der Parameter erhaltene Lösungsfunktion mindestens in regelmäßigen Abständen visuell mit dem Feld der vorgegebenen Meßpunkte verglichen werden kann, um bizarres Abdriften zu erkennen.

Prinzipiell kann eine solche Anpassung noch mit Kugelschreiber und Papier bewältigt werden.

1.3.6. Computermodelle

Für den Forscher bietet jedoch die „Optimierung“ eines Modells zusätzlich geradezu magische Möglichkeiten:

Obwohl ihm nur der zeitliche Verlauf der Wassermenge in See 3 durch punktuelle

Tabelle 3: Abschätzung der Parameter des Modells Seenkette aus 15 Beobachtungen der Wassermenge des Sees 3, die mit einem VK = 1 % bestimmt wurden.

Beobachtungen				***Parameter***	***Durch Optimierung abgeschätzte Parameter-Werte***	***"Wahre" Werte der Parameter***	***Abweichung des Schätzwertes***
t (d)	*A3(t (m³)*	*t (d)*	*A3(t) (m³)*				
0	3024860	120	8190122	*A1(0) (m³)*	$4{,}95\ 10^6$	$5{,}00\ 10^6$	-1,03%
10	3490765	130	8467536	*A2(0) (m³)*	$0{,}50\ 10^6$	$0{,}50\ 10^6$	0,05%
30	4887863	140	8344792	*A3(0) (m³)*	$3{,}04\ 10^6$	$3{,}00\ 10^6$	1,23%
40	5566064	160	8261601	*k1 (d^{-1})*	0,037	0,050	-26%
50	6274219	170	8366334	*k2 (d^{-1})*	0,037	0,030	23%
60	6715122	180	8414571	*Wassermenge, die den See 1 im Zeitraum t = 0 .. 100 d verläßt.*	$4{,}83\ 10^6\ m^3$	$4{,}97\ 10^6\ m^3$	-2,73%
80	7450636	200	8494308				
90	7657336						

Beobachtungen in einem Zeitraum bekannt ist, kann er aus diesen Werten die weiteren 4 Parameter des Modells Seenkette und damit die Wassermengen und Flüsse zu jedem Zeitpunkt in diesem Zeitraum abschätzen.
Dieses ist in Tabelle 3 dargestellt.

Prinzipiell werden hierzu die Parameter des Modells festgelegt, das Differentialgleichungssystem gelöst und die so gefundene Lösungsfunktion für See 3 mit den Beobachtungen verglichen bzw. die zugehörige Fehlerquadratsumme gebildet. Danach werden die Parameter des Modells verändert und erneut die Lösungsfunktion für See 3 mit den Beobachtungen verglichen bzw. kontrolliert, ob die entsprechende Fehlerquadratsumme kleiner geworden ist. Entsprechend werden die Parameter verändert („variiert“). Diese Zyklen werden wiederholt, bis die besagte Fehlerquadratsumme nicht mehr verringert werden kann und man daher annehmen muß, daß die Parameter des Modells jetzt der „Realität“ entsprechen.
Um zu den Ergebnissen der Tabelle 3 zu gelangen waren über 10.000 Variationsschritte bzw. Optimierungszyklen und damit 10.000-faches Finden der Lösungsfunktionen des zugrundeliegenden Differentialgleichungssystems notwendig!
Ein derartiges Unterfangen ist nicht mehr manuell durchführbar. Auch die Anwendung der oben bereits erwähnten „Rechenkraftverstärker“ bringt keine wesentliche Hilfe. Ein spezielles Computerprogramm – ein Modellierungsprogramm – wird benötigt, das mindestens die in der Tabelle 4 aufgelistete Pflichtenliste erfüllen sollte.

1967 [18] und auch noch später standen für Modellierungen Analog-Computer zur Verfügung, die nur von Spezialisten bedient werden konnten.
Inzwischen sind nun Modellierungsprogramme für jedermann auf Personal Computern (PC, Apple Mac) verfügbar.
Ein derartiges, uns bekanntes, unter MS-Windows arbeitendes Programm ist **ModelMaker** (siehe: MATERIAL UND METHODEN). Es erfüllt einen Großteil der in Tabelle 4 aufgeführten Bedingungen, ist auf modernen PCs ausreichend schnell und wurde bei den folgenden Modellierungen verwendet.

Wir wollen im Folgenden ein mit einem solchem, die Bedingungen der Tabelle 4 weitgehend erfüllendes Computerprogramm erstelltes Mathematisches Modell, das jederzeit abgespeichert, wieder geladen und weiter bearbeitet werden kann,

das jederzeit abgespeichert, wieder geladen und weiter bearbeitet werden kann, als **Computermodell** bezeichnen.

Der Einfachheit werden wir dieses Computermodell aber weiterhin „**Modell**“ nennen.

In diesem Sinne ist das im Befund-Abschnitt entwickelte Modell mit seinen verschiedenen Varianten ein Computermodell.

Die bei den jeweiligen Modellvarianten aufgeführten Angaben sollten genügen – gegebenenfalls unter Zuhilfenahme der Tabelle 2 und 3 –, um mit beliebigen, die Bedingungen der Tabelle 4 mindestens teilweise erfüllenden Modellierungsprogrammen entsprechende Computermodelle zu erstellen.

Tabelle 4: Anforderungen an ein Modellierungsprogramm (Auswahl).

1.	Das dem Modell zugrundeliegende Differentialgleichungssystem wird in visua lisierter Form, wie in Tabelle 1 dargestellt, eingegeben.
2.	Beliebig viele Kompartimente können mit Flüssen vernetzt werden.
3.	Die Proportionalfaktoren der Flüsse (Geschwindigkeitskonstanten) können auch Funktionen (der Zeit) sein.
3a.	Diese Funktionen (der Zeit) können analytisch (also als Gleichung), als Tabelle - z.B aus MS-Excel - oder graphisch vorgegeben werden.
4.	Lösungsfunktionen werden automatisiert entweder analytisch oder mit numerischen Methoden gefunden.
5.	Ein Modellierungszyklus wird in Sekunden durchlaufen.
6.	Optimierung des Modells: Ausgewählte oder alle Koeffizienten des Models (= Differentialgleichungssystems) werden durch systematische Variation automatisiert an einen vorgegeben Satz von Beobachtungen angepaßt.
7.	Die Optimierung wird während des Ablaufs visualisiert.
7a.	Über Funktionstasten kann die Richtung der Optimierung beeinflußt werden.
8.	Alle Lösungsfunktionen können graphisch oder als Tabelle – auch zusammen mit vorgegebenen Funktionen oder Meßwerten - dargestellt werden.
9.	Alle Lösungsfunktionen können beliebig exportiert werden.

1.4. Zielsetzung und Fragestellungen

Wichtigstes Ziel der Arbeit ist, die Möglichkeiten der Computermodellierung komplexer Systeme der Klinischen Chemie mit einem speziellen Computerprogramm vorzustellen und seine Möglichkeiten an einem Beispiel auszuloten.

Weiteres Ziel ist, ein praktikables, plausibles, PC-gestütztes Computermodell zur Beschreibung des S-Myoglobin-Konzentrations-Verlaufs nach AMI in Grundzügen und für die verschiedenen Variationen und Komplikationen zu erarbeiten.
Das Computermodell soll die S-Myoglobin-Konzentrations-Verläufe

bei Gesunden,
bei Blutvolumenschwankungen,
bei Niereninsuffizienten,
bei Rhabdomyolyse,
bei unkompliziertem AMI,
bei Re-AMI,
bei der plötzlichen Eröffnung der Koronarokklusion,
bei AMI mit Niereninsuffizienz

beschreiben können

Die in das Modell eingesetzten Parameter und Hilfsfunktionen sollen in einem ersten Ansatz plausibel gewählt und an archivierte Patienten-S-Myoglobin-Konzentrations-Verläufe nach AMI angepasst werden. Das Model soll so diese individuellen, beobachteten Verläufe gut beschreiben und zu deren Verständnis beitragen.

Gleichzeitig sollen erste, realistische Abschätzungen für die bei Patienten zu erwartenden Zahlenwerte der Parameter gewonnen werden.

Fragestellungen, die in dieser Arbeit evtl. bereits beantwortet werden können, sind

1. Kann von dem physiologischen Serum-Myoglobin-Basiswert auf den durch die physiologische Rhabdomyolyse erzeugten Einstrom von Myoglobin geschlossen werden?
2. Wie wirkt sich akute Rhabdomyolyse auf die S-Myoglobin-Konzentration

aus?

3. Wie wird die S-Myoglobin-Konzentration durch chronische und akute Niereninsuffizienz beeinflußt?
4. Kann das Modell den beobachteten, mit Pharmakokinetik-Funktionen beschreibbaren S-Myoglobin-Spontanverlauf nach AMI beschreiben?
5. Kann das Modell den zweiphasigen Abfall des Serum-Myoglobins nach einer erfolgreichen systemischen Lysetherapie beschreiben?
6. Welche Verlaufsbilder sind beim Zusammentreffen von AMI und Niereninsuffizienz zu erwarten?
7. Kann aus dem beobachteten S-Myoglobin-Konzentrations-Verlauf auf die während des AMI freigesetzten Myoglobin-Menge (≈ „Infarktgröße“) geschlossen werden?
8. Warum wird beim Gesunden kein U-Myoglobin beobachtet?
9. Kann die Ausscheidung von U-Myoglobin nach AMI zur Abschätzung der während des AMI freigesetzten Myoglobin-Menge (≈ „Infarktgröße“) genutzt werden?

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1. Material

Für die Messungen wurde den Patienten bzw. Probanden Blut mit dem Sarstedt-Blutentnahmesystem abgenommen, innerhalb zwei Stunde zentrifugiert, das Serum abgetrennt und vermessen.
In der Gruppe der chronisch niereninsuffizienten Patienten wurden CK und S-Myoglobin bis zu 8 Stunden nach Blutentnahme aus den zurückgestellten und bei Raumtemperatur gelagerten Serumproben bestimmt.

2.2. Patienten

2.2.1. Patienten der AMI-Verläufe

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden, und im Anhang aufgelisteten AMI-Verläufe stammen von Patienten, die mit der klinischen Diagnose eines AMI entweder über die Notaufnahme oder von peripheren Stationen auf die kardiologische Intensivstation unseres Krankenhauses verlegt wurden. Jeweils der gleiche Arzt ermittelte anamnestisch den Beginn typischer AMI-Symptome. Die Diagnose AMI wurde retrospektiv mit Klinik, Eindruck der betreuenden Ärzte, Anamnese, EKG und typischem Verlauf der AMI-Marker (S-Myoglobin, CK- und CK-MB-Aktivität bzw. CK-Konzentration, GOT (AST), LDH – beim Verlauf R.B.: auch Troponin T) bestätigt.

2.2.2. Chronisch niereninsuffiziente Patienten ohne Muskelschaden

Unter den Patienten unseres Krankenhauses, bei denen routinemäßig Blut abgenommen und zur Untersuchung in unser Laboratorium eingesandt wurde, wählten wir anhand der uns im Laboratorium vorliegenden Befunde Patienten mit chronisch erhöhten S-Kreatinwerten aus und komplettierten den jeweiligen Befund mit der S-Myoglobinbestimmung und – falls diese noch nicht vorlag – mit der CK-Bestimmung. Bei 221 dieser niereninsuffizienten Patienten konnten wir aufgrund einer CK $\leq$ 70 U(25°C)/l einen Muskelschaden ausschließen und sie in unsere Studie aufnehmen.

2.2.3. Probanden der S-Myoglobin-Referenzgruppe

Als Referenzgruppe für die S-Myoglobinbestimmung diente uns eine Gruppe von Blutspendern der Blutbank unseres Krankenhauses, denen bei ihrer Spende auch Blut für Untersuchungen in der Klinischen Chemie abgenommen wurde. Mit der gleichzeitigen S-Kreatinin- und CK-Bestimmung wurden die geforderten Kriterien (S-Kreatinin ≤ 1,4 mg/dl ⇒ Nierengesunder. CK ≤ 70 U(25°C)/l ⇒ ohne Muskelschaden) sichergestellt. Einige ansonsten gesunde Blutspender mit deutlich erhöhten CK- und S-Myoglobin-Werten nach intensiver sportlicher Tätigkeit wurden daher aus der Referenzgruppe ausgeschlossen.

2.3. Therapien

Lysetherapie: 1,5 ME. Streptokinase i.v., einstündige Kurzinfusion (siehe [20]).
PTCA: Interventionelle periphere transcutane Coronarangiographie mit Dehnung des betroffenen Coronarbereichs und Stentimplantation.

2.4. Laboratoriumsdiagnostik

Referenzbereiche der verwendeten Parameter sind im Anhang 8.4.1. aufgelistet.

2.4.1. AMI-Verläufe und chronisch niereninsuffiziente Patienten

Die S-Myoglobin-Konzentrationen der AMI-Verläufe und bei chronisch niereninsuffizienten Patienten wurden – mit Ausnahme des Verlaufs R.B., der 2002 auf einem Integra 700 der Fa. Roche (siehe 2.3.2.) bestimmt wurde, - in den Jahren 1991 und 1992 turbidimetrisch auf dem TurbiTime-System = Turbitimer, die CK-MB-Konzentrationen auf dem Enzymimmunoassay-System OPUS, beide Fa. Behringwerke AG (Marburg, Deutschland), bestimmt. Mit Ausnahme des Verlaufs R.B. wurden die Ergebnisse bereits in zwei unserer Veröffentlichungen [19] [20] für die in der Einleitung beschriebenen Approximationen verwendet.
Ein Teil der S-Myoglobin-Konzentrations-Bestimmungen bei chronisch niereninsuffizienten Patienten erfolgte auch turbidimetrisch auf dem Hitachi 717-System und mit Reagenzien der Fa. Boehringer Mannheim (Mannheim, Deutschland).

Die Bestimmungen von S-Kreatinin (Jaffé-Methode ohne Enteiweißung), GOT- (AST-) und CK-Aktivität (jeweils bei 25°C und mit der Optimierten Standardmethode der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie) sowie CK-MB-Aktivität(Immuninhibitionsmethode bei 25 °C der Fa. Boehringer Mannheim) erfolgten auf dem Hitachi 717-System und mit Reagenzien der Fa. Boehringer Mannheim (Mannheim, Deutschland).

2.4.2. S-Myoglobin-Referenzgruppe (Blutspender ohne Muskelschaden)

S-Myoglobin, S-Kreatinin und CK wurden jeweils turbidimetrisch, mit der kinetischen Jaffé-Reaktion ohne Enteiweißung und mit der Methode entsprechend den Empfehlungen der IFCC und der DGKCH auf dem Integra 700 und mit Reagenzien der Fa. Roche Diagnostica Hoffmann-La Roche AG (Grenzach-Wyhlen, Deutschland) bestimmt.

2.5. Mathematische Hilfsmittel

2.5.1. Personal Computer (PC)

Wir verwendeten einen handelsüblichen PC mit bei 700 MHz arbeitendem Prozessor Athlon der Fa. AMD und 512 MByte Arbeitsspeicher sowie Windows 2000 der Fa. Microsoft als Betriebssystem.

2.5.2. Verwendete Programme

Als Mathematische Werkzeuge wurden folgende Programme verwendet:
PeakFit 3.0 (MS-DOS-Version), **TableCurve 2D 5.0**, **SigmaStat 2.03**, **SigmaPlot 7.0**: ehemals Jandel Scientific, jetzt SPSS Science, Erkrath, Deutschland (www.spssScience.com).
ModelMaker 3.03: ehemals CHEM Research GmbH,Frankfurt, Deutschland, jetzt ModelKinetix Oxford, United Kingdom (www.ModelKinetix.com) (auch: AP Benson, Old Beaconsfield, United Kingdom). (Das Programm liegt jetzt in der Version 4.0 vor.) Dieses Programm löst Differentialgleichungssysteme numerisch mit der RUNGE-KUTTA-Methode [27].

Maple V 4.00c: Waterloo Maple Inc, Waterloo, Canada (www.Maplesoft.com).
Microsoft Excel 97 SR2 und **Microsoft Word 97 SR2** (für Komma-Punkt-Konversion!), Microsoft Deutschland GmbH, Berlin, Hamburg, München, Deutschland (www.microsoft.com/germany).

2.5.3. Wichtige, in dieser Arbeit verwendete Prozeduren des Programms ModelMaker 3

Alle in dieser Arbeit verwendeten ModelMaker-Prozeduren sind im Handbuch des Programms ModelMaker 3 beschrieben. Trotzdem möchten wir hier einige wichtige Prozeduren beschreiben, um im weiteren Text direkten Bezug darauf nehmen zu können.

Tabelle 5: Ausschnitt aus der im Abschnitt 3.4.4. verwendeten, manuell erzeugten Datei „Nierenfunktion_0,0625.txt“: Linke Spalte: Zeit (h); Rechte Spalte: Faktor$_{\mathbf{GFR}}$(t).

```
14.2 1
14.4 1
14.6 0.975
14.8 0.95
15   0.9
15.2 0.8
15.4 0.7
15.6 0.6
15.8 0.5
16   0.4
16.2 0.3
16.4 0.2
16.6 0.15
16.8 0.125
17   0.1
17.2 0.085
17.4 0.07
17.6 0.065
17.8 0.062
18   0.062
19   0.062
```

2.5.3.1. Beeinflussung von Flüssen mit vorgegebenen Funktionen

Wie in der Tabelle 2a (Abschn. 1.3.3.) dargestellt, besteht die Möglichkeit, Flüsse zwischen zwei Kompartimenten mit einer Funktion zu beeinflussen.
Die Rolle der unabhängige Variable dieser Funktion kann dabei von jeder im Modell vorkommenden Variablen übernommen werden. Wir verwenden in dieser Arbeit überwiegend die Zeit als unabhängige Variable.

Die Funktionen können auf drei verschiedene Arten in das Modell eingegeben werden. Wenn immer möglich, sollte allerdings die unter Punkt 3 beschriebene Methode verwendet werden.

1. **Manuell erstellte oder aus Meßprotokollen übernommene, durch TAB oder Komma getrennte Datenpaare** werden in eine Textverarbeitung (Word) untereinander, jeweils ein Datenpaar pro Absatz, eingegeben. Alle Dezimalkommata müssen mit der „Suche/Ersetze“-Funktion durch Dezimalpunkte ersetzt wer-

den! (siehe Abschnitt 2.5.2.8.) Der Datensatz wird im Format NAME.TXT als unformatierter Text abgespeichert (siehe Tabelle 5).

2. **Mit einer mathematischen Funktion wird in einer Tabellenkalkulation (z.B. Excel) nach Vorgabe der unabhängigen Variablen in Spalte 1** (in z.B. t in 0,1-Schritten) **in der Spalte 2 die Funktion berechnet**. Beide Spalten werden markiert, kopiert und in eine Textverarbeitung (z.B. Word) als unformatierter Text eingefügt.
Das weitere Vorgehen entspricht dem bei Punkt 1.

Gemeinsame Fortsetzung der Punkte 1. und 2.

Die wie unter 1. und 2. erstellten Dateien NAME.TXT werden in der „Lookup File Definition"-Box (Das Element im Modell-Diagramm, von dem der gestrichelte Pfeil zum Fluß-Pfeil ausgeht!) unter „File" dieser Box zugeordnet, mit „Define" unter „Series" / „Series Symbol" einer Variablen mit der Einstellung „Controlled by t" zugeteilt.
Diese Variable wiederum wird bei der Definition des Flusses („Unconditional Flow Definition"-Box) in der Zeile „Equation: =" als Faktor in die Definitionsgleichung aufgenommen:
Equation: = kn * Cn * Variable.

ModelMaker extrapoliert zwischen den Datenpaaren der Datei NAME.TXT. Die Art der Interpolation (linear, polynomial, ..) kann in der „Lookup File Definition"-Box / „Series" / „Interpolation Method" ausgewählt werden.

3. **Es wird die mathematische Formulierung der Funktion direkt in die Definition des Flusses** („Unconditional Flow Definition"-Box) in die Zeile „Equation: =") **eingegeben**:
Beispiel: Equation: = kn * p1* exp(-0,5((t – p2) / p3)^2) .

Nur in dieser letzeren Form ist es möglich, mit der unten beschriebenen „Optimize"-Prozedur die Koeffizienten einer solchen Funktion (hier p1 bis p3) zu optimieren, d.h. optimal an das jeweilige Modell und dem vorgegebenen zeitlichen Verlauf der Messwerte („Beobachtungen") anzupassen.

2.5.3.2. Vorgabe beobachteter Meßwertverläufe zur Optimierung der Parameter des Modells

Vorgegebene, z.B. gemessene Daten werden unter der Seite „Model Data“ eingegeben. Die Befehle zur Erzeugung neuer Spalten erhält man nach Drücken der rechten Maustaste auf eine Spalte. „Series“ läßt die „Model Data Series Definition“-Box erscheinen. Unter „Data Value“ / „Filters“ / „Available Components“ wählt man den Parameter aus, dessen Daten man vorgeben möchte. Er erscheint unter „Series Title“ und wird bestätigt mit „Define“.
Danach gibt man die Meßdaten ein.

Eingabe von z.B. Excel ist möglich, indem man das Datenfeld, was den Spalten der Definition unter „Model Data“ entspricht, nach z.B. Word kopiert, Kommata durch Punkte ersetzt, erneut kopiert und unter „Model Data“ mit „Edit“ / „Paste“ einfügt.

2.5.3.3. Die „Optimize“-Prozedur des Programms ModelMaker
- Anpassung der Modellparameter an vorgegebene Verläufe

Jedes Model wird einerseits durch die Struktur – z.B. die Anordnung der Kompartimente und Flüsse – andererseits durch Parameter – z.B. Geschwindigkeitskonstanten der Flüsse kn und Inhalte der Kompartimente zum Zeitpunkt Null Cn(0) – , die diese Strukturelemente beschreiben, definiert.

Unter „optimize“ = optimieren verstehen wir die Variation der Parameter in einer solchen Weise, daß das gesamte Modell in seinem zeitlichen Ablauf (wenn die Zeit die unabhängige Variable im Modell ist) optimal den vorgegebenen Beobachtungen (z.B. S-Myoglobin-Konzentration eines Patienten zum Zeitpunkt t) folgt.
Optimal bedeutet (wie bei der Anpassung der Koeffizienten eines Ausgleichspolynoms n-ten Grades an eine vorgegeben Punktwolke), daß die Quadratsumme der Abweichungen der Beobachtungen von der durch das Modell erzeugten Funktion (in ModelMaker: χ^2) ein Minimum erreicht.
Im Prinzip können alle Parameter eines Modells gleichzeitig variiert werden.
Siehe hierzu unbedingt auch Abschnitt 4.3. (Probleme der Modellierung).

2.5.3.3.1. Überprüfung der Anpassungsgüte des Modells an vorgegeben Verläufe

1. Qualitativ: Nach Ablauf des Modells sind auf der Seite „Graph 1“ die unter „Model Data“ eingegebenen Daten zusammen mit der Lösungsfunktion zu sehen.

2. Als quantitativer Monitor für die Güte der Anpassung steht unter „Model“ (auf der obersten Schaltleiste) im Pulldown-Menue die Funktion „Goodness of Fit ...“ zur Verfügung, die unter „Calculate“ den aktuellen R^2-Wert bzw. die empfindlichere, aktuelle Fehlerquadratsumme χ^2 der Optimierung liefert. Hier kann man jederzeit prüfen, ob die vorgenommene Variation zur besseren Anpassung des Modells beigetragen hat.

2.5.3.3.2. Praktisches Vorgehen

1. Der Datenverlauf (Zeit (h) vs. S-Myoglobin-Konzentration (µg/l)) wird wie oben beschrieben auf der Seite „Model Data“ eingegeben.

Wichtig: Vor Ablauf der eigentlichen Optimierung muß die unter 2.5.2.4. beschriebene Voroptimierung laufen.

2. Auf der Seite „Parameters“ werden die Anfangswerte der Parameter, denen dazu automatisch die Bezeichnungen p1 .. pn zugeordnet werden, festgelegt: Drücken der rechten Maustaste[9] / „Parameter“ läßt jeweils einen neuen Parameter p(n+1) erscheinen.
Nach Doppelklicken mit der linken Maustaste auf die Zeile pn im Parameter-Baum erscheint die „Parameter Definition“-Box, in der unter „Value:“ der Ausgangswert des Parameters pn festgelegt werden kann.
Wichtig ist, daß die so definierten Parameter pn noch nicht Werten im Modell zugeordnet sind. Diese Zuordnung erfolgt im nächsten Schritt.

3. Auf der Seite „Main“ (Hier ist das Modell-Diagramm dargestellt.) klickt man jetzt auf das zu optimierenden Elemente, z.B. den Fluss Fn. In der „Unconditional Flow

[9] Im englischsprachigem Handbuch von ModelMaker mit RMB = Right Mouse Button abgekürzt! Analog wird LMB = Left Mouse Button für die linke Maustaste verwendet.

Definition“-Box wird jetzt unter „Equation:“ jeweils pn hinzugefügt, wobei Ersatz einer bereits vorgegebenen Konstanten aber auch Verknüpfung mit allen im Fenster „Available Functions“ verfügbaren mathematischen Operatoren möglich ist.
So ist es auch möglich, Koeffizienten in Hilfsfunktionen (siehe dazu die GAUSS-Funktion zur Beschreibung der Myoglobinfreisetzung in Abschnitt 3.5.1.2.) zu „parametrisieren“ und so in den Optimierungsprozeß einzubeziehen!

4. Jetzt geht man auf die Seite „Graph 1“, läßt das Modell ablaufen und begutachtet, wie die Lösungsfunktion des Models mit den vorgegebenen Parameter-Werten im Vergleich zu den vorgegebenen Daten liegt.
Gegebenenfalls geht man zurück auf die Seite „Parameters“ (siehe Punkt 2), setzt verbesserte Werte für die Parameter pn ein und läßt zur Prüfung der Anpassungsgüte auf der Seite „Graph 1“ wieder das Modell ablaufen. Das kann man wiederholen. Je besser diese Voranpassung ist, desto sicherer findet der im folgenden zu beschreibende „Optimize“-Prozeß das gewünscht Minimum der Abweichungen und bleibt nicht an Neben-Minima „hängen“.
Man kann auch den bereits oben unter „Überprüfung der Anpassungsgüte ..“ beschriebenen quantitativen Monitor verwenden und sich den R^2- bzw. χ^2-Wert notieren.

5. Auf der Seite „Graph 1“ entrollt man per Mausklick das Pulldown-Menue „Model“.
Unter „Optimize“ erscheint die „Optimization Configuration“-Box: Hier ist – wie auf der Seite „Parameters“ - der Parameter-Baum dargestellt, in dem ich die Parameter pn per Mausklick markiere, die angepasst werden sollen.
Wir wählen ferner die Einstellungen „Method:“ / „Simplex“. Für „Convergence Steps“ kann man z.B. 200 eingeben.
„Calculate“ (auf der unteren Schaltleiste der „Optimization Configuration“-Box) startet die „Optimize“-Prozedur, die auch auf einem schnelleren Rechner mehrere Minuten in Anspruch nehmen kann.
Kommt die Prozedur nicht zum Stillstand bzw. bleibt χ^2 lange unverändert, kann man die Prozedur mit „Escape“ abbrechen. Dann sollte man evtl. bei Punkt 4 neu beginnen und die Starwerte der Parameter pn anders setzen.
Normalerweise wird aber recht schnell die „Run Message“-Box mit der stolzen

Meldung: „The optimization was completed successfully in x seconds.“ dargestellt. Bestätigen mit Klick auf „OK“ läßt erneut die „Optimization Configuration“-Box erscheinen: Im Parameter-Baum ist unter „Initial Value“ der Ausgangswert des Parameters vor der „Optimize“-Prozedur und rechts davon der Wert nach Durchlaufen dieser Prozedur dargestellt.
Mit dem Befehl „Update“ (untere Schaltleiste der „Optimization Configuration“-Box) werden die neuen Werte für die Parameter pn übertragen und sind danach auch auf der Seite „Parameters“ entsprechend rechts von pn eingetragen.

Auf der Seit „Graph 1“ läßt man jetzt erneut das Modell ablaufen und überprüft die Qualität der Anpassung wie oben in Abschnitt 2.5.2.4. beschrieben.

Punkt 5 kann jetzt mit den verschiedenen Parametern pn wiederholt werden, bis die Anpassung des Modells an die vorgegebenen Daten den Anforderungen genügt bzw. bis keine weitere Annäherung des Monitors χ^2 an den Ideal-Wert 0 beobachtet wird.

2.5.3.3.3. Übernahme der Lösungsfunktionen des optimierten Modells in Tabellenform

Die Lösungsfunktionen steht auf der Seite „Table 1“ als Tabelle zur Verfügung. Sie können nach teilweiser oder vollständiger Markierung (Cursor-Tasten oder Maus) mit „Edit“ / „Copy“ auf das Clipboard kopiert und - nach der unten beschriebenen Punkt-Komma-Konvertierung – z.B. in MS-Excel oder SigmaPlot eingefügt werden.
Mann kann sich die Tabelle auf der Seite „Table1“ durch LinksMausklick – genau wie unter „Graph 1“ – konfektionieren.

2.5.3.4. Voroptimierungen

Teile des Modells können unter bestimmten Bedingungen unabhängig vom Rest des Modells optimiert werden.
Beispiel dafür ist die physiologische Rhabdomyolyse F1:
Unter der Annahme, daß die physiologische Rhabdomyolyse F1, das Serumvolu-

men M4, RES- und renale Elimination konstant sind, wird ausgehend von der beobachteten individuellen basalen S-Myoglobin-Konzentration ein zugehöriger F1-Wert ermittelt und während der Optimierung des Gesamtmodells als Konstante eingesetzt.

1. Als Basis-S-Myoglobin nimmt man den Mittelwert aller vor und nach Abklingen des AMI bestimmten S-Myoglobin-Konzentrationen an. Multiplikation dieses Mittelwertes mit dem Serumvolumen M4 ergibt die Werte für M2 und M3, die in das nach Mausklick auf das jeweilige Kompartimentsymbol (Seite „Main“) erscheinende „Unconditional Compartment Definition“-Fenster unter „Initial Value“ eingetragen werden.
2. F1 wird parametrisiert: In das nach Mausklick auf den F1-Pfeil erscheinende „Unconditional Flow Definition“-Fenster wird unter „Equation: =“ „p1“ eingetragen.

Auf der Seite „Parameters“ wird in das nach Mausklick auf das p1-Symbol erscheinende „Parameter Definition“-Fenster unter „Value:“ z.B. 100 als Ausgangswert des Parameters p1 eingesetzt.

3. Man blockt jetzt alle Flüsse vom oberen Teil des Modells in das Kompartiment M2 ab indem man (auf der Seite „Main“) in den jeweiligen „Unconditional Flow Definition“-Fenstern unter „Equation: =“ zu dem dort stehenden Ausdruck den Faktor null setzt.
4. Auf der Seite „Model Data“ sollte links die Spalte t und rechts die Spalte mit den zugehörigen beobachteten S-Myoglobin-Konzentrationen stehen. Nach Markieren schneiden wir mit „Edit / Cut“ die S-Myoglobin-Konzentrationen aus. (Hinweis: Mit „Edit / Paste“ können wir diese Werte nach Beendigung der Optimierung wieder einfügen.) Danach ersetzen wir alle beobachteten S-Myoglobin-Konzentrationen durch den Mittelwert der basalen S-Myoglobin-Konzentrationen.
5. Auf der Seite „Graph 1“ erscheinen jetzt nach Mausklick auf „Go“ Punkte, die streng parallel zur t-Achse liegen (ansonsten ist Korrektur unter „Model Data“ notwendig), und eine gekrümmte S-Myoglobin-Konzentrations-funktionskurve.
6. In dem nach Mausklick „Model / Optimize“ erscheinende „Optimization Configuration“-Fenster darf nur p1 markiert sein!

Sonstige Einstellungen: Simplex, Least Squares, Convergence Steps: 100.

Start der Optimierung mit “Calculate”. Die Optimierung kann mit „Escape“ beendet werden, wenn die Fehlerquadratsumme $\chi 2$ unter 10^{-20} gesunken ist.

Mit „Update“ übernimmt man den gefundenen optimierten Wert für p1

7. Auf der Seite „Graph 1“ sollte jetzt die S-Myoglobinfunktion eine makellose, auf den Hilfspunkten liegende Parallele zur t-Achse sein.

Ist das der Fall kann man auf der Seite „Model Data“ in der Spalte mit den S-Myoglobin-Konzentrationen die Hilfswerte - z.B. mit „paste“ - wieder durch die ursprünglichen Beobachtungswerte ersetzen.

8. Auf der Seite „Main“ trägt man in das „Unconditional Flow Definition“-Fenster F1 unter „Equation: =“ den unter 6. gefundenen, optimierten Zahlenwert ein und wandelt in den entsprechenden „Unconditional Flow Definition“-Fenster der M2-Zuflüsse den Faktor null zurück in eins.

9. Das Symbol p1 steht jetzt wieder anderweitig zur Verfügung und die Hauptoptimierung - wie unter 2.4.2.3.2. ab Punkt 2. beschrieben – kann erfolgen.

2.5.3.5. Im- und Export von Tabellenwerten - Punkt-Komma-Konversion

Die nur in der englischen Version vorliegenden Programme ModelMaker und TableCurve verlangen bei Zahleneingabe Dezimalpunkte. Die anderen verwendeten Programme hingegen arbeiten nur mit Dezimalkomma.

Daher kann z.B. die nach Modelloptimierung unter „Table 1“ im ModelMaker vorliegende t-/F13-Tabelle, die den zeitlichen Verlauf des Myoglobinflusses bei Okklusionseröffnung im F13-Zweig beschreiben soll, kopiert (markieren mit Maus oder Cursor-Tasten / „Edit“ / „Copy“) und problemlos direkt in TableCurve eingefügt („File“ / „Import Clipboard“) werden.

Zur Übernahme dieser Tabelle in MS-Excel, in das wissenschaftliche Graphikprogramm SigmaPlot oder in das Statistikprogramm SigmaStat müssen die Dezimalpunkte der Dezimalzahlen durch Kommata ersetzt werden.

Bei der Übernahme in ModelMaker (z.B. bei der Übernahme der beobachteten t-/S-Myoglobin-Wertepaare in die „Model Data“ als Grundlage der Optimize-Prozedur) müssen umgekehrt die Kommata durch Punkte ersetzt werden.

Die Punkt-Komma-Konversion erfolgt am einfachsten im Programm MS-Word:

Über „Inhalte einfügen“ / „Unformatierten Text“ wird die jeweilige Tabelle als Text übernommen. (Dabei ist bei manchen Word-Versionen zu beachten, daß die letzte Absatzmarke in der gleichen Zeile wie das letzte Wertepaar steht.)

Nun wird mittels „Bearbeiten“ / „Ersetzen“ / „Suche nach:“ und „Ersetzen durch:“ / „Alle ersetzen“ die Punkt-Komma- oder Komma-Punkt-Konversion durchgeführt.

Zuletzt wird der markierte Datensatz mit „Kopieren“ ins Clipboard übernommen und kann von dort mit „Einfügen“, „Paste“ oder „Import Clipboard“ in andere Programme eingefügt werden.

2.5.4. Integration von Lösungsfunktionen

Lösungsfunktionen – z.B. F13(t), der Fluß über den Okklusionseröffnungszweig - fallen unter ModelMaker nicht nur als Graphen sondern auch als Datensätze auf der Seit „Table 1“ in Tabelleform an.

Hinweis: Die Seite „Table 1“ kann analog zur Seite „Graph 1“ per Mausklick und Auswahl aus dem „Table Selection“-Fenster konfektioniert werden. Für Exportzwecke sollte die t-Spalte immer links und direkt daneben die interessierende Datenspalte stehen.

Die Integration ist sinnvoll, wenn die Funktion einen Myoglobin-Bolus, einen sogenannten Peak, darstellt.

Will man z.B. F13(t) integrieren, markiert man die t- und die F13-Spalte unter „Table 1“, kopiert mit „edit / copy“, geht in das Programm TableCurve und importiert direkt mit „File / Import Clipboard“. Lediglich die Tabellenköpfe müssen nun noch nachgetragen werden und der Datensatz steht in TableCurve zur Verfügung und wird grahphisch dargestellt.

TableCurve ist ein sehr schnelles und leistungsfähiges Approximationsprogramm.

Wir wählen jetzt das Peaksymbol (Über der graphischen Darstellung. Bei Mausberührung erscheint: „Curve-Fit Peak Functions“) aus. Bei Mausklick darauf erscheint ein Auswahlfenster. Wir wählen alle Funktionen („All“) und starten die Approximation mit „Fit“. Nach Beendigung der Approximation („Fitting“) wählen wir

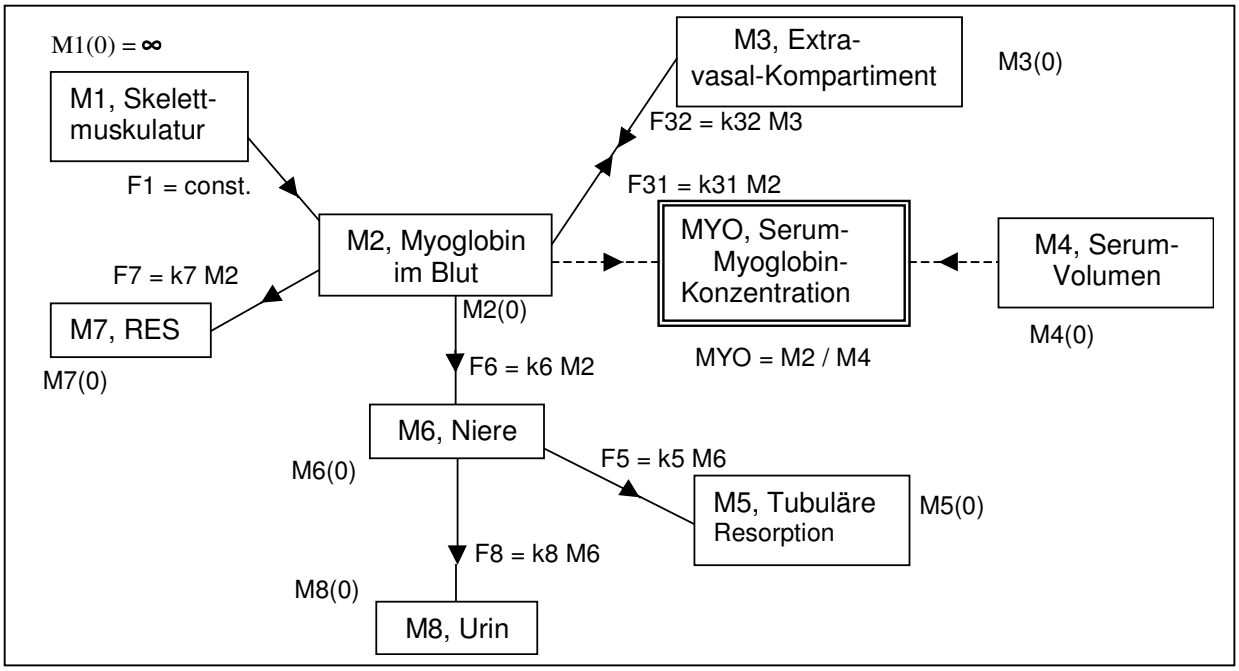
die Ansicht „Graph Start“ unter können nach Mausklick auf „numeric“ unter „Area Xmin-Xmax“ das Integral unserer Peakfunktion als Zahlenwert abschreiben.

3. BEFUNDE

3.1. Überblick

Das zu entwickelnde Computermodell wird im folgenden nicht fertig präsentiert sondern - wie im Titel der Arbeit gesagt - schrittweise von einem Basismodell ausgehend in immer komplexere Bereiche weiterentwickelt bzw. optimiert. Viele der einzusetzenden Parameter sind nicht bekannt, werden abgeschätzt und, wenn dies möglich ist, unter Zuhilfenahme der vorliegenden Datensätze optimiert.
Diese Vorgehensweise wurde wegen der besseren Lesbarkeit gewählt und bedingt, daß der sonst dem Befundabschnitt folgende Diskussionsteil teilweise bereits in der Ergebnispräsentation erscheint.

Abb 8: Verknüpfung der Komponenten des Modells 1



3.2. Physiologische Situation – Model 1

Die erste Stufe des zu entwickelnden Modells, Modell 1, soll die physiologische Situation mit einer konstanten Serum-Myoglobinkonzentration beschreiben.

Die Verknüpfungen der Modell-Komponenten bzw. Variablen sind in der Abb. 8 dargestellt.
Die einzelnen Kompartimente und Flüsse werden in der Tabellen 6 und 7 erläutert.

Siehe dazu auch die Tabellen 2 und 2a (Abschn. 1.3.3.).
Im nächsten Schritt müssen die Variablen festgelegt werden. Wir werden uns dabei zunächst weitgehend auf die Veränderungen der Myoglobinmenge im Blut, also im intravasalen Kompartiment M2 konzentrieren.

Deshalb sparen wir den Bereich unterhalb der glomerulären Filtration F6 zunächst aus und setzen hier beliebige Werte ein, die jedoch nicht zu einem Rückstau des Myoglobins und Beeinflussung des Kompartiments M2 führen.

Tabelle 6: Im Modell 1 verwendete Kompartimente.[10]

Kompartimente	***Erläuterungen***
M1	Myoglobin in der Skelettmuskulatur
M2	Myoglobin im Blut = intravasales Myoglobin
M3	Myoglobin im extravasalen Kompartiment gemäß [18] und [24]
M4	Volumen des Serums, das aus dem Gesamtblutvolumen durch Gerinnenlassen und Zentrifugation gewonnen werden könnte = (1 – Hämatokrit) · Blutvolumen
M5	Myoglobin, das tubulär resorbiert wurde
M6	Myoglobin, das glomerulär filtriert wurde
M7	Myoglobin das via RES eliminiert wurde
M8	Myoglobin im Urin
Myo	Myoglobin-Konzentration, die im Serum bestimmt wird = M2 / M4

Ob das Kompartiment M3 wirklich benötigt wird, ist hier allerdings unklar. Im Modell 1 und auch zur Beschreibung der Phänomene bei Rhabdomyolyse (Modell 1a) und Niereninsuffizienz (Modell 1b und 1c) hat dieses Kompartiment allenfalls einen geringen Einfluß (siehe auch Abb. 15). Im Gleichgewicht gilt, daß Zu- und Abfluß gleich sind: F31 = F32 (siehe Tabelle 7 und 9).

Tabelle 7: Im Modell 1 verwendete Flüsse.

Flüsse	***Erläuterungen***
F1	Zufluß von Myoglobin aus der Skelettmuskulatur (Physiologische Rhabdomyolyse). Dieser Zufluß soll im Grundmodell konstant sein.
F31	Myoglobinabfluß in das Extravasal-Kompartiment
F32	Myoglobinzufluß aus dem Extravasal-Kompartiment
F5	Tubuläre Resorption des Myoglobins
F6	Glomeruläre Filtration des Myoglobins
F7	RES-Elimination des Myoglobins
F8	Abfluß des Myoglobins in den Urin

[10] Hinweis: Neben dem Kompartiment MYO muß auch M4 bei Verwendung des Programms ModelMaker als VARIABLE eingesetzt werden, um es bei der Weiterentwicklung des Modells mit entsprechendend Rechenformeln verwenden zu können (Variables Serumvolumen).

Das Myoglobin wird zwischen den Kompartimenten durch Myoglobinflüsse ausgetauscht, die in der Tabelle 7 erläutert werden.

In der Tabelle 8 und werden die Myoglobinmengen (in µg, M4: in l) im jeweiligen Kompartiment zum Zeitpunkt t = 0, Mx(0) bzw. die Flüsse zwischen den Kompartimenten Fx (in µg/h) definiert und begründet, warum der jeweilige Wert eingesetzt wurde.

Tabelle 8: Definition der Kompartiment-Werte des Modells 1.

Kompartiment-Wert	***Begründung***
M1(0) = ∞ eingesetzt wird: M1(0) =10^7 µg	Das aus der Skelettmuskulatur austretende Myoglobin wird beim Gesunden immer wieder regeneriert. Der eingesetzte Wert (10 g) soll verhindern, das der postulierte konstante Zufluß von M1 nach M2 sich innerhalb der 36-stündigen Beobachtungszeit verringert.
M2(0) = 129,74 µg	Das Basismodell soll weiterentwickelt werden bis es den Spontanverlauf bei AMI Nr. 29 beschreiben kann. Der konstante Basiswert ist in diesem Verlauf 51,9 µg / l. Mit dem Volumen des Kompartiments M4 (2,5 l) muß daher der obige Wert eingesetzt werden.
M3(0) = 129,74 µg	Das Extravasal-Kompartiment M3 steht im Gleichgewicht mit dem Intravasal-Kompartiment M2. In der Basis-Situation soll dieses Gleichgewicht nicht gestört sein.
M4(0) = 2,5 l	Serumvolumen: Erwachsener Mann mit 70 Kg Körpergewicht und Hkt = 0,48. Siehe Text!
M5(0) = 0	Wir nehmen an, daß das resorbierte Myoglobin im Kompartiment sofort abgebaut wird und kein Rücktransport mehr stattfindet.
M6(0) = 0	Wir nehmen hier an, daß das Nephron zunächst (nach der glomerulären Filtration) noch Myoglobin enthält, das aber im weiteren Verlauf fortgespült und tubulär resorbiert wird. Ein Rücktransport nach M2 findet nicht statt. Dies entspricht der Situation in M5(0) und M7(0).
M7(0) = 0	Das resorbierte Myoglobin wird im RES-Kompartiment sofort abgebaut. Ein Rücktransport findet nicht statt.
M8(0) = 0,02 M2(0)	Dies entspricht den Beobachtungen KOSKELOS (17), der weniger als 3 % des injizierten Myoglobins wiederfand.

Unkritisch sind hier die Festlegungen für die Kompartimente M1 sowie M5 bis M7. M1 muß nur so hoch festgelegt werden, daß innerhalb des Zeitraums, in dem wir das Modell ablaufen lassen wollen, keine „Erschöpfung“ der Skelettmuskelmyoglobin-Vorräte und in der Folge ein Absinken der Myoglobin-Basal-Konzentration im Serum kommt.

M5 bis M7 können in dieser Phase der Modellentwicklung jeden Wert annehmen, da kein Rücktransport ins vorangehende Kompartiment stattfindet

Der Wert von M2 hängt im Modell 1, wenn der renale Abfluß F6 und die RES-Elimination F7 festgelegt sind, nur noch vom konstanten Zufluß F1 ab. Die Realisierung des Computermodells in ModelMaker erlaubt es, mit der integrierten Optimize-Prozedur (siehe Material und Methoden) zu jedem konstanten M2-Wert den zugehörigen Wert für F1 zu finden. (Voroptimierung, Abschn. 2.4.3.6.)

Dieser Wert kann dann für weiterführende Modelle verwendet werden.

Der Wert von M4(0) = 2,5 l ergibt sich aus der Literatur [28]: Mit nuklearmedizinischen Verfahren wurden folgende spezifische Erythrozytenvolumina (EV) gefunden: Frauen: EV = 0,025 l/kg Körpergewicht

Männer: EV = 0,030 l/kg Körpergewicht .

Das hier interessierende Gesamtblutvolumen (BV) errechnet sich daher nach:

$$BV = \frac{EV\ [l/kg] \cdot \text{Körpergewicht}\ [kg]}{0{,}9 \cdot \text{Hkt}\ [\text{als Wert zwischen 0 und 1}]} \qquad \textit{Ausdr. 7}$$

Für einen männlichen Patienten mit 70 kg Körpergewicht und einem Hkt = 0,48 folgt:

$$BV = \frac{0{,}030\ l/kg \cdot 70\ kg}{0{,}9 \cdot 0{,}48} = 4{,}86\ l \qquad \textit{Ausdr. 7a}$$

Daraus errechnet sich das Serumvolumen M4:

$$\mathbf{M4 =}\ BV \cdot (1-(Hkt)) = 4{,}86\ l \cdot 0{,}52 \approx \mathbf{2{,}5\ l} \qquad \textit{Ausdr. 7b}$$

Tabelle 9: Definition der Fluß-Werte des Modells 1.

Fluß-Wert	***Begründung***
F1 = 88,23 µg/h	Dieser Wert ergibt sich durch Iteration (Optimierung), wenn M2 = 129,7 µg eingesetzt wurde
F31 = 0,1 M2 µg/h	Frei festgelegt
F32 = 0,1 M3 µg/h	F32 = F31 (im Gleichgewicht)
F5 = 5 M6 µg/h	Frei festgelegt
F6 = 0,60 M² µg/h	Ergibt sich aus dem in Abb. 6 [20] dargestellten Abfall nach Lyse: k = 0,266 .. 0,664 h^{-1} / t½ = 2,61 .. 1,04 h. (siehe Text)
F7 = 0,08 M2 µg/h	Ergibt sich aus dem in [19] gefundenen Abfall der CK-MB-Konzentration: k = - 0,085 h^{-1} / t½ = 8,66 h. (siehe Text)
F8 = 0,02 M6 µg/h	Frei festgelegt (siehe allerdings letzte Zeile der Tabelle 8)

In der Gleichung **Fx = kx Mx** wird kx als Geschwindigkeitskonstante bezeichnet. Die Geschwindigkeitskonstante drückt aus, wie groß der Anteil ist, der pro Zeitein-

heit (hier h) aus dem Kompartiment abfließt.

Im Kapitel 1.3.4. wurde in den Ausdr. 1 und 2 gezeigt, daß, wenn der Abfluß aus dem See 1 gemäß

$$dMx/dt = Fx = kx\ Mx$$

erfolgt, der Inhalt dieses Sees/Kompartiments sich exponentiell gemäß

$$\mathbf{Mx(t) = Mx(0)\ e^{-kx\ t}} \qquad \textit{Ausdr. 8}$$

verändert.

Bei exponentiellem Abfall besteht zwischen der Geschwindigkeitskonstanten k und der Halbwertzeit t½ die folgende Beziehung:

$$\mathbf{t½ = ln(2) / k} \qquad \textit{Ausdr. 9}$$

Sie erlaubt die Abschätzung der Geschwindigkeitskonstante aus der beobachteten Halbwertzeit. Wir konnten in [19] und [20] zeigen, daß sowohl die CK-MB- als auch Myoglobin- Konzentration bei unkompliziertem AMI bereits kurz nach dem Gipfel in guter Näherung exponentiell abfallen. Dies ist am Beispiel des halblogarithmischen Diagramms für den Verlauf 44 in der Abb 9. für S-Myoglobin dargestellt. Wir erhalten hier t½ = 1,84 h $\Rightarrow$ k = 0,38 h^{-1}.

Für die CK-MB-Konzentrations-Abfall fanden wir so in [19] die maximale Geschwindigkeitskonstante k = 0,085 h^{-1} (t½ = 8,66 h[11]).

Für den Abfall der S-Myoglobin-Konzentration schätzten wir in [20], wie auch in der Abb. 6 angegeben wurde, eine maximale Geschwindigkeitskonstante k = 0,66 h^{-1} (t½ = 1,04 h) ab.

Wenn wir nun annehmen, daß CK-MB mit einem Molekulargewicht von ca. 86 kDalton [29] nur im RES elimiert wird [20] und die Mechanismen für die RES-Elimination von CK-MB und Myoglobin gleich sind, kann man die Geschwindigkeitskonstante der CK-MB-Elimination auch für die RES-Elimination des Myoglobins einsetzen: F7 = 0,08 M2.

Die beobachtete deutlich höhere maximale Geschwindigkeitskonstante der S-Myoglobin-Elimination beinhaltet sicher die schnelle renale Elimination aber auch den geringen Anteil RES-Elimination. Wir setzen daher für die renale Elimination ein: F6 = 0,60 M2.

[11] Für die CK-MB-Aktivität fanden wir k = 0,066 ($\Rightarrow$ t½ = 11,04 h). Dies ist - wie zu erwarten - ein Hinweis auf nicht-lineares Verhalten der Aktivität: Bei Verringerung der Konzentration steigt die Aktivität relativ zur Konzentration an, fällt also langsamer als die Konzentration ab.

Abb. 9: Beispiel für exponentiellen Abfall der Serum-Myoglobin-Konzentration nach dem Gipfelpunkt des Verlaufs und graphische Abschätzung der Halbwertzeit (t½).

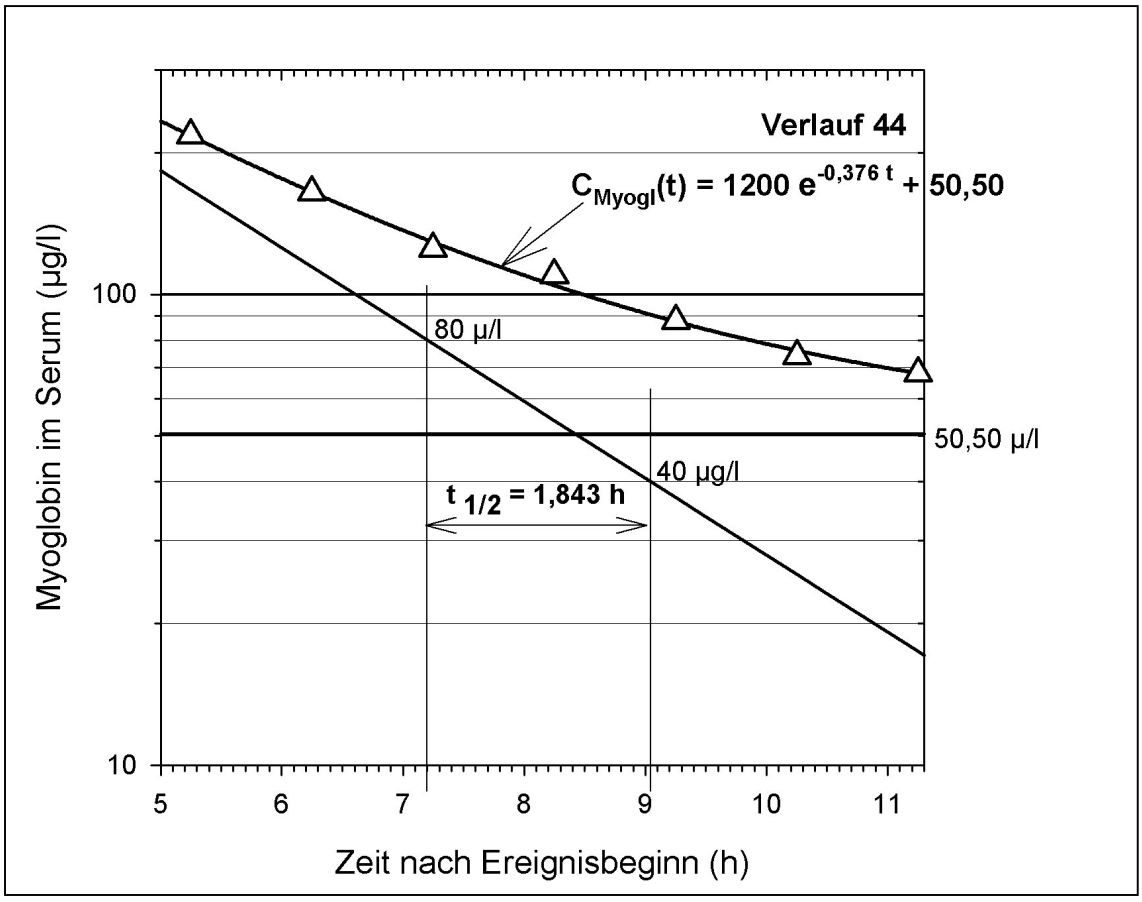
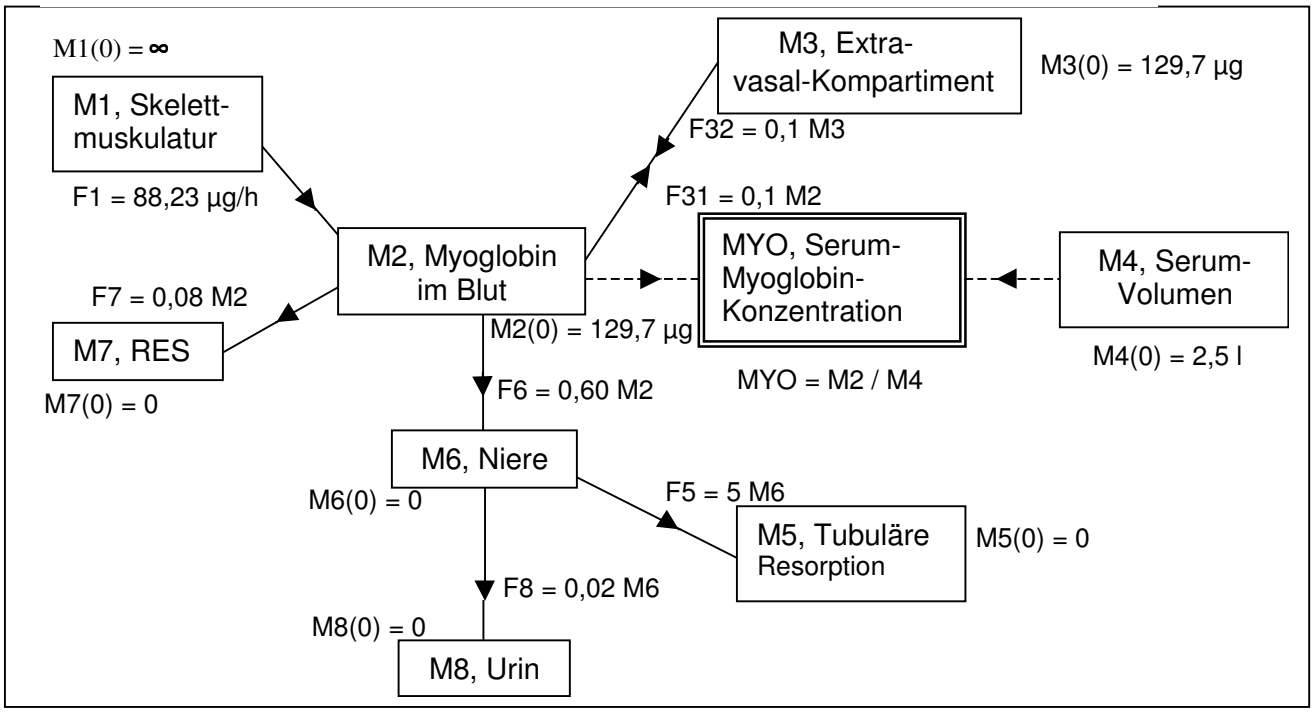


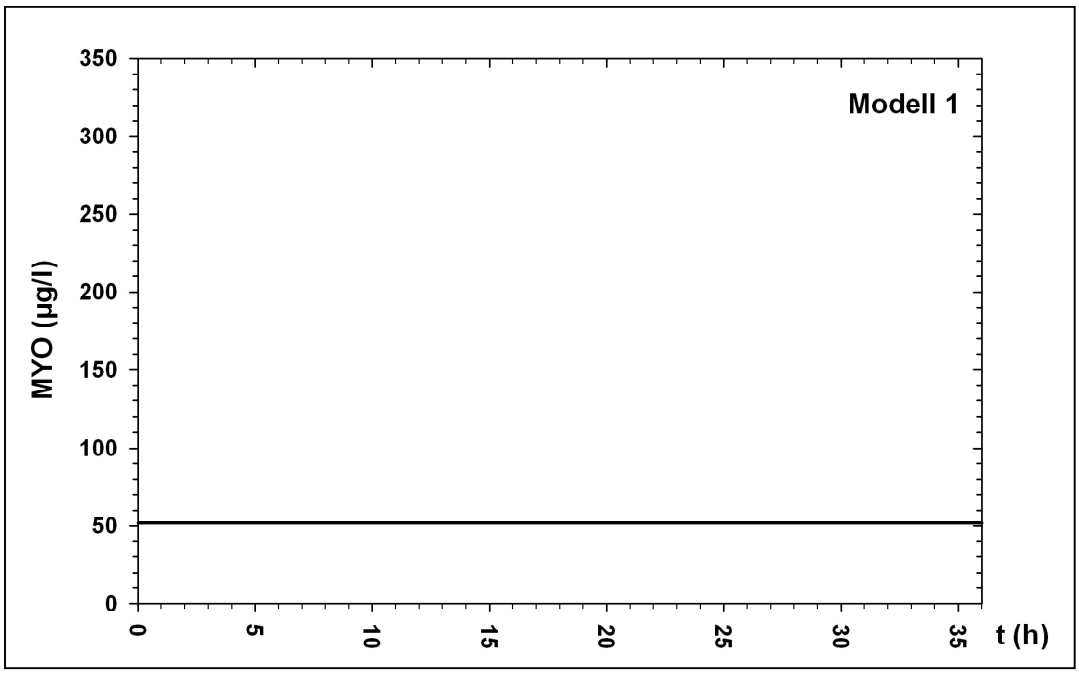
Abb. 10: Vollständiges Modell 1.



Alle Flüsse unterhalb F6 sind im Modell 1 unkritisch solange uns nur der Verlauf MYO(t) interessiert und können zunächst beliebig gesetzt werden.
Für weiterführende Modelle wollen wir für k31 und k32 gleiche Werte, die sich in der Größenordnung der RES-Elimination bewegen, annehmen.
Wenn sich das Gleichgewicht zum Intravasalraum durch eine wie auch immer geartete Membran eingestellt hat, bewegen sich in beide Richtungen gleiche Flüsse, was aber nicht bedeutet, daß auch gleiche Geschwindigkeitskonstanten vorliegen. Das könnte sich in dynamischen Situationen – ohne Gleichgewicht – auswirken.
Wir werden daher im Abschnitt 3.3.3. k31 und k32 variieren und im Abschnitt 3.7.3. versuchen, für den Verlauf Nr. 35 Abschätzungen für k31 ≠ k32 zu finden.

Damit ergibt sich das in Abb. 10 dargestellte vollständige Modell 1, das beim Ablauf den in Abb. 11 dargestellten Verlauf im Kompartiment MYO mit zeitlich konstanter S-Myoglobin-Konzentration (51,8995 µg/l) ergibt.

Abb. 11: Visualisierung der Basissituation im Modell 1 (siehe Abb. 10):
Zeitlich konstanter Verlauf der Serum-Myoglobin-Konzentration.



3.3. Rhabdomyolyse

Im folgenden wollen wir den Einfluß chronischer und kurzfristig anhaltender akuter Rhabdomyolyse auf unser Modell 1 beobachten.

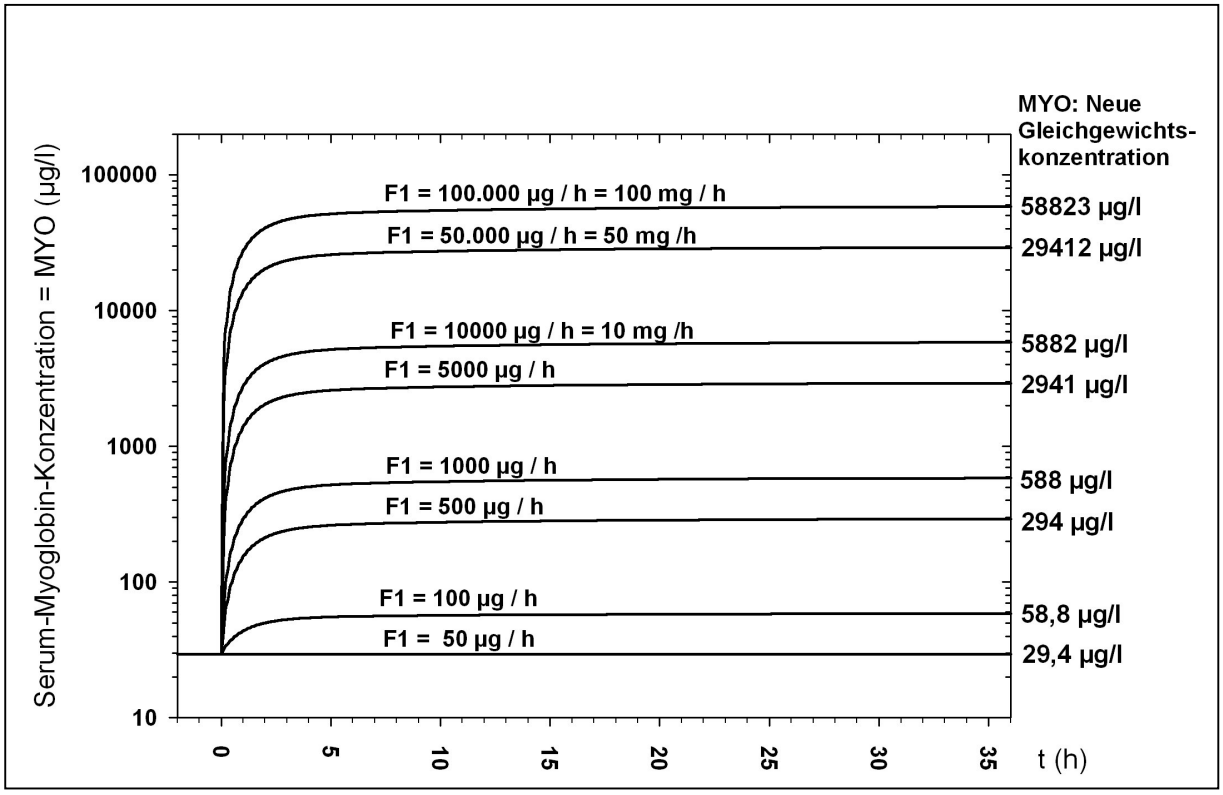
3.3.1. Chronische Rhabdomyolyse

Wir lassen jetzt in unserem Modell 1 (Abb. 10) mit den oben angegebenen Basiseinstellungen und F1 = 50,00 µg/h

M2 = M3 = 73,5295 µg ⇒ MYO = 29,4118 µg/l

zum Zeitpunkt t = 0 den Zufluß des Myoglobins aus der Skelettmuskulatur F1 sprunghaft, ohne Zeitverzögerung auf einen höheren Wert ansteigen, danach jedoch über den verbleibenden Beobachtungszeitraum konstant bleiben lassen.

Abb 12: Mit dem Modell 1 abgeschätzter Anstieg des S-Myoglobins (MYO) von Non-AMI-Patienten ohne Niereninsuffizienz (k6 = 0,6) nach bei t = 0 sprunghaft erhöhtem, danach aber konstantem Myoglobinzufluß (F1).



Im Programm ModelMaker wird F1 im Modell 1 entsprechend eingestellt, das Modell 1 gestartet und MYO(t) im weiteren zeitlichen Verlauf beobachtet bis es konstant geworden ist. Der Verlauf ist als Tabelle auf der Seite Table 1 einsehbar und kann kopiert werden.

In der Abb. 12 sind die Ergebnissfunktionen bei verschiedenen Sprunghöhen von F1 visualisiert:

Bei k6 = 0,6 h^{-1} stellt sich innerhalb 5 h ein neues Gleichgewicht mit einer neuen, zeitlich konstanten S-Myoglobin-Konzentration (MYO) ein.

Um auch in den Bereich der in der Klinik bei Intensivstations-Patienten bis deutlich über 10^5 µg/l beobachteten Serum-Myoglobin-Konzentrationen zu gelangen, wurde eine halblogarithmische Darstellung gewählt.
Man kann aus der Abb. 12 eine Proportionalität zwischen F1 und MYO herleiten:

F1 [µg/h] **= A· MYO** [µg/l] . *Ausdr. 10*

Mit A = 1,7000 l/h

Der Faktor A in dieser Beziehung kann in unserem Modell 1 nur von den jeweils eingestellten Geschwindigkeitskonstanten der RES- und renalen Elimination F6 und F7 abhängen:
Wir wiederholten daher die in Abb. 12 demonstrierten Läufe des Modells 1 mit verschiedenen Werten für k6. Die Ergebnisse sind etwas gekürzt in der Tabelle 10 dargestellt. Die Spalte 5 enthält Ergebnisse aus der Abb. 12.

Auswertung der Tabelle 10 zeigt, daß zwischen dem Faktor A des Ausdr. 10 und k6 eine lineare Beziehung besteht:

$$A = 2{,}49994\ l \cdot k6\ [h^{-1}] + 0{,}2002\ l/h \qquad \textit{Ausdr. 11}$$

Wenn man Ausdr. 11 in Ausdr. 10 einsetzt, erhält man den verfeinerten Ausdruck:

F1 [µg/h] **= (2,5** l · **k6** [h^{-1}] **+ 0,2002** l/h**) · MYO** [µg/l] . *Ausdr. 12*

Tabelle 10: Variation von F1 und k6 im Modell 1und das sich jeweils im Kompartiment MYO einstellende Gleichgewicht sowie der sich jeweils ergebende Faktor A des Ausdr. 10.

***F1** (µg/h)*	***k6 = 0***	***k6 = 0,1 h^{-1}***	***k6 = 0,3 h^{-1}***	***k6 = 0,6 h^{-1}***	***k6 = 0,9 h^{-1}***
⇒ ***MYO = S-Myoglobin-Konzentration** (µg/l)*					
50	249,731	111,111	52,631	29,4082	20,41
1000	4994,21	2222,22	1052,6	588,23	408,16
10000	49942,1	22222,2	10526,3	5882,3	4081,6
100000	499421	222222	105623	58823	40816,3
FaktorA *(l/h)*:	**0,2002**	**0,4500**	**0,9500**	**1,7000**	**2,4500**

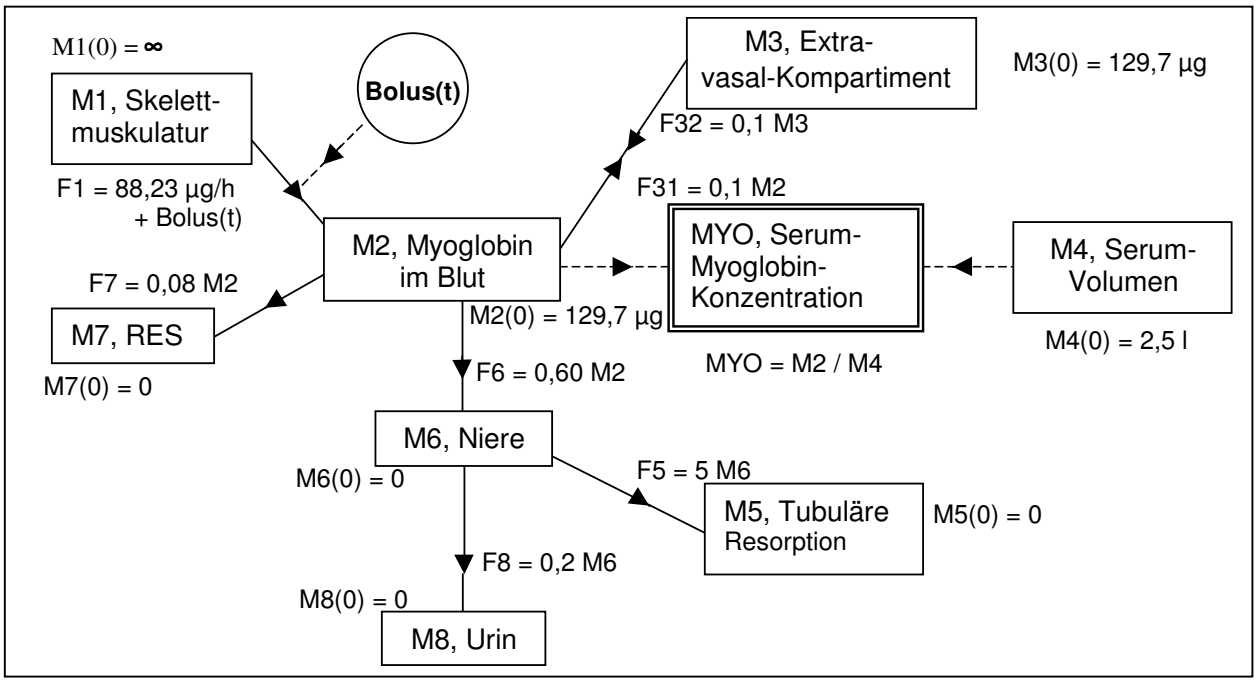
Ausdr. 10 und 12 erlauben eine Abschätzung konstanter Rhabdomyolyse (F1) aus der beobachteten S-Myoglobin-Konzentration (MYO).

Dabei kann der Ausdr. 10 nur bei suffizienter Nierenfunktion, der Ausdr. 12 mit k6 = 0 nur bei chronischer Niereninsuffizienz mit S-Kreatinwerten über 5,0 mg/dl ver-

wendet werden.

Ein Zusammenhang zwischen k6 und S-Kreatininkonzentration bei chronischer Niereninsuffizienz, der den Ausdr. 12 praktikabler gestaltet, wird in Abschnitt 3.4.1. hergeleitet.

Abb. 13: Modell 1a.



3.3.2. Akute Rhabdomyolyse

Wir wollen nun in einem Modell-Experiment einen Bolus Myoglobin von M1 via F1 nach M2 gelangen lassen und beobachten, welcher zeitliche Verlauf der S-Myoglobin-Konzentration daraus resultiert.

Dazu verändern wir das Modell 1 mit den in Tabelle 3 visualisierten Möglichkeiten, den Fluß Fx mit einer Funktion der Zeit zu verändern. Wir addieren zum aus Modell 1 bekanntem konstantem Fluß F1 = 88,22915 µg/h die Funktion Bolus(t) und erhalten so das in der Abb. 13 dargestellte Modell 1a.

Der Myoglobin-Bolus Bolus(t) wird dabei – willkürlich - als LogNorm(t) definiert:

$$\text{Bolus}(t) = A \cdot \exp[-0{,}5 \left(\ln(t/B)/C \right)^2] \qquad \textit{Ausdr. 13}$$

Mit *A = 1182,489 µg/h* *= Amplitude der Funktion*

B = 3,4667 h *= zeitliche Lage des Maximums*

C = 0,13592 *verknüpft mit der Breite des Peaks*

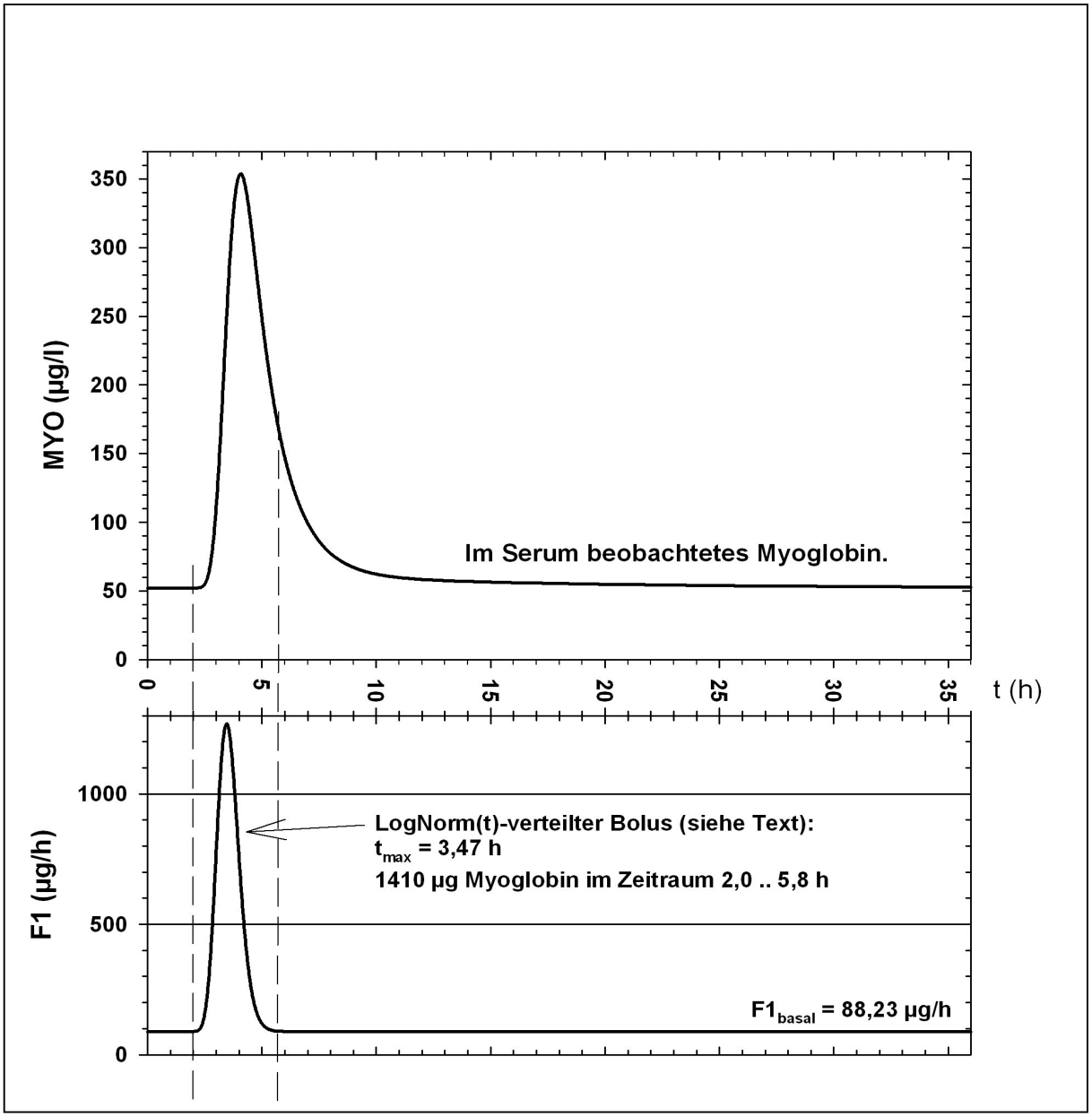
Das Integral dieser Funktion ist die im Bolus – zusätzlich zur Basismenge – transportierte Myoglobinmenge.

Diese Menge errechnet sich bei LogNorm(t)-Funktionen wie folgt:

$$\text{Myoglobinmenge im Bolus} = A \cdot B \cdot C \cdot \sqrt{2\pi \cdot \exp(C^2)} \quad \textit{(= 1410 µg)} \qquad \textit{Ausdr. 14}$$

In der Abb. 14 ist sowohl F1 als auch der gemäß Modell 1a daraus resultierende Serum-Myoglobin-Konzentrations-Verlauf (MYO(t)) bei einem Non-AMI-Patienten mit suffizienter Nierenfunktion dargestellt.

Abb. 14: Anstieg des Serum-Myoglobins im Serum eines Non-AMI-Patienten ohne Niereninsuffizienz gemäß Modell 1a bei Zufluß eines zusätzlichen Bolus von 1,41 mg Myoglobin (Ausdr. 13 u. 14)).

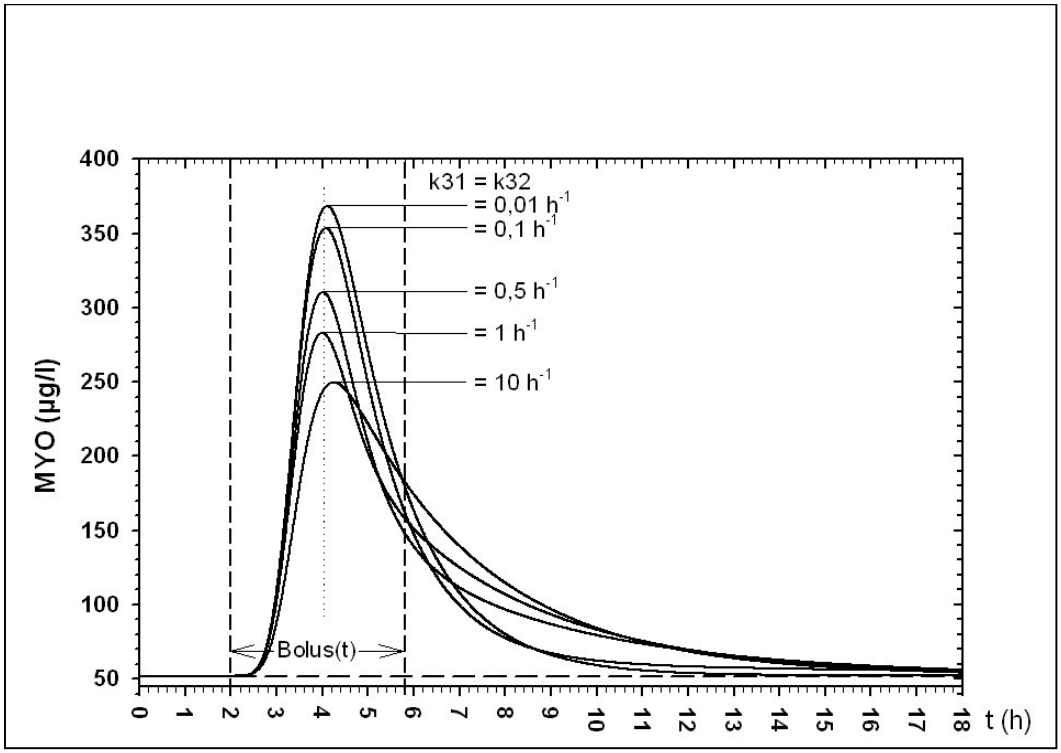


3.3.3. Einfluß des Extravasal-Kompartiments

In einem Zusatz-„Experiment“ veränderten wir im Modell 1a die Flüsse F31 und F32, die Myoglobin ins Extravasal-Kompartiment M3 leiten, schrittweise unter Beibehaltung der Beziehung k31 = k32. Nach jeder Änderung ließen wir jeweils den bereits im Abschnitt 3.3.2. definierten Myoglobin-Bolus via F1 nach M2 fließen.

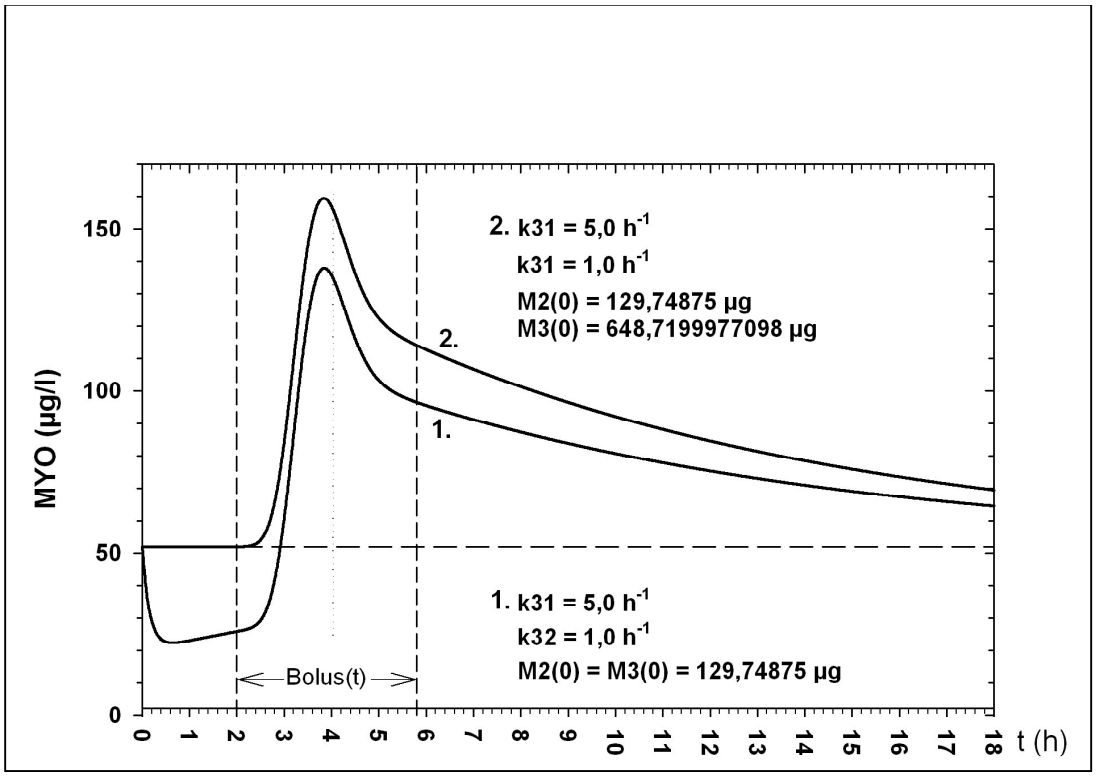
Die Ergebnisse sind in der Abb. 15, die dem oberen Teil der Abb. 14 entspricht, dargestellt.
Der Verlauf bei k31 = k32 = 0, d.h. Wegfall des Kompartiments M3, ist praktisch identisch mit dem Verlauf, der aus k31 = k32 = 0,01 h^{-1} resultiert. Größere Änderungen werden erst oberhalb k31 = k32 = 0,1 h^{-1} beobachtet und bedingen neben einer Absenkung des Gipfels eine Verbreiterung des Peaks, der im Wesentlichen durch verzögerten Abfall zustande kommt.

Abb. 15:. Variation der Geschwindigkeitskonstanten k31 = k32 im Modell 1a und der daraus resultierende zeitliche Verlauf des S-Myoglobins.



Deutlichere Verzerrungen resultieren aus Ungleichheiten zwischen k31 und k32: Aus der Vorgabe F31 = 5 · M2 und F32 = 1 · M3 mit der Annahme M2(0) = M3(0) resultiert ein schneller Abfluß aus M2 bereits **vor** dem Bolus, was zu einer unplausiblen Absenkung der S-Myoglobin-Konzentration führt.
Man sieht bei den hier relativ groß angenommenen Geschwindigkeitskonstanten k31 und k32 einen deutlich zweiphasigen Abfall (siehe 1. Verlauf in Abb. 16).

Abb. 16: Verlauf des Myoglobins analog zu Abb. 15 bei Ungleichheit von k31 und k32.



Verläufe, die keine unplausible Absenkung vor dem Bolus-Peak aufweisen, sind unter der Bedingung k31 ≠ k32 nur möglich, wenn M2(0) und M3(0) vor dem Ereignis in einem neuen Gleichgewicht (d.h. F31 = F32) stehen und ungleich sind:
Mit der Optimize-Prozedur des Programms ModelMaker gelingt es sehr schnell, analog zum Vorgehen im Kapitel 3.2., den optimierten M3(0)-Wert zu finden, der bei den jetzt vorgegebenen ungleichen Werten für k31 und k32 mit dem ebenfalls vorgegebenen M2(0)-Wert im Gleichgewicht steht, also die Parallele zur t-Achse wie in Abb. 11 gezeigt, liefert.
In dem mit dem neuen M3(0)-Wert modifizierten Modell 1a läßt man die Bolus-Funktion einwirken. Der optimierte M3(0)-Wert (der nicht genau 5 · M2(0) beträgt)

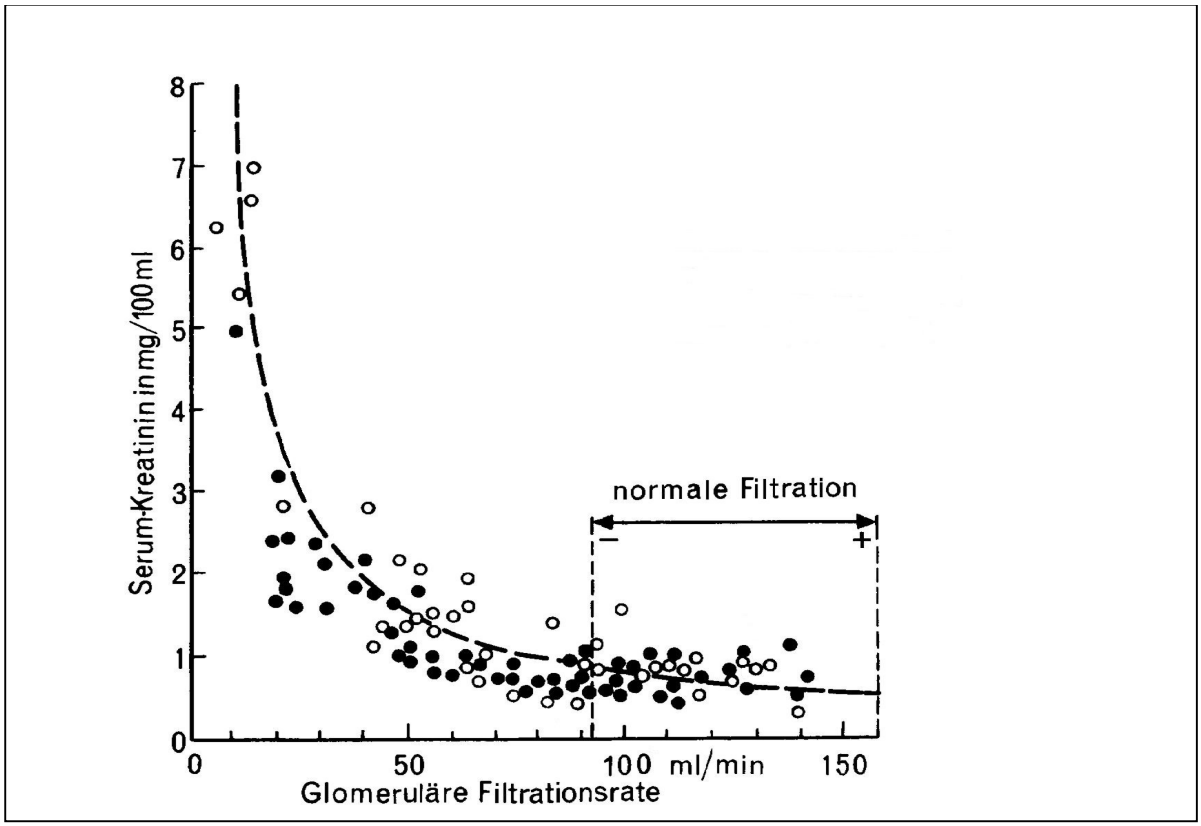
ist in der Abb. 16 angegeben und der resultierende, plausible 2. S-Myoglobin-Konzentrationsverlauf (ohne Absenkung vor dem Bolus-Peak) dargestellt.
F31 und F32 wurden hier zu Demonstrationszwecken sehr groß gewählt.

Wir möchten jedoch unsere These, daß die Geschwindigkeitskonstanten des Zu- und Abflusses zwischen intravasalem (M2) und extravasalem (M3) Kompartiment gleich sind und sich in der Größenordnung der RES-Elimination liegen, bis auf weiteres aufrecht erhalten. Der Einfluß des Extravasalen Kompartiments ist dann minimal und wir können die Werte für M2(0) und M3(0) gleichsetzen.

3.4. Niereninsuffizienz

Im folgenden wollen wir den Einfluß von Niereninsuffizienz im Modell 1 untersuchen.
Dazu werden wir für unser Modell die Geschwindigkeitskonstante der renalen Myoglobin-Elimination k6 jeweils mit einem $Faktor_{GFR}$ zwischen 0 und 1, der die Einschränkung der glomerulären Filtration beschreibt, multiplizieren.

Abb. 17: Beziehung zwischen GFR und S-Kreatinin,
Kopie aus der Literatur [30][31].



Der $Faktor_{GFR}$ = 1 repräsentiert dann 100 % der normalen glomerulären Filtrationsrate (GFR), $Faktor_{GFR}$ = 0 entsprechend 0 %.

3.4.1. Abschätzung einer Beziehung zwischen Serum-Kreatinin und glomerulärer Filtrationsrate (GFR) bei chronischer Niereninsuffizienz

Aus den Literaturangaben [30] [31] bzw. der dort entnommenen Abb. 17 erhält man leicht eine Abschätzung zwischen dem S-Kreatinin und der GFR bei **chronischer** Niereninsuffizienz:

$$\text{S-Kreatinin [mg/dl]} = (A / \text{GFR [ml/min]}) + B \qquad \textit{Ausdr. 15}$$

Mit A = 75,66 (mg/dl)/(ml/min) B = 0,0112 mg/dl

Tabelle 11: Beziehung gemäß Ausdr. 15 u. 16 zwischen GFR, S-Kreatin, $Faktor_{GFR}$.

GFR *(ml/min)*	***S-Kreatinin*** *(mg/dl)*	***Faktor$_{GFR}$***
125,5	0,61	1
62,75	1,22	0,5
31,38	2,42	0,25
15,69	4,83	0,125
7,84	9,66	0,063
3,92	19,31	0,031
1,96	38,61	0,016
0	?	0

3.4.2. $Faktor_{GFR}$

Die Abb. 17 bzw. die entsprechende Lit. [31] gibt einen Referenzbereich für die normale GFR zwischen 93 ml/min und 158 ml/min an. Daraus folgt ein Mittelwert für die normale Filtration von 125,5 ml/min.

Diesen Wert wollen wir in den weiteren Untersuchungen als 100-%-Wert der GFR betrachten.

Damit können wir den oben beschriebenen $Faktor_{GFR}$, den wir im nachfolgenden Abschnitt 3.4.3. vor die Geschwindigkeitskonstante der renalen Elimination des Myoglobins k6 setzen wollen, um die Einschränkung der GFR zu beschreiben, ableiten:

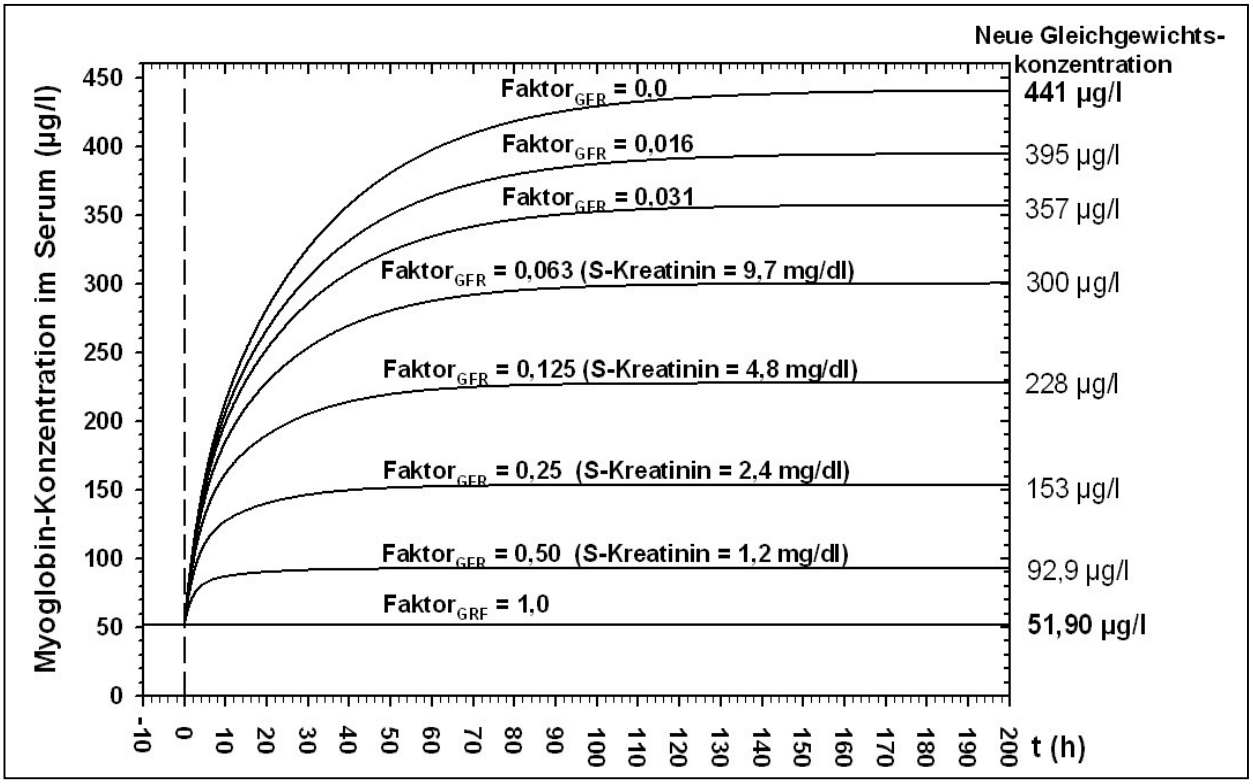
$$Faktor_{\mathbf{GFR}} = \text{GFR [ml/min]} / 125{,}5 \qquad \textit{Ausdr. 16}$$

Mit den Ausdr. 15 und 16 können wir jetzt die Tabelle 11, in der GFR, S-Kreatinin und $Faktor_{GFR}$ dargestellt sind, entwickeln und im nächsten Abschnitt nutzen.

3.4.3. Chronische Niereninsuffizienz

Analog zum Modell-Experiment im Abschnitt 3.3.1., mit dem wir den Einfluß der chronischen Rhabdomyolyse auf unser Modell untersuchten, lassen wir jetzt in unserem Modell 1 (siehe Abb. 10) mit den dort angegebenen Basiseinstellungen (siehe Abb. 10) zum Zeitpunkt t = 0 die renale Elimination F6 sprunghaft, ohne Zeitverzögerung auf einen kleineren, danach jedoch über den verbleibenden Beobachtungszeitraum konstant bleibenden Wert abfallen.

Abb. 18: Anstieg des Serum-Myoglobins (MYO) bei Non-AMI-Patienten im Modell 1 nach Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) bei t = 0 und zeitlicher Konstanz der jeweiligen Einschränkung. F1 = 88,23 µg/h



Dabei sehen wir

1. die Dynamik, mit der sich der resultierende Rückstau auf MYO(t) auswirkt,
2. den Wert, den MYO(t) bei der entsprechenden chronischen Niereninsuffizienz in unserem Modell 1 annimmt.

Zur Modellierung der Niereninsuffizienzen multiplizieren wir die Geschwindigkeits-

konstante der renalen Elimination k6 mit dem jeweils entsprechenden $Faktor_{GFR}$ der Tabelle 11.

Praktisch setzt man dieses im Programm ModelMaker um, indem man im Modell 1 [k6 · $Faktor_{GFR}$] vorgibt, das Modell 1 über 200 h ablaufen läßt und MYO(t) beobachtet bis es konstant geworden ist.

Die Ergebnisse sind in der Abb. 18 dargestellt.
Diese zeigt, daß in unserem Modell 1 bei physiologischem Myoglobin-Zufluß (Was das ist, werden wir versuchen im nächsten Abschnitt zu klären!) selbst bei Totalausfall der renalen Elimination die Serum-Myoglobin-Konzentration (MYO) nicht ins Unendliche ansteigt, weil die Elimination vom RES übernommen wird.

Die Einstellung des neuen Gleichgewichts nimmt jetzt aber deutlich längere Zeit in Anspruch als bei der plötzlichen Änderung des Myoglobinflusses via F1 und intakter RES- und renaler Elimination.

Außerdem wird die Einstellungs-Zeit, die Zeit bis die S-Myoglobinkonzentratiuon wieder parallel zur Zeit-Achse verläuft, mit zunehmender Einschränkung der GFR länger:
Bei der Einschränkung der Relativen GFR auf 50 % ($Faktor_{GFR}$ = 0,5) ist nach 68 h die erste Nachkommastelle „stabil“, bei der Einschränkung auf 3,1 % ($Faktor_{GFR}$ = 0,031) sieht man dies erst nach 168 h.

3.4.4. Abschätzung der physiologischen Rhabdomyolyserate F1 aus Beobachtungen an chronisch niereninsuffizienten Patienten ohne Muskelschaden und an Blutspendern

Weil mit unserer ursprünglichen Meßmethoden Myoglobin-Werte unterhalb 50 µg/l nicht bestimmt werden konnten, boten nur die erhöhten Meßwerte bei niereninsuffizienten Patienten Gelegenheit, die Physiologische Rhabdomyolyserate F1 abzuschätzen.

Im **ersten Ansatz** entwickeln wir daher den Ausdr. 12 (Abschnitt 3.3.1), der die

theoretische Beziehung zwischen konstanter physiologischer Rhabdomyolyse F1, Geschwindigkeitskonstante der renalen Elimination k6 und die sich damit jeweils im Gleichgewicht einstellende S-Myoglobin-Konzentration (MYO) beschreibt weiter, indem wir die Ausdr. 15 und 16 (Abschnitte 3.4.1. und 3.4.2.), die eine Beziehung zwischen S-Kreatinin, GFR und $Faktor_{GFR}$ herstellen, übernehmen.

Der die Einschränkung der GFR beschreibende $\mathbf{Faktor_{GFR}}$ wird in den Ausdr. 12 eingesetzt:

$$F1 = (2{,}5 \cdot k6 + 0{,}2002) \cdot MYO \qquad \textit{(Ausdr. 12)}$$

$$F1 = (2{,}5 \cdot k6 \cdot \mathbf{Faktor_{GFR}} + 0{,}2002) \cdot MYO \qquad \textit{(Ausdr. 12a)}$$

$Faktor_{GFR}$ (Ausdr. 16) kann mit Ausdr. 15 neu beschrieben werden:

$$\mathbf{Faktor_{GFR}} = GFR / 125{,}5 = \frac{A}{(S\text{-Kreatinin} - B)\ 125{,}5} \qquad \textit{(Ausdr. 16b)}$$

Mit A = 75,7 (mg/dl)/(ml/min) und B = 0,011 mg/dl wird aus Ausdr. 12a

$$F1\ [\mu g/h] = \left(\frac{1{,}51 \cdot k6\ [h^{-1}]}{S\text{-Kreatinin}\ [mg/dl] - 0{,}011} + 0{,}2002 \right) \cdot MYO\ [\mu g/l] \qquad \textit{(Ausdr. 17)}$$

Tabelle 12: Verteilung der in einer Gruppe von 201 chronisch niereninsuffizienten Patienten ohne Muskelschaden (siehe Anhang 7.2) mit dem aus Modell 1 abgeleiteten Ausdr. 17 und dem jeweiligen S-Kreatinin abgeschätzten **physiologischen Rhabdomyolserate F1** bei verschiedenen Werten der Geschwindigkeitskonstanten der renalen Elimination k6.

	k6 = 0,4 h^{-1} $\Rightarrow$ ***F1*** *(µg/h) =*	*k6 = 0,6 h^{-1}* $\Rightarrow$ ***F1*** *(µg/h) =*	*k6 = 0,8 h^{-1}* $\Rightarrow$ ***F1*** *(µg/h) =*
5-Perzentile:	17	23	27
Median:	**41**	**51**	**61**
95-Perzentile:	72	90	109

Der so gewonnene Ausdr. 17 wird auf die im Anhang 7.2. aufgelisteten Datensätze von 201 chronisch-niereninsuffizienten Patienten ohne Muskelschaden (CK < 70 U/l) angewandt, jeweils ein Wert für die Rhabdomyolyse F1 abgeschätzt und die Verteilung dieser theoretischen Werte analysiert.

Die so erhaltenen F1-Ergebnisse sind nicht normalverteilt. Die deskriptive nonparametrische Statistik dieser Ergebnisse ist für verschiedene k6 in der Tabelle 12 aufgelistet.

Durch Umstellung des aus dem Modell 1 abgeleiteten Ausdr. 17 erhält man folgende Beziehung für die S-Myoglobin-Konzentration:

$$\text{MYO [µg/l]} = \frac{\text{F1 [µg/h]}}{\left(\frac{1{,}51 \cdot \text{k6 [h}^{-1}\text{]}}{\text{S-Kreatinin [mg/dl] - 0,011}} + 0{,}2002 \right)} \qquad \textit{(Ausdr. 17a)}$$

Ausdr. 17a erlaubt Vorhersagen des Modells 1 für die sich einstellende S-Myoglobin-Konzentration bei verschiedenen S-Kreatininkonzentrations- und F1-Werten.

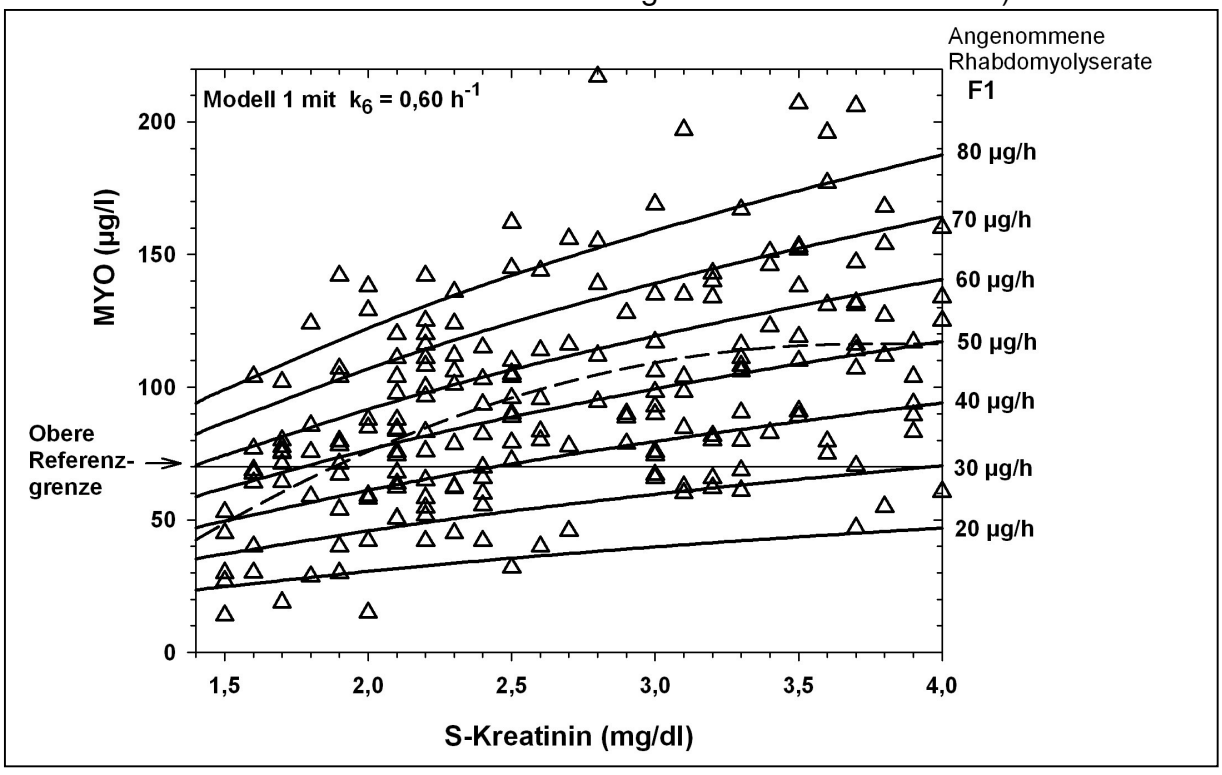
Insbesondere gilt für unendlich große S-Kreatinin-Konzentrationen (Faktor$_{GFR}$ = 0):

$$\lim_{\text{S-Kreatinin} \to \infty} \text{MYO} = \frac{\text{F1}}{0{,}2002} \qquad \textit{(Ausdr. 17b)}$$

Siehe dazu Abb. 18!

Der Divisor des Ausdr. 17b steht in Beziehung zur RES-Elimination, was wir aber zunächst nicht weiter untersuchen wollen.

Abb. 19: Theoretische Beziehung zwischen S-Kreatinin- und S-Myoglobin-Konzentration. Abgeschätzt aus Modell 1 (Ausdr. 17a, durchgezogene Kurven) bei als zeitlich konstant angenommener Niereninsuffizienz sowie Bobachtungen an chronisch niereninsuffizienten Patienten ohne Muskelschaden (aus Abb. 1: gestrichelte Kurve = Median der als Dreiecke dargestellten Patientenwerte)



In der Abb. 19 haben wir die durch den Ausdr. 17a bei verschiedenen Werten von F1 und mit k6 = 0,6 h^{-1} sich ergebenden Funktionen MYO(S-Kreatinin) als Graphen in das Feld der S-Myoglobin-Konzentrationen chronisch Niereninsuffizienter (siehe Anhang 8.2.) eingetragen.
Abb. 19 zeigt:
Das Gitter der über den Ausdr. 17a bzw. mit dem Modell 1 erhaltenen theoretischen, aus der S-Kreatininkonzentration abgeschätzten S-Myoglobin-Konzentrationen ist bei k6 = 0,6 h^{-1} (Geschwindigkeitskonstante der renalen Elimination) kongruent zum Feld der beobachteten Werte.

Beim **zweiten Ansatz** wurde bei 40 Blutspendern ohne Muskelschaden (und natürlich auch ohne Einschränkung der GFR, siehe Daten in Anhang 8.3.) die S-Myoglobin-Konzentration mit der aktuell in der Routine verwendeten Methoden vermessen.
Mit dieser Methode liegt die Untergrenze der S-Myoglobin-Konzentrations-Bestimmungen bei 10 µg/l. Außerdem ist sie über Quasistandardisierung (siehe Abschnitt 1.2.3.) an die Methode gekoppelt, die wir seinerzeit bei der S-Myoglobin-Konzentrations-Bestimmung der chronisch niereninsuffizienten Patienten verwendeten.

Tabelle 13: Verteilung der S-Myoglobin-Konzentrationen in einer Gruppe von 40 Blutspendern ohne Muskelschaden (siehe Anhang 7.3) und Verteilung der daraus für verschiedene Werte der Geschwindigkeitskonstante der renalen Elimination k6 mit dem Ausdr. 12 abgeschätzten physiologischen Rhabdomyolyse F1.

		k6 = 0,4 h^{-1}	*k6 = 0,6 h^{-1}*	*k6 = 0,8 h^{-1}*	*k6 = 1,0 h^{-1}*
	S-Myoglobin-konzentration *(µg/l)*	*⇒ **F1** (µg/h)*	*⇒ **F1** (µg/h)*	*⇒ **F1** (µg/h)*	*⇒ **F1** (µg/h)*
Xquer - 2S:	20	24	34	45	55
Xquer:	**31**	**37**	**53**	**68**	**84**
Xquer +2S:	42	50	71	92	113

Mit dem aus dem Modell 1 hergeleiteten Ausdr. 12 (Abschn. 3.3.1.), der gemäß dem Modell 1 einen Zusammenhang zwischen der physiologischen Rhabdomyolyse F1 und der S-Myoglobin-Konzentration beschreibt, wird die zugehörige phy-

siologische Rhabdomyolyse F1 abgeschätzt:
Die Verteilung der S-Myoglobin-Konzentrations-Bestimmungen und die daraus abgeschätzten Rhabdomyolyseraten bei verschiedenen Werten der Geschwindigkeitskonstante der renalen Elimination k6 sind in der Tabelle 13 dargestellt.
Wir erhalten aus dieser Untersuchung Abschätzungen für F1, die gut mit den Abschätzungen für F1 aus der Untersuchung an chronisch Niereninsuffizienten (Tabelle 12) übereinstimmen.

Allerdings ist hier noch zu bedenken, daß wir im Modell 1 mit einem konstanten Serum-Volumen M4 = 2,5 l arbeiten. Andere, individuelle und z.B. größere Volumina bewirken, daß der Myoglobingehalt im Kompartiment M2 bei gleicher S-Myoglobin-Konzentration größer und damit auch der Zufluß F1 entsprechend größer sein muß.
Im späteren Abschnitt 3.10.1. schlagen wir ein individuelles Standard-Serumvolumen, den Ausdr. 40, vor. Mit den für Blutspender geltenden Bedingungen[12] ergeben sich damit individuelle Serumvolumina zwischen 1,7 l (m, 51 kg Körpergewicht, Hkt = 0,50) und über 4,3 l (m, 90 kg Körpergewicht, Hkt = 0,41).

Das hier angenommene starre Serumvolumen liegt gut in diesem Bereich.
Daher dürfen als weitere These annehmen, daß F1 = 50 µg/h ein realistischer Wert der physiologischen Rhabdomyolyse ist, der jedoch individuell - entsprechend den Angaben der Spalten 2 bis 4 der Tabelle 12 bzw. Spalte 3 bis 6 der Tabelle 13 - auch zwischen F1 = 17 µg/l und F1 = 109 µg/h liegen kann.

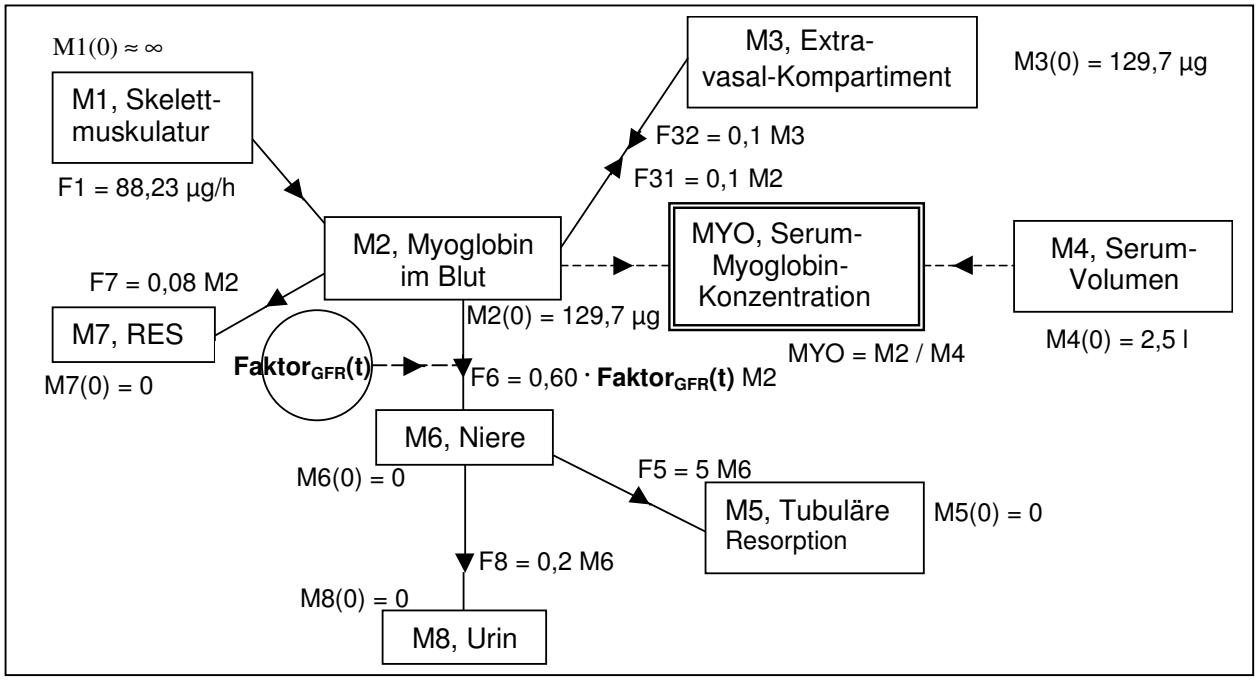
3.4.5. Akute Niereninsuffizienz

Im folgenden wollen wir im Modell 1 - analog zum Myoglobin-Bolus-Experiment (Abschn. 3.3.2) – vorübergehend eine Niereninsuffizienz im Sinne einer zeitlich begrenzten, drastischen Reduktion der GFR erzeugen.
Wir modifizieren dazu das Modell 1 zum Modell 1b indem wir die Funktion Faktor$_{\mathbf{GFR}}$(t) einführen. Faktor$_{\mathbf{GFR}}$(t) ist der in Ausdr. 16a definierte Faktor der Relativen GFR, der sich hier zeitlich ändert.

[12] Spendebedingungen: Körpergewicht ≥ 50 kg. Männliche Spender: Hb ≥ 13,5 g/dl ⇒ Hkt ≥ 0,41, weibliche Spender; Hb ≥ 12,5 g/dl ⇒ Hkt ≥ 0,38.

Wir definierten die Funktion hier als Tabelle wie im Abschnitt 2.4.2.1. unter Punkt 1 beschrieben. Die Werte für Faktor$_{GFR}$(t) wurden dabei so eingetragen, daß die im unteren Teil der Abb. 21 dargestellten Trapezoide entstanden.

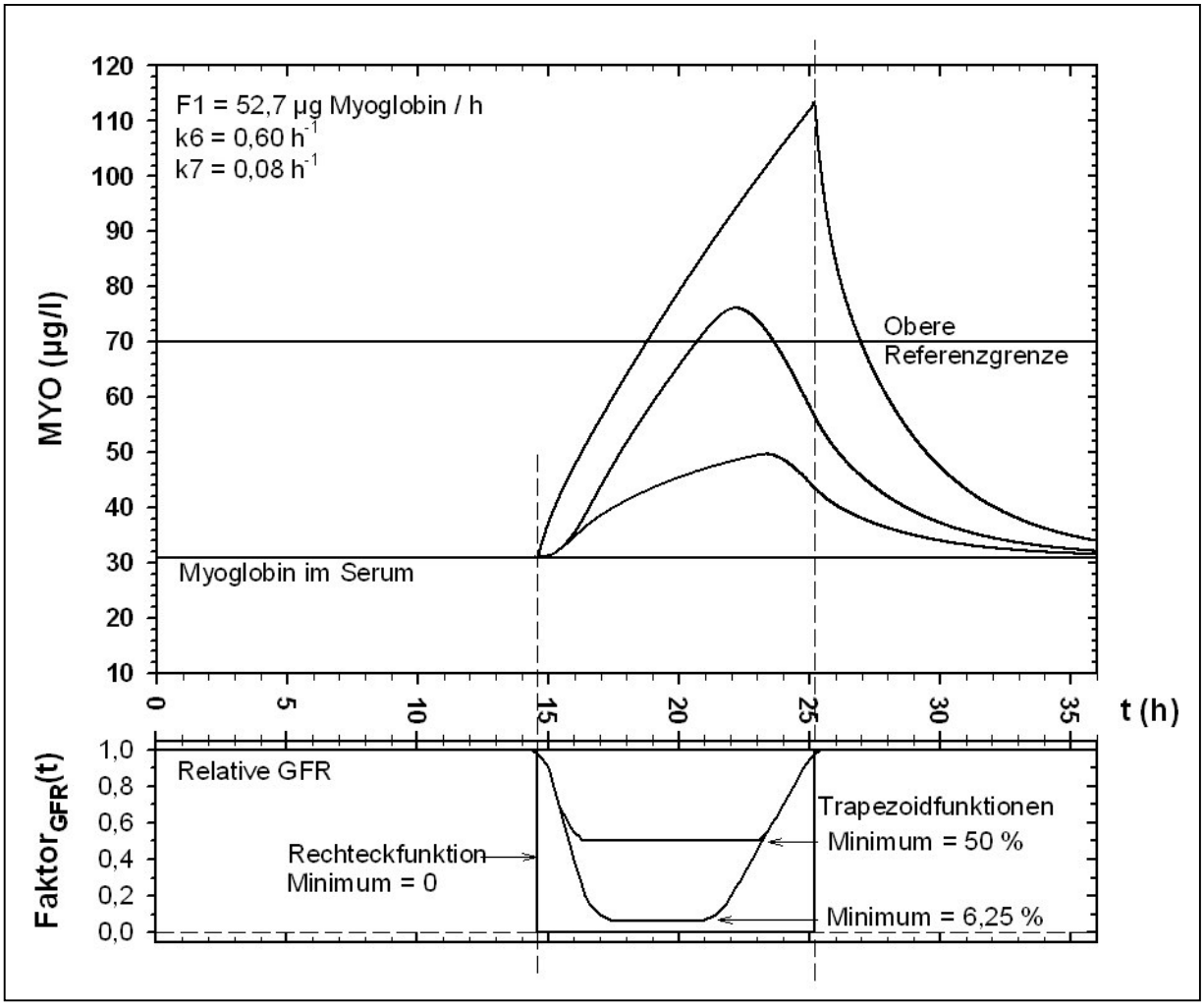
Abb. 20: Modell 1b zur Beschreibung einer akuten, vorübergehenden GFR-Reduktion.



Das Programm ModelMaker übernimmt die entsprechenden Tabellenwerte und generiert jeweils die im oberen Teil der Abb. 21 dargestellten Lösungsfunktionen des zugrundeliegenden Differentialgleichungssystems.

Der unrealistische Extremfall „Rechteckfunktion“ als FaktorGFR(t) (Ohne Zeitverzögerung stattfindender Abfall auf Null, konstantes Verharren dort und dann senkrechter Anstieg auf Ausgangswert) ist mit seinen Auswirkungen ebenfalls in der Abb. 21 dargestellt.
Die Situation entspricht der in Abb. 18 dargestellten. Dort liegt jeweils der abfallende Teil der Rechteckfunktion vor.
Die in Abb. 21 resultierende Haifischzahnartige Form des S-Myoglobin-Verlaufs mit konvexem Anstieg und konkavem Abfall ist auch noch in der Abb. 21 mit den (realitätsnäheren) trapezoiden Faktor$_{GFR}$(t)-Funktionen zu erkennen.

Abb. 21: S-Myoglobin-Verlauf im Modell 1b bei akuter, vorübergehender GFR-Reduktion (Niereninsuffizienz



3.5. Der Unkomplizierte AMI

3.5.1. Zur Menge des aus dem Myokard freigesetzten Myoglobins

3.5.1.1. Myokardmasse und Myoglobingehalt des Myokards

Entsprechend den Angaben von KRAGTEN ET AL. [32] wollen wir eine Myokardmasse von 367 g für den in unsere 1. Modellierung eingehenden männlichen Patienten und 2,91 mg Myoglobin / g Myokard annehmen.
Wir werden aber auch bei der Weiterentwicklung unseres Modells sehen, daß die Festlegung der Myokardmasse für unser Modell ähnlich unkritisch ist, wie die Festlegung der Skelettmuskelmasse.

3.5.1.2. Mathematischer Ansatz im Modell

In unserem Modell wird der Infarkt als Zufluß von Myoglobin aus den (als nekrotisch angenommenen) Myokardzellen in das Interstitium dargestellt.
Weiter nehmen wir in einer Näherung an, daß diese Freisetzung auf der Zeitachse Gauss- oder normalverteilt stattfinden soll. Der zeitliche Verlauf soll dem entsprechend durch folgende Gleichung beschrieben werden:

$$Fn(t) = A \cdot e^{-½ \cdot ((t\,[h] - \mathbf{B})/\mathbf{C})^2} \qquad \textit{Ausdr.18}$$

Mit *Fn(t) = Abfluß aus dem Kompartiment n* *[µg/h]*
A = Amplitude der Funktion *[µg/h]*
B = Lage des Gipfelpunktes der Funktion *[h]*
C ~ Halbhöhenbreite der Funktion *[h]*

Für uns Ärzte ist allerdings das Integral unter dieser Funktion interessanter:
Diese Fläche ist die während des AMI aus dem Myokard freigesetzte Myoglobin-Menge!

Im Bereich t = - ∞ .. + ∞ ergibt sich für das Integral

$$Myoglobin_{AMI} = A \cdot \int_{+\infty}^{-\infty} e^{-½ \cdot ((t-\mathbf{B})/\mathbf{C})^2} \, d\,t \qquad \textit{Ausdr. 19}$$

die einfache Lösung

$$Myoglobin_{AMI} = A \cdot C \cdot \sqrt{2 \cdot \pi} \qquad \textit{Ausdr. 20}$$

Der Ausdr. 20 kann trotz der oben gesetzten maximalen Integrationsgrenzen für die freigesetzte Myoglobin-Menge ($Myoglobin_{AMI}$) verwendet werden, weil die Funktion Fn(t) bis auf den kleinen Bereich, der hier den AMI repräsentiert, nicht wesentlich von Null abweicht. Im übrigen würden die naiverweise gewählten Integrationsgrenzen t = 0 .. 36 h nach anamnestischem AMI-Ereignisbeginn für den Fall, daß der AMI-Beginn vor t = 0 liegt, sicher falsche Ergebnisse liefern.

Im Laufe des nachfolgend beschriebenen Modellierungsvorgangs werden nacheinander oder gleichzeitig aus den vorliegenden AMI-Verlaufsdaten des Patienten die Koeffizienten A, B und C des Ausdr. 18 ermittelt.
Dabei werden wir sehen, daß A keine Konstante ist. Trotzdem kann man mit Ausdr. 19 – wie im späteren Abschnitt 3.5.4. gezeigt werden wird – in guter Näherung $Myoglobin_{AMI}$ und mit den Angaben im vorangehenden Abschnitt 3.5.1.1. die Masse des nekrotisch gewordenen Myokards, die „Infarktgröße“, abschätzen.

3.5.2. Modellierungen eines beobachteten Verlaufs

In diesem Abschnitt zeigen wir, daß der von uns im Abschnitt 7.1 dokumentierte, in der Abb. 3 abgebildete und mit zwei mathematischen Funktionen approximierte S-Myoglobin-Verlauf Nr. 29 (AMI-Spontanverlauf) mit verschiedenen Varianten unseres Modells beschrieben werden kann.
Wichtiges Werkzeug ist dabei die im Abschnitt 2.4.2.3. beschriebene „Optimize“-Prozedur des von uns verwendeten Programms ModelMaker.

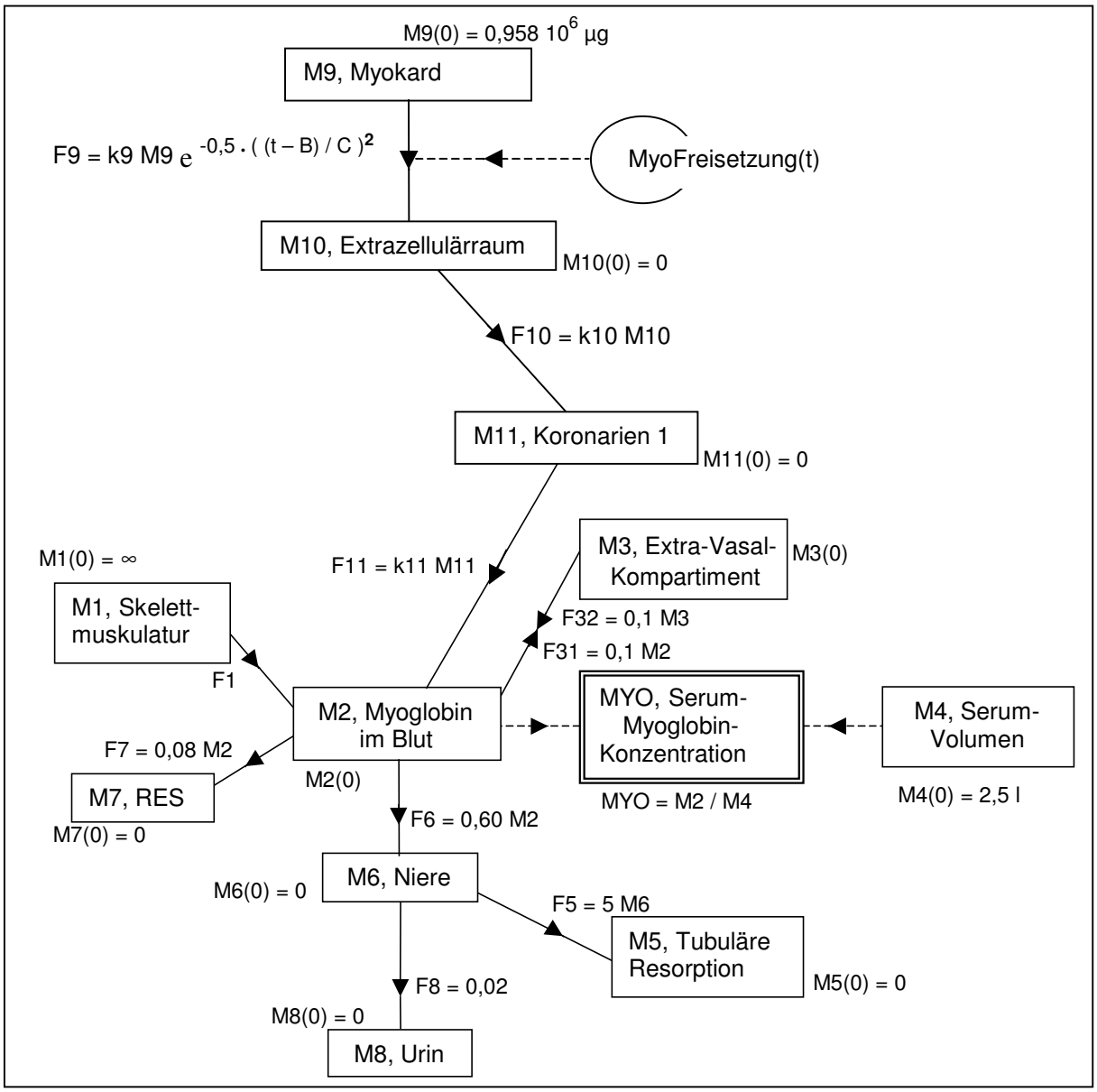
3.5.2.1. Modell 2

Wir entwickeln das in der Abb. 22 dargestellte Modell 2 aus dem Modell 1.
Dazu führen wir in das Modell 1 die neuen Kompartimente M9 = Myokardzellen, M10 = Extrazellulärraum und M11 = Koronarien 1 sowie die Flüsse F9, F10, F11 und F12 ein. Die Physiologische Rhabdomyolyse F1, sowie den Anfangsgehalt der Kompartimente M2(0) und M3(0) definieren wir so, daß eine basale, konstante S-Myoglobin-Konzentration von 56,96 µg/l vorliegt.

Wir nehmen ferner an, daß sich im Kompartiment M11 („Koronarien 1“) ebenfalls Myoglobin befindet.

Dabei gilt aber folgende Überlegung: Die Konzentration soll im strömenden Blut überall, also auch in den Koronarien, gleich sein. Dann kann man über das Verhältnis Patienten-Gesamtgewicht zu seinem Herzgewicht, ca. 70 kg : 0,367 kg,

Abb. 22: Modell 2.



über die im Steady-State in M2 vorliegende Myoglobin-Menge (ca. 150 µg) auf die im Blut der Koronarien - und M11 soll nur eine Teilmenge davon sein! - vorliegende Myoglobin-Menge schließen: ca. 0,85 µg.

Diese geringe Menge können wir sicher bis auf weiteres auf Null setzten.

Für M9(0) nehmen wir mit der Myokardmasse 367 g und der ebenfalls von KRAGTEN [32] angegebene Myoglobin-Myokard-Relation (2610 µg Myoglobin/ g Myokard) bis auf weiteres (siehe Abschn. 3.5.5.) einen Myoglobingehalt von 0,958 $\cdot 10^6$ µg an.

Gemäß den Überlegungen im Abschnitt 3.5.1.2. wird in den Fluß F9 die Funktion

$$\text{MyoFreisetzung}(t) = e^{-0{,}5 \cdot ((t - B)/C)^2} \qquad \textit{Ausdr. 21}$$

eingeführt. Der Fluß F9 entspricht damit dem Ausdr. 18:

$$F9(t) = A \cdot e^{-0{,}5 \cdot ((t - B)/C)^2} = k9 \cdot M9(t) \cdot e^{-0{,}5 \cdot ((t - B)/C)^2} \qquad \textit{Ausdr. 22}$$

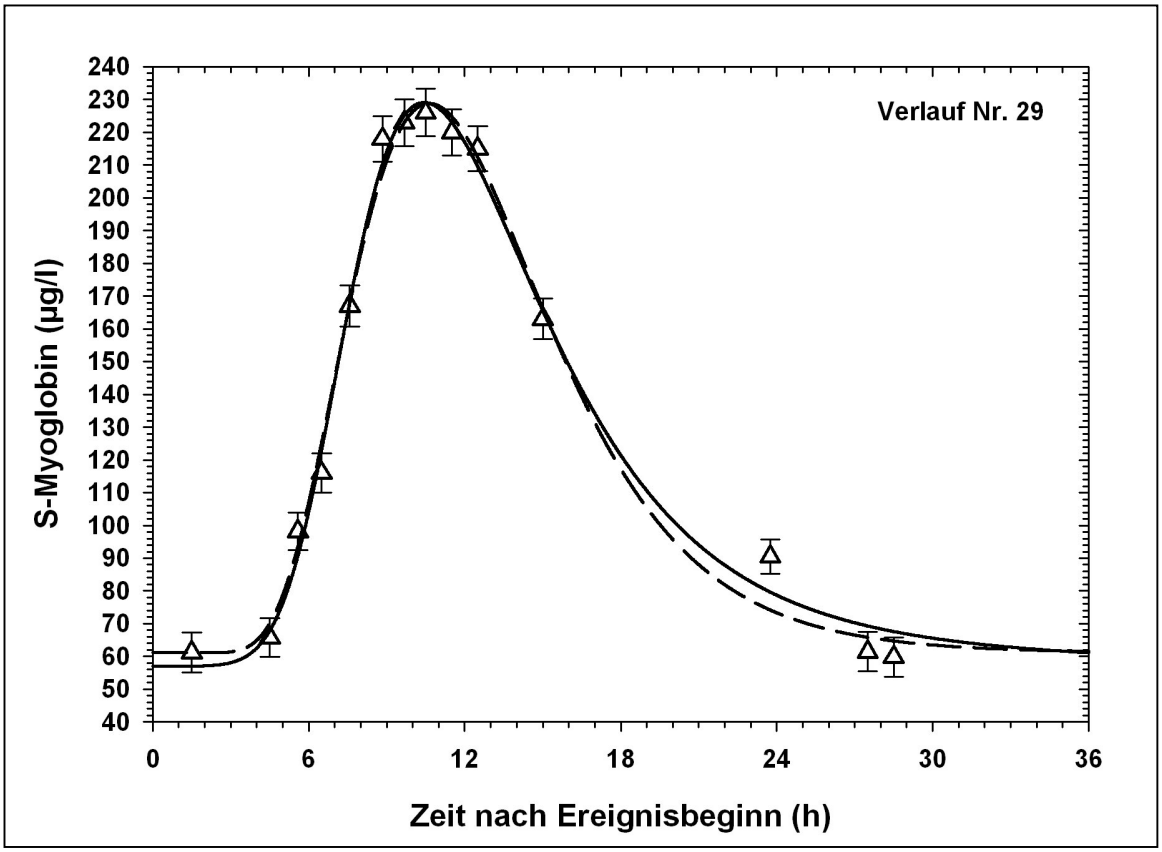
Mit der „Optimize"-Prozedur (siehe Abschnitt 2.4.2.3.) wurden die Geschwindigkeitskonstanten k9, k10 und k11 des Modells 2 sowie die Koeffizienten B und C des Flusses F9 (Ausdr. 21) variiert und optimal (unter Minimierung der Abstandsquadratsumme = „optimiert") an den mit den beobachteten Meßpunkten vorgegebenen Verlauf angepaßt.

Tabelle 14: Optimierte Parameter des Modells 2 und Parameter der Anpassungsgüte nach Anpassung an den AMI-Verlauf Nr. 29.
Mit **M9(0)** = 0,958 $\cdot 10^6$ µg; **F1** = 96,832 µg/h; **M2(0)**=**M3(0)**= 142,4 µg.

R^2	χ^2	***k9*** (h^{-1})	***k10*** (h^{-1})	***k11*** (h^{-1})	***B*** *(h)*	***C*** *(h)*
0,9921	493	$9{,}840\ 10^{-4}$	0,2697	0,3986	5,319	1,389

Die Güte der Anpassung der optimierten Lösungsfunktion an die vorgegebenen Beobachtungen werden durch R^2 und die Fehlerquadratsumme χ^2 beschrieben. Diese Werte sind zusammen mit den für den Verlauf Nr. 29 optimierten Werten des Modells 2 in der Tabelle 14 angegeben.
Der Graph der für das Modell gefundenen Lösungsfunktion ist in der Abb. 23 zusammen mit der seinerzeit (siehe Abb. 3) gefundenen Approximationsfunktion (LogNorm(t)) dargestellt.

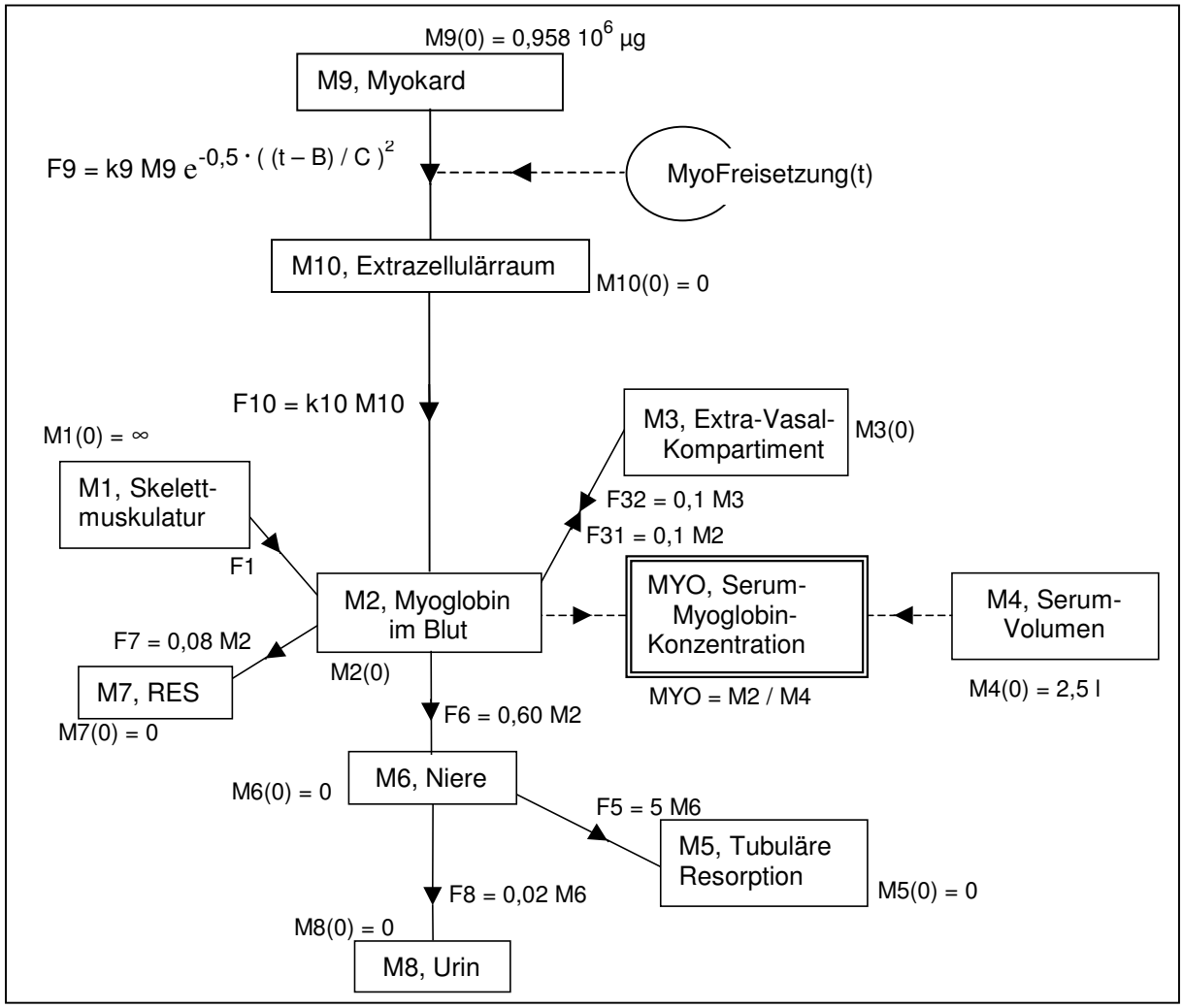
Abb. 23: AMI Verlauf Nr. 29 (Dreiecke mit 2S-Fehlerspangen[20]) modelliert mit Modell 2 (durchgezogene Linie) und approximiert mit der Funktion LogNorm(t) (gestrichelte Linie, siehe auch Abb. 3)).



Die mit dem Modell 2 gefundene Lösungsfunktion zur optimalen Beschreibung des Verlaufs Nr. 29 unterscheidet sich bis auf die zweite Hälfte des abfallenden Abschnitts nicht wesentlich von der Approximationsfunktion. In diesem Abschnitt liegt die Modell-Funktion bis 10µg/l über der Approximationsfunktion.
Beide Funktionen liegen in den ersten 18 h gut in den Fehlerspangen der Bebachtungen.

Die Beobachtung bei t = 24 h wird von beiden Funktionen nicht erfaßt. Neben der Möglichkeit einer Fehlmessung muß hier auch eine erneute kardiale Perfusionsstörung mit Ausweitung des AMI in Betracht gezogen werden.

Abb. 24: Modell 3



3.5.2.2. Modell 3

Das Modell 3 (Abb. 24) entsteht aus dem Model 2 durch Wegfall des Kompartiments M11 (Koronarien 1): Das Myoglobin fließt direkt vom Extrazellulärraum (M10) ins Blutkompartiment (M2).

Tabelle 15: Optimierte Parameter des Modells 3 und Parameter der Anpassungsgüte nach Anpassung an den AMI-Verlauf Nr. 29.
Mit **M9(0)** = 0,958 · 10^6 µg; **F1** = 96,832 µg/h; **M2(0)**=**M3(0)**= 142,4 µg.

R^2	χ^2	***k9*** (h^{-1})	***k10*** (h^{-1})	***B*** (h)	***C*** (h)
0,9909	569	7,199 10^{-4}	0,2029	6,879	1,925

Auch dieses Modell wurde mit der „Optimize“-Prozedur an den AMI-Verlauf Nr. 29 angepaßt. Die entsprechend optimierten Elemente des Modells 3 sind in der Tabelle 15 dokumentiert, die zugehörige Lösungsfunktion in der Abb. 25 dargestellt. Wie zu erwarten, ist die Anpassung immer noch sehr gut, jedoch etwas schlechter als die, die mit dem Model 2, das zusätzlich das Kompartiment M11 (Koronarien 1) enthält, zu erreichen ist.

Der durch den Parameter B beschriebene Gipfels des Myoglobin-Bolus ($Myoglobin_{AMI}$), der als Folge des AMI via F9 aus dem Myokard eingeschwemmt wird, liegt hier an einem späteren Zeitpunkt (B = 6,88 h) als im optimierten Modell 2 (B = 5,32 h).

3.5.2.3. Modell 4

Zur erschöpfenden Analyse führten wir in Modell 2 ein weiteres Kompartiment (Koronarien 2) ein und gelangten so zum Modell 4 (siehe Abb. 25)

Die Ergebnisse der Anpassung des Modell 4 mit der „Optimize“-Prozedur an den AMI-Verlauf Nr. 29 sind in der Tabelle 15 dokumentiert, die zugehörige Lösungsfunktion - zusammen mit denen des Modells 2 und 3 - in der Abb. 26 dargestellt.

Tabelle 16: Optimierte Parameter des Modells 4 und Parameter der Anpassungsgüte nach Anpassung an den AMI-Verlauf Nr. 29.
Mit **M9(0)** = 0,958 · 10^6 µg; **F1** = 96,832 µg/h; **M2(0)**=**M3(0)**= 142,4 µg.

R^2	χ^2	***k9*** *(h^{-1})*	***k10*** *(h^{-1})*	***k11*** *(h^{-1})*	***k12*** *(h^{-1})*	***B*** *(h)*	***C*** *(h)*
0,9921	495	9,770 10^{-4}	0,3029	0,3488	10,406	5,204	1,3929

Abb. 25: Modell 4

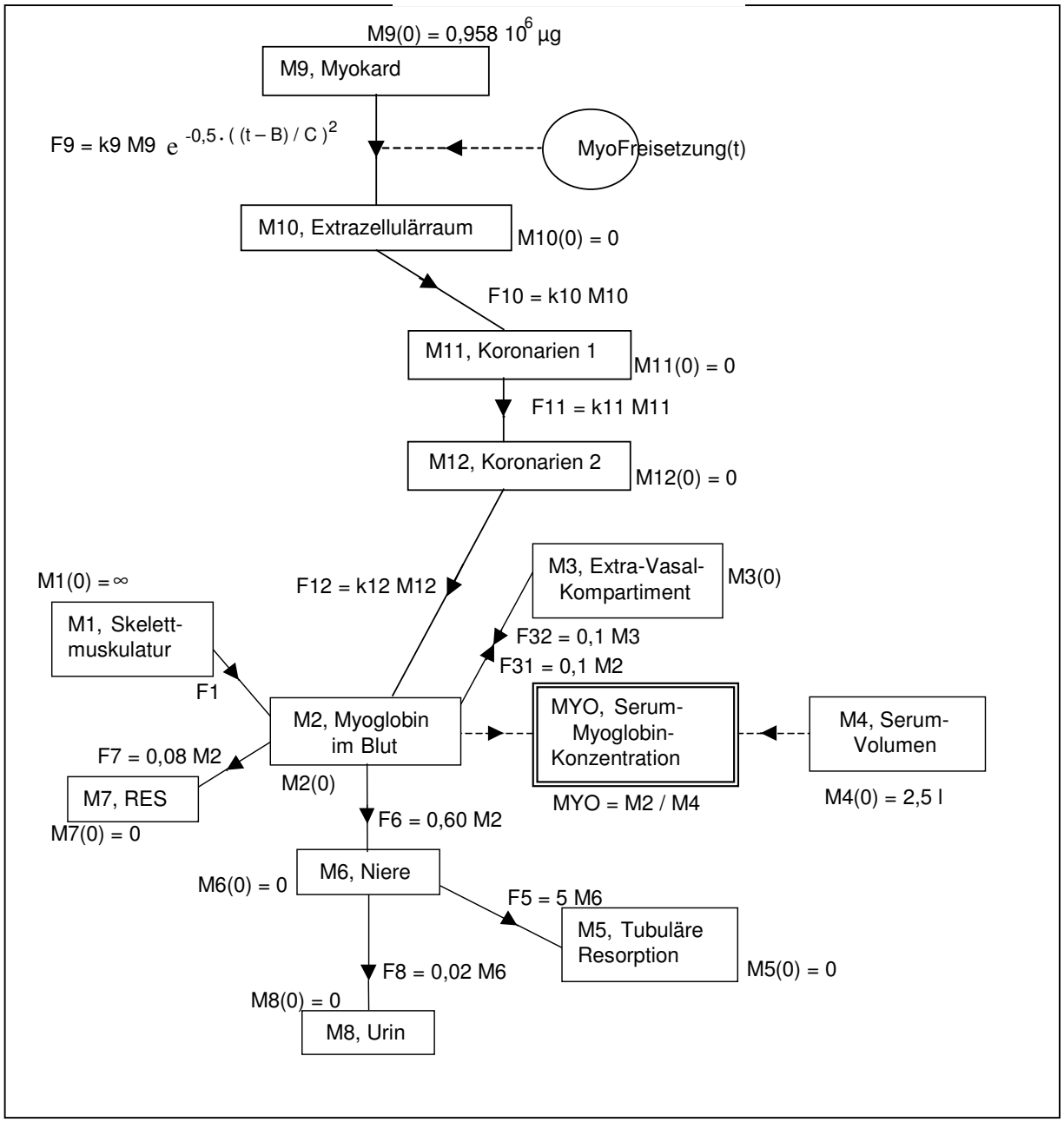


Abb. 27a: Absolute Differenz zwischen der Lösungsfunktion des an die Beobachtungen des Verlaufs Nr. 29 optimierten Modells 2 und der des ebenso optimierten Modells 3.

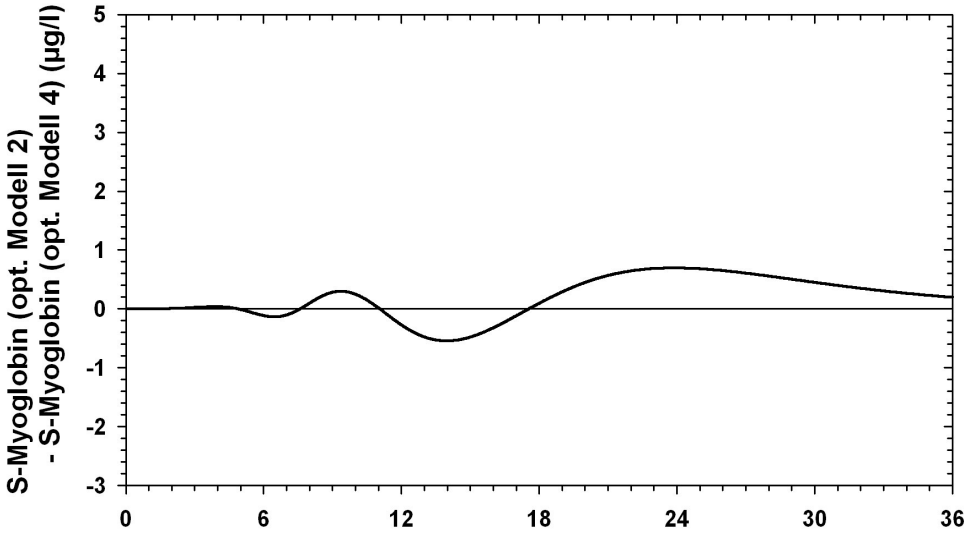
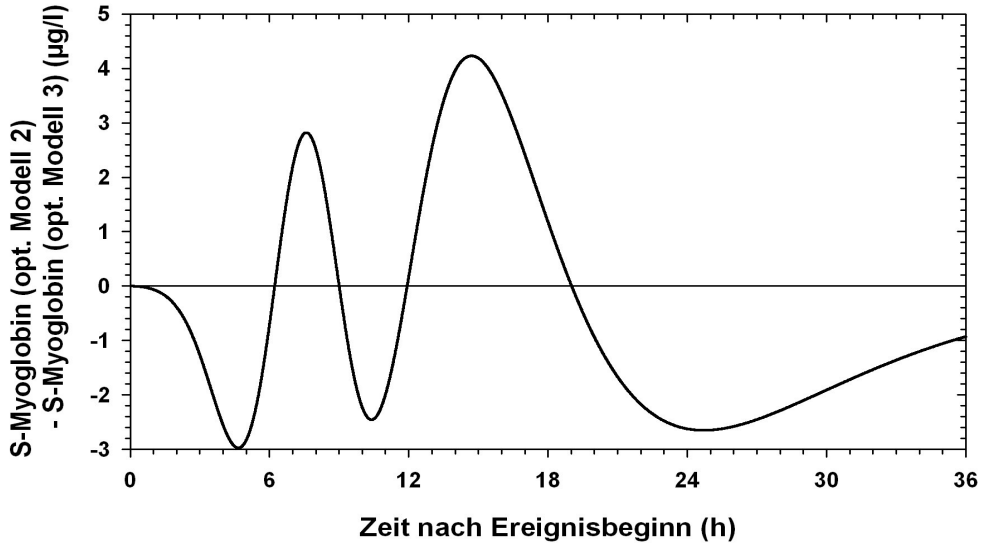


Abb. 27b: AbsoluteDifferenz zwischen der Lösungsfunktion des an die Beobachtungen des Verlaufs Nr. 29 optimierten Modells 2 und der des ebenso optimierten Modells 4.



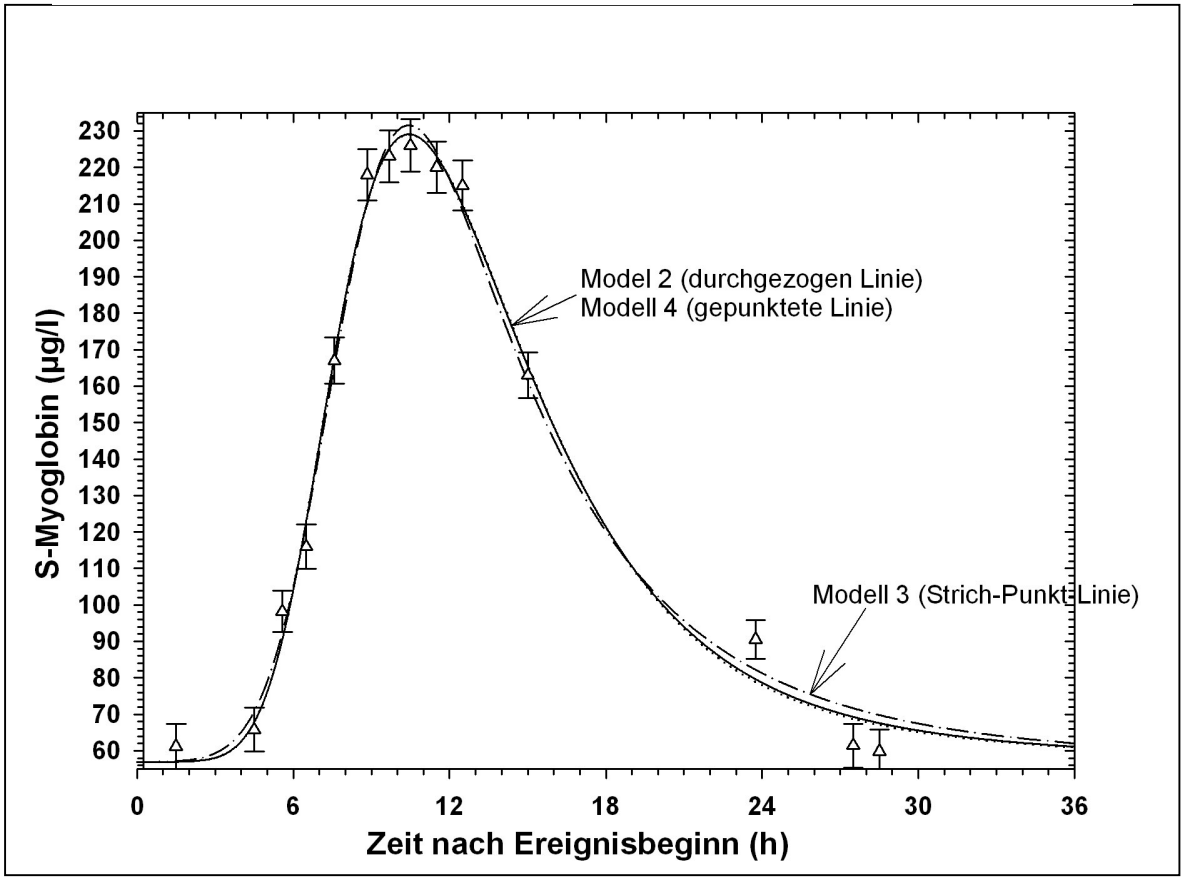
3.5.3. Unterschiede zwischen den optimierten Modellen

Das die gefundenen Lösungsfunktionen nahezu kongruent sind, zeigt Abb. 28.

Die absoluten Differenzen der Lösungsfunktionen der optimierten Modelle 2 bis 4

sind in den Abb. 27a und 27b dargestellt.

Abb. 28: Die Lösungsfunktionen der optimierten Modelle 2, 3 und 4 im Vergleich mit den Beobachtungen des AMI-Verlaufs Nr. 29 (= Dreiecke mit 2S-Fehlerspangen).



Die absolute Differenz zwischen dem optimierten Modell 2 und 4 beträgt maximal 0,698 µg Myoglobin /l, wird also bei Beobachtungen an Patientenverläufen mit den zur Zeit üblichen Bestimmungsmethoden ganz sicher nicht nachweisbar sein.
Die absolute Differenz zwischen dem optimierten Modell 2 und 3 ist deutlich größer: Sie beträgt maximal 4,233 µg Myoglobin /l. Allerdings wird auch diese Differenz in der Routine noch im „Fehlerrauschen“ verschwinden.

Bei einer Auswahl des zukünftig zu empfehlenden Modells müssen noch die Parameter der Anpassungsgüte berücksichtigt werden (siehe die Tabellen 14 bis 16): Modell 2 und 4 sind bezüglich der erreichbaren Anpassungsgüte identisch. Das Modell 3 erreicht – wie bei der geringeren Anzahl an anzupassenden Parame-

tern[13] zu erwarten – nur eine geringere Anpassungsgüte.

Auffällig ist ferner beim optimal an den Verlauf Nr. 29 angepaßten Modell 4 der sehr große Geschwindigkeitskoeffizient k12 (Tabelle 16) : Dies kann als „Kurzschluß“ oder „Shunt“ zwischen Kompartiment M11 und M12 im Sinne einer Verschmelzung verstanden werden. Modell 4 ginge dann in Modell 2 über und das Kompartiment M12 sowie das Modell 4 wären dann überflüssig.

3.5.4. Zur Menge des in den Modellen umgesetzten Myokardmyoglobins ($Myoglobin_{AMI}$) – AMI-„Größe“

Im Rahmen der Optimierung bzw. Anpassung der Modelle an den vorgegebenen AMI-Verlauf Nr. 29 wird jeweils eine dem Myokard entstammende Myoglobinmenge festgelegt, die durch das Modell „fließt“ und so den beobachteten Verlauf erzeugt.

Im Abschnitt 3.5.1.2. haben wir diese Myoglobinmenge als Bolus mit zeitlicher Normalverteilung (Ausdr. 18) festgelegt und in den Abschnitten 3.5.2.1. bis 3.5.2.3. den Zufluß vom nekrotisch werdenden Myokard F9 für die Modelle 2 bis 4 mit der Funktion MyoFreisetzung(t) = F9 definiert:

$$F9(t) = k9 \cdot M9(t) \cdot e^{-0{,}5 \cdot ((t - B) / C)^2} \qquad \textit{Ausdr. 22}$$

Mit den Ausdr. 19 (Abschnitt 3.5.1.2.) kann daraus ein exakter Ausdruck für die einfließende Myoglobinmenge $Myoglobin_{AMI}$ hergeleitet werden:

$$Myoglobin_{AMI} = \int_{+\infty}^{-\infty} F9(t)\, d\,t = k9 \cdot \int_{+\infty}^{-\infty} M9(t) \cdot e^{-0{,}5 \cdot ((t - B) / C)^2}\, d\,t \qquad \textit{Ausdr. 23}$$

Ausdr. 23 ist durch die Funktion M9(t), die hier zusätzlich im Integral auftaucht, deutlich komplexer als der Ausdr. 19, der sich in den schlichten Ausdr. 20 auflöste.

Die folgenden Kapiteln beschreiben zwei Lösungsansätze:

[13] Mathematiker bezeichnen dieses als „Steifigkeit“ einer Approximationsfunktion oder eines Modells. Eine Gerade mit zwei Koeffizienten z.B. läßt sich. schlechter an eine Punktwolke anpassen als eine Parabelfunktion mit drei Koeffizienten.

3.5.4.1. Die „exakte“ Abschätzung: Integration der Funktion F9(t)

Die Funktion F9(t) wird beim Ablauf des optimierten Modells in ModelMaker als Tabelle dokumentiert. Aus dieser Tabelle können wir mit dem bereits eingesetzten TableCurve eine analytische Funktion als Näherung gewinnen. Eine sehr gute Approximation (R^2 = 0,9999..) für $F9(t)_{optimiert}$ lieferte bei den Berechnung der Tabelle 17 jeweils eine Gauss-Verteilungs-Funktion (analog Ausdr. 18) . Entweder verwendet man das beim Programm TableCurve unter der Rubrik „Numeric“ bereits angegebene Integral („Area“) dieser Funktion oder berechnet das Integral nach Ausdr. 19 mit den entsprechenden Koeffizienten der Approximation. Beide Wege liefern identische Ergebnisse.
Wie die ersten 4 Spalten der Tabelle 17 zeigen, sind die auf diese Weise abgeschätzten Werte für $Myoglobin_{AMI}$ und AMI-Größe in weiten Grenzen unabhängig von M9(0).

Es wir allerdings ein zwar geringer, aber trotzdem deutlicher Einfluß der Modellstruktur erkennbar: Modell 3 benötigt eine ca. 1,5 % höhere Myoglobinmenge als die Modelle 2 und 4, um den Verlauf Nr. 29 optimal zu modellieren.

3.5.4.2. Arbeitssparende Näherungslösungen für die Abschätzung der AMI-Größe mit den optimierten Parametern des Modells

$Myoglobin_{AMI}$ wird im Normalfall im Vergleich zu M9(0) klein sein. Bei dem hier bearbeiteten Verlauf Nr. 29 schätzen wir die abfließende Myoglobinmenge auf 0,34 % des Gesamt-Myokardmyoglobins M9(0) (Tabelle 17, Modell 2, Zeile 3).
Das erlaubt uns eine Näherung:

$$Myoglobin_{AMI} << M9(0) \;\Rightarrow\; M9(t) \approx M9(0) \qquad \textit{Ausdr. 24}$$

Dann wird aus dem Ausdr. 23 das zu Ausdr. 19 analoge Integral

$$Myoglobin_{AMI} \approx k9 \cdot M9(0) \cdot \int_{+\infty}^{-\infty} e^{-0,5 \cdot ((t - B) / C)^2} \, d\,t \qquad \textit{Ausdr. 25,}$$

das wiederum analog zu Ausdr. 20 die einfache Näherungslösung

$$Myoglobin_{AMI} \approx k9 \cdot M9(0) \cdot C \cdot \sqrt{2 \cdot \pi} \qquad \textit{Ausdr. 26}$$

aufweist!

In den Ausdr. 26 müssen nur noch der (abgeschätzte) Wert für M9(0) und die in der „Optimize"-Prozedur mit diesem Wert (M9(0)) gefundenen Parameter $k9_{optimiert}$ und $C_{optimiert}$ eingesetzt werden und schon haben wir eine Abschätzung für $Myoglobin_{AMI}$ und damit auch für die AMI-Größe!

Allerdings sollten zu jeder Näherungslösung auch die Grenzen angegeben werden.

Tabelle 17: Abschätzung der im AMI-Verlauf Nr. 29 aus dem Myokard freigesetzten Myoglobinmenge ($Myoglobin_{AMI}$)und der daraus abgeleiteten AMI-Größe in verschiedenen Modellen, mit zwei mathematischen Verfahren und unter Variation des Gesamt-Myokardmyoglobins M9(0).

	Abschätzung über Integration von $F9(t)_{optimiert}$			**Abschätzung über Näherungsformel Ausdr. 25**					
M9(0) (10^3 µg)	*$Myoglobin_{AMI}$* (µg)*	*AMI-Größe (g)*	*Relative Größe** (%)*	*$k9_{optimiert}$ (10^{-4} h^{-1})*	*$C_{optimiert}$ (h)*	*$Myoglobin_{AMI}$*** (µg)*	*Anteil des $Myoglobin_{AMI}$ an M9(0) (%)*	*AMI-Größe (g)*	*Relative Größe** (%)*
	Modell 2			**Modell 2**					
10000	**3273**	1,245	99,9	0,9400	1,390	**3274**	0,033	1,245	99,9
2500	**3274**	1,245	99,9	3,768	1,388	**3276**	0,13	1,246	100,0
958	**3276**	1,246	100,0	9,840	1,389	**3282**	**0,34**	1,248	100,2
250	**3278**	1,246	100,0	37,82	1,391	**3296**	1,3	1,253	100,6
100	**3274**	1,245	99,9	95,04	1,397	**3328**	3,3	1,265	101,6
25	**3275**	1,245	100,0	405,0	1,383	**3510**	14,0	1,335	107,1
10	**3277**	1,246	100,0	1153	1,375	**3975**	39,8	1,511	121,3
	Modell 3			**Modell 3**					
10000	**3320**	1,262	101,3	0,6874	1,927	**3320**	0,033	1,262	101,3
2500	**3318**	1,262	101,3	2,752	1,927	**3323**	0,13	1,264	101,4
958	**3322**	1,263	101,4	7,199	1,925	**3329**	0,35	1,266	101,6
250	**3320**	1,262	101,3	27,62	1,931	**3342**	1,34	1,271	102,0
100	**3318**	1,262	101,3	69,79	1,929	**3375**	3,37	1,283	103,0
25	**3320**	1,262	101,3	295,0	1,927	**3563**	14,3	1,355	108,7
10	**3314**	1,260	101,1	825,2	1,948	**4030**	40,3	1,532	123,0
	Modell 4			**Modell 4**					
10000	**3263**	1,241	99,6	0,9386	1,387	**3264**	0,033	1,241	99,6
2500	**3265**	1,241	99,6	3,819	1,365	**3267**	0,13	1,242	99,7
958	**3263**	1,241	99,6	9,771	1,393	**3268**	0,34	1,243	99,7
250	**3265**	1,242	99,7	38,35	1,368	**3287**	1,31	1,250	100,3
25	**3264**	1,241	99,6	411,2	1,358	**3498**	14,0	1,330	106,8

* Ausdr. 22.

** Die über F9-Integration abgeschätzte AMI-Größe des Modells 2 mit M9(0) = 958000 µg wird gleich 100 % gesetzt.

*** Ausdr. 25

In der Tabelle 17 sieht man in den Spalten 7, 9 und besonders in 10 wie die Werte von $Myoglobin_{AMI}$ und AMI-Größe mit zunehmenden prozentualem Anteil von $Myoglobin_{AMI}$ an M9(0) falsch größer werden. Dies wird noch deutlicher im Vergleich zu den über die Integration von $F9_{optimiert}$ gewonnenen Werten der Spalte 2.

Aus den Spalten 8 und 10 der Tabelle 17 kann sofort eine lineare Beziehung für den prozentualen Fehler von $Myogobin_{AMI}$ und AMI-Größe hergeleitet werden:

$$\text{Fehler (\%)} = 0{,}54 \cdot \frac{Myoglobin_{AMI}}{M9(0)} \cdot 100\ \% \qquad \text{Ausdr. 27}$$

Wenn ich einen prozentualen Fehler von 5 % zulassen will - was aus medizinischer Sicht ein eher kleiner Wert ist -, so darf $Myoglobin_{AMI}$ bei Anwendung der Näherung Ausdr. 25 nicht größer als 9,3 % M9(0) werden.
In unserem Beispiel (Myokardmasse = 367 g) wäre diese Grenze bei $Myogobin_{AMI}$ = 89.094 µg bzw. AMI-Größe = 33,88 g, was, wenn man eine Dicht von 1 g/cm^3 des Myokards annimmt, einer nekrotisch gewordenen Myokardkugel von katastrophalen 40 mm Durchmesser entspräche.

Die Tabelle 17 weist aber noch einen anderen Weg zur Fehlerreduktion bei der Abschätzung von $Myoglobin_{AMI}$ mit dem Ausdr. 25:
Da der vom Modell zur Optimierung benötigte Myoglobinbolus eigentlich unabhängig von M9(0) ist, kann man M9(0) vor der Optimierung des Modells willkürlich auf so große Werte setzen, daß das $Myoglobin_{AMI}$ / M9(0)-Verhältnis den Wert von 9,3 % nicht überschreiten kann. Das ist sicher bei einem M9(0) = $10 \cdot 10^6$ µg der Fall. Siehe dazu auch die Zeile 2 der Tabelle 17!
Wir haben diesen Kunstgriff bereits im Basisbereich des Modells bei der Einführung der physiologischen Rhabdomyolyse F1 verwendet: Hier nahmen wir für das Gesamt-Myoglobin der Skelettmuskulatur M1(0) = ∞ an, verzichteten auf die Einführung einer Geschwindigkeitskonstanten k1 und definierten den Zufluß F1 unabhängig als Konstante.

3.5.5. Modellvarianten, in die das Gesamt-Myokardmyoglobin nicht mehr eingeht: Modell 2a, 3a und 4a

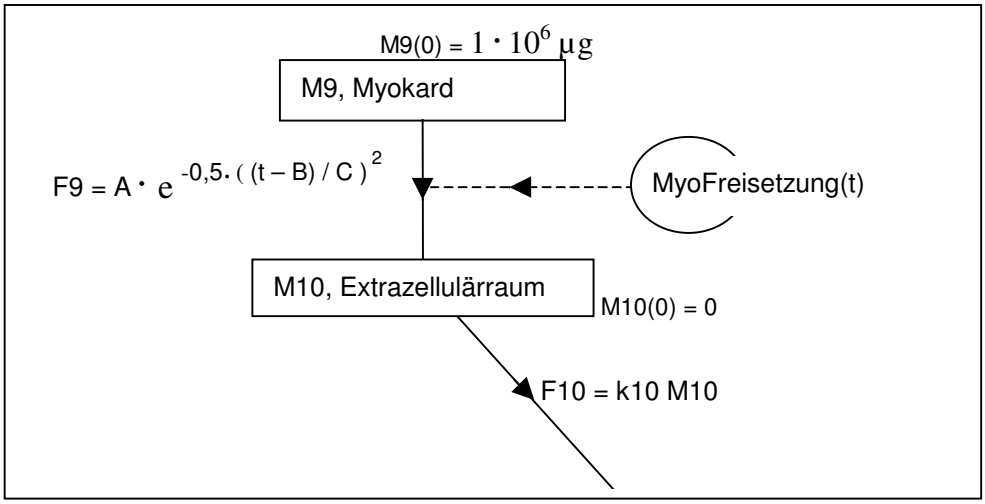
Aus den Ausführungen im letzten Teil des vorangehenden Abschnitts kann eine pragmatische Vereinfachung des Modellaufbaus erfolgen:
Die Faktoren k9 (h^{-1}) und M9(t) ≈ M9(0) = $10 \cdot 10^6$ µg des Flusses F9 werden zur neuen Konstanten A (µg/h) verschmolzen. Das Gesamt-Myokardmyoglobin geht

nicht mehr ein und wird quasi symbolisch auf den durchaus realistischen Wert

$M9(0) = 1 \cdot 10^6$ µg gesetzt.

Die Modelle 2, 3 und 4 verändern sich so wie in der Abb. 28 dargestellt zu den Modellen 2a, 3a und 3b.

Abb. 28: Oberer Teil der Modelle 2a, 3a und 4a.



Die Freisetzung von Myoglobin aus den untergehenden Myokardzellen F9(t) wird dann einfach durch den oben bereits eingeführten Ausdr. 18 beschrieben:

$$F9(t) = A \cdot e^{-0{,}5 \cdot ((t - B) / C)^2} \qquad \textit{Ausdr. 18}$$

Entsprechend ergibt sich das während des AMI freigesetzte $Myoglobin_{AMI}$ mit dem Ausdr. 19 bzw. 20:

$$Myoglobin_{AMI} = A \cdot C \cdot \sqrt{2 \cdot \pi} \qquad \textit{Ausdr. 20}$$

Am Beispiel des Verlauf Nr. 29 kann gezeigt werden, daß die nach Optimierung des Modells 2a erhaltene Lösungsfunktion für die S-Myoglobin-Konzentration praktisch kongruent mit der des optimierten Modells 2 ist (siehe Abb. 23):

In der Abb. 29 ist die Differenz der beiden Funktionen dargestellt: Sie ist über dem gesamten Bereich kleiner als ± 0,4 µg/l also kleiner als der übliche Meßfehler.

In der Tabelle 18 sind die Güteparameter der Optimierung, die optimierten Parameter und der Wert, der sich jeweils für $Myoglobin_{AMI}$ ergibt, für die Modelle 2a, 3a und 4a dargestellt. Die hier erhaltenen $Myoglobin_{AMI}$-Werte bzw. AMI-Größen stimmen ausgezeichnet mit den über Integration von F9(t) gewonnenen der Tabelle 17 überein.

Abb. 29: Absolute Differenz zwischen der Lösungsfunktion des an die Beobachtungen des S-Myoglobin-Verlaufs Nr. 29 optimierten Modells 2 und der des ebenso optimierten Modells 2a. Der Maßstab wurde wie in den Abb. 27a und 27b gewählt.

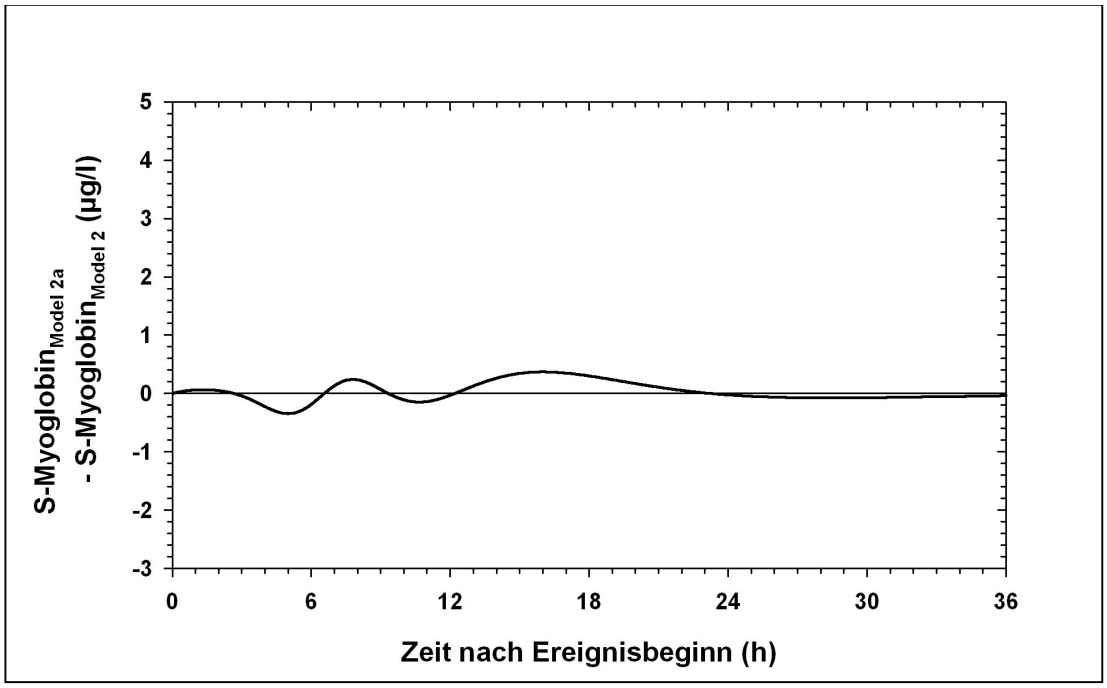


Tabelle 18: Optimierte Parameter der Modelle 2a, 3a und 4a, Parameter der Anpassungsgüte und abgeschätzte AMI-Größe nach Anpassung an den AMI-Verlauf Nr. 29.
Mit **F1** = 96,832 µg/h; **M2(0)** = **M3(0)** = 142,4 µg.

	Modell 2a	***Modell 3a***	***Modell 4a***
$A_{optimiert}$ ***(µg/h)***	947,67	687,96	956,07
$B_{optimiert}$ ***(h)***	5,310	6,879	5,183
$C_{optimiert}$ ***(h)***	1,3797	1,9257	1,3642
$k10_{optimiert}$ (h^{-1})	0,2697	0,2032	0,3001
$k11_{optimiert}$ (h^{-1})	0,3966	-	0,3468
$k12_{optimiert}$ $(0h^{-1})$	-	-	10,5065
$Myoglobin_{AMI}$ ***(µg)****	**3277**	**3321**	**3269**
AMI-Größe (g)	1,25	1,26	1,24
χ^2	493,15	569,14	494,40
R^2	0,99214	0,99092	0,99212

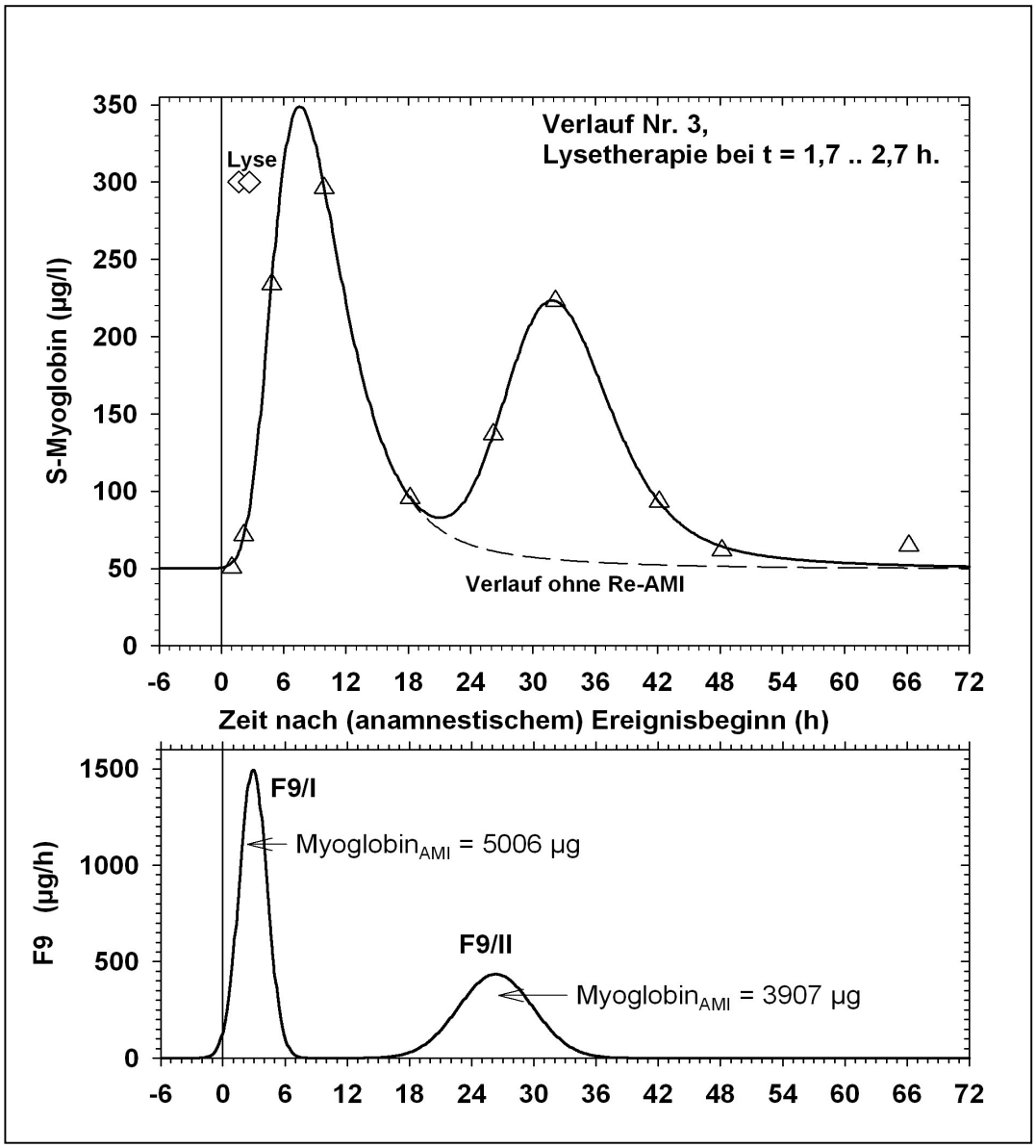
* mit Ausdr. 19. ** siehe Abschnitt 3.5.1.1.

3.6. Re-AMI – Modell 2b

Die Modellierung eines Re-AMI wollen wir am Beispiel des AMI-Verlaufs Nr. 3 [14] (siehe Abb. 7) versuchen. Hierfür modifizieren wir das Modell 2a (siehe Abb. 22 und 28) zum Modell 2b, indem wir die Freisetzung des Myoglobins aus dem untergehenden Myokard F9(t) durch folgenden erweiterten Ausdruck beschreiben:

$$F9(t) = A \cdot e^{-0{,}5 \cdot ((t - B) / C)^2} + D \cdot e^{-0{,}5 \cdot ((t - E) / F)^2} \qquad \textit{Ausdr. 28}$$

Abb. 30: S-Myoglobin-Verlauf Nr. 3 modelliert mit Modell 2b.
Der Verlauf von F9 ist unten dargestellt.



[14] Am Beginn dieses Verlaufs wurde eine systemische Lysetherapie (Lyse) versucht. Die Halbhöhenbreite des folgenden S-Myoglobinpeaks ist mit 9,2 h allerdings deutlich größer als die für erfolgreiche Lysen seinerzeit von uns gefundenen 1,1 .. 5,2 h (siehe Abb. 6 und Lit. [20]).

Jeder Summand in dieser Gleichung steht für einen eigenen, im zeitlichen Verlauf auftretenden normalverteilten Myoglobin-Peak. Wie bereits im Abschnitt 3.5.1.2. unter Ausdr. 17 ausgeführt beschreiben A bzw. D die jeweilige Peakhöhe, B bzw. E die Lage des Peak-Gipfels und C bzw. F sind proportional der Peakbreite. Entsprechend errechnen sich gemäß Ausdr. 19 aus A und C bzw. D und F die im jeweiligen Peak transportierten Myoglobinmengen ($Myoglobin_{AMI}$).

Die Parameter A bis F wurden mit der Optimizing-Prozedur ebenso wie die Parameter k10 und k11 an die beobachten Myoglobin-Daten des Verlaufs angepaßt. Der der physiologischen Rhabdomyolyse entstammende S-Myoglobin-Anteil wurde mit 50 µg/l angenommen, entsprechend M2(0) = M3(0) = 125 µg gesetzt und in einer eigenen Optimizing-Prozedur mit Modell 1 F1 = 84,933 µg/h gefunden.

Die Lösungsfunktionen S-Myoglobin(t) und F9(t) des optimierten Modells sind in der Abb. 30 dargestellt.

In der Tabelle 19 sind die für das Modell 2b optimierten Parameter des Verlaufs 3 aufgelistet.

Tabelle 19: Optimierte Modell-2b-Parameter, Parameter der Anpassungsgüte und abgeschätzte AMI-Größen nach Anpassung an den Re-AMI-Verlauf Nr. 3.

Parameter	***Wert***	***Parameter***	***Wert***
$A_{optimiert}$ **(µg/h)**	1494,1	***M9(0) (µg)***	10^6
$B_{optimiert}$ **(h)**	2,923	***M10(0) = M11(0)***	0
$C_{optimiert}$ **(h)**	1,3366		
$D_{optimiert}$ **(µg/h)**	435,02	R^2	0,9973
$E_{optimiert}$ **(h)**	26,316	χ^2	179
$F_{optimiert}$ **(h)**	3,5834		
$k10_{optimiert}$ (h^{-1})	0,39129	$Myoglobin_{AMI}$ ***(F9/I)* (µg)***	**5006**
$K11_{optimiert}$ (h^{-1})	0,37814	***AMI-Größe(F9/I)** (g)***	1,92
F1 (µg/h)	84,993	$Myoglobin_{AMI}$ ***(F9/II)* (µg)***	**3907**
M2(0) = M3(0) (µg)	125	***AMI-Größe(F9/II)** (g)***	1,47

* mit Ausdr. 20. ** siehe Abschnitt 3.5.1.1. und DISKUSSION.

Die Modellierung erlaubt es außerdem, den Verlauf des S-Myoglobins unter der

Bedingung darzustellen, daß kein zweites AMI-Ereignis stattfand:
Dazu wird der Parameter D = 0 gesetzt bzw. der zweite Summand in F9 (Ausdr. 28) gelöscht. Der daraus bei Beibehaltung der anderen optimierten Parameter resultierende Verlauf des S-Myoglobins ist ebenfalls in Abb. 30 (gestrichelt) dargestellt.

Abschließend verbleibt noch festzustellen, daß F9 mit beliebig vielen Peak-Summanden beschrieben werden kann, wenn man es nicht vorzieht, den Verlauf abschnittsweise zu modellieren.
Vorstellbar ist ferner, daß diese Peaks nicht – wie im Verlauf Nr. 3 - deutlich getrennt sind, sondern sich bei komplexeren Verläufen überlappen.

3.7. Die erfolgreichen Eröffnung des okkludierten Koronargebietes

3.7.1. Modellierung der Eröffnung von Okklusionen – Modell 4c

Zur Modellierung einer einer erfolgreichen Eröffnung eines okkludierten Koronargebietes bei z.B. Lysetherapie führen wir in das Modell 4a einen besonderen Lysezweig, den Fluß F13, ein und gelangen so zum Modell 4c[15], daß in der Abb 32 dargestellt ist.
F13 ist zunächst ein gewöhnlicher Fluß, der aus dem Produkt der Geschwindigkeitskonstanten k13 und dem Inhalt des vorangehenden Kompartiments M10(t) besteht. Dieser Fluß stellt einen „Kurzschluß“ zwischen dem Kompartiment M10, das die unmittelbar in der Nähe des AMI-geschädigten Myokards liegende Koronarregion repräsentieren soll, und M2, der peripheren Blutbahn dar. Der Wert k13 ergibt sich im Verlauf der Optimizing-Prozedur durch die vorgegeben Beobachtungen des Verlaufs, sollte aber bei erfolgreicher Lyse erwartungsgemäß deutlich höher als k10 und k11 (Flüsse F10 und F11) liegen.

In den Fluß F13 wird nun eine Sprungfunktion, die den Übergang von null nach eins beschreibt, als zusätzlicher Faktor eingeführt. Die Darstellung dieser Funktion

[15] Die um ein Kompartiment erweiterte Modell-Reihe 4 liefert bei der Optimierung kleinere Fehlerquadratsummen als die Modell-Reihe 2.

in Tabellenform („Look-up“ in ModelMaker) ist nicht sinnvoll, weil die Optimize-Prozedur nicht damit arbeiten kann. Statt dessen führen wir die symmetrische Sigmoidal-Funktion, als einfachste uns bekannte, stetige Sprungfunktion ein:

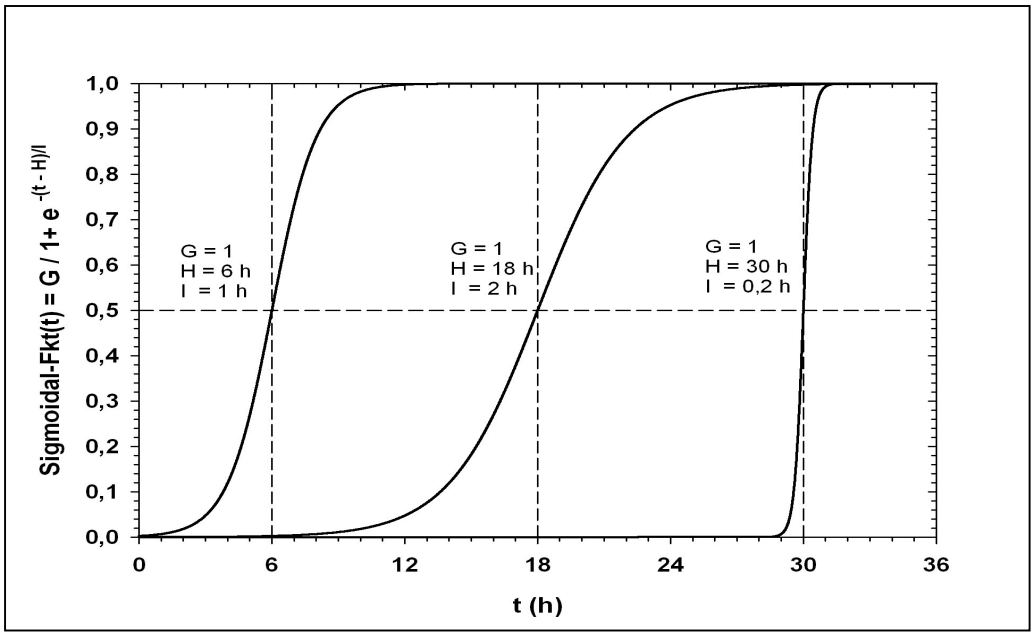
$$\text{Sigmoidal-Fkt (t)} = \frac{G}{1 + e^{-(H - t)/I}} \qquad \textit{Ausdr. 29}$$

Mit *G : Sprunghöhe der Funktion*

H : zeitliche Lage des Wendepunktes der Funktion

I : beschreibt die Steigung des Anstiegs während des Sprungs

Abb. 31: Auswirkung der Veränderung der Parameter G, H und I auf den Verlauf der Sigmoidal-Funktion (Ausdr. 29).



Beispiele für diese Funktion sind in der Abb. 31 dargestellt.

Diese Funktion ermöglicht die Modellierung der Eröffnung und - nach Anwendung der Optimize-Prozedur - die Beantwortung folgender Fragen:

<u>Wann</u>, <u>wie schnell</u> und <u>wie effektiv</u> fand die Eröffnung statt?

3.7.1.1. Anwendung des Modells 4c auf beobachtete Verläufe

Die Eröffnung von Okklusionen im Koronargebiet nach erfolgreicher systemischer Lysetherapie [20] wurde jeweils mit den Beobachtungen aus 3 Verläufen (Nr. 35, 48, 34) modelliert.

Die entsprechenden Lösungsfunktionen des optimierten Modellsystems sind mit den Beobachtungen (Dreiecke) sowie den Verläufen von F9 (Freisetzung des Myoglobins (= $Myoglobin_{AMI}$) aus dem Myokard) und F13 (Fluß des Myoglobins (= $Myoglobin_{Lyse}$), das über den Lysezweig lief) in den Abb. 33 - 35 abgebildet. Darunter sind jeweils die Ergebnisse der Optimierung in den Tabellen 20 – 22 aufgelistet.

Abb. 32: Das Modell 4c.

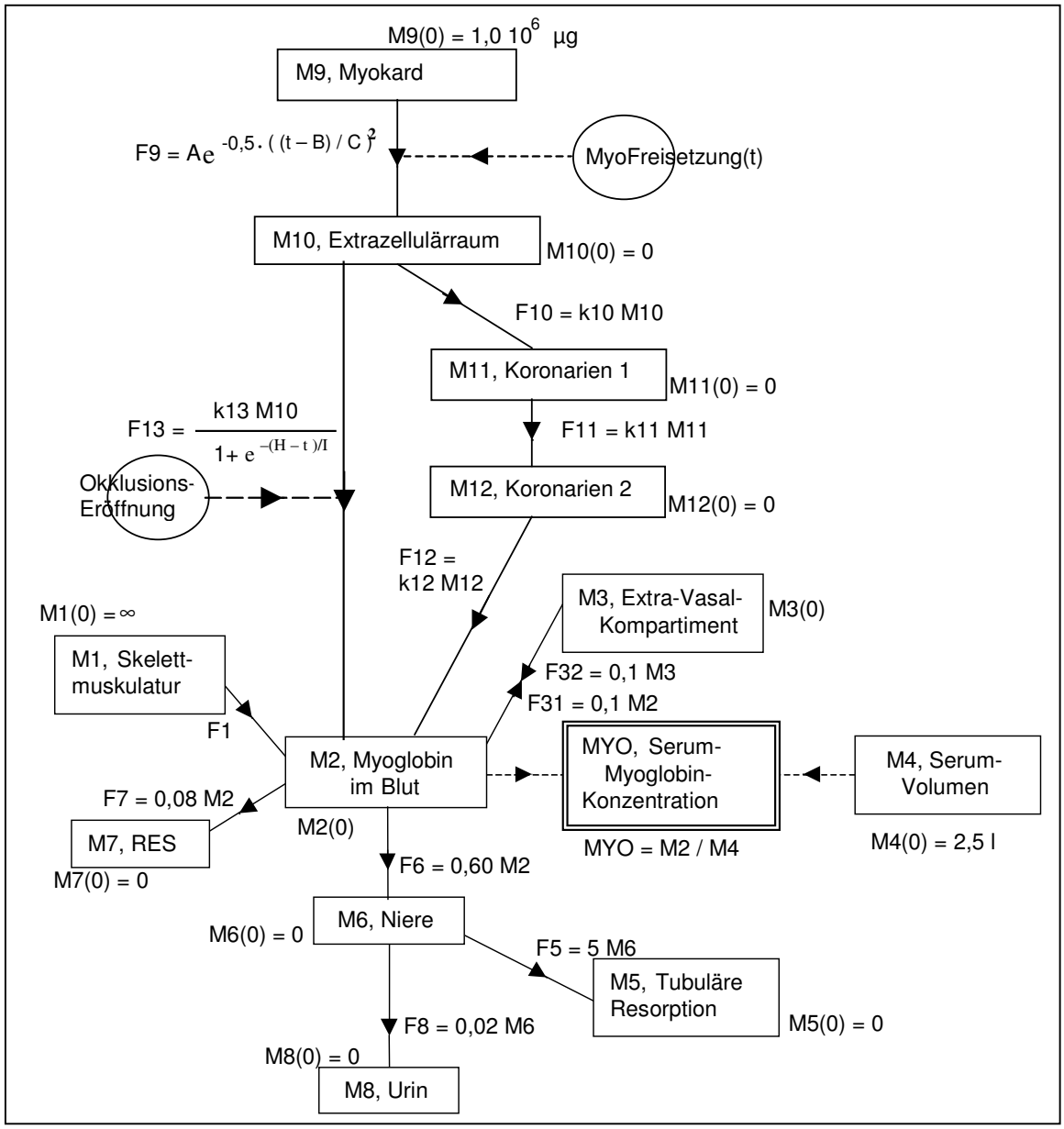


Abb. 33: Der beobachtete Verlauf Nr. 35 modelliert mit Modell 4c sowie der mutmaßlicher Verlauf ohne Eröffnung der Okklusion. Verläufe von F9 und F13.

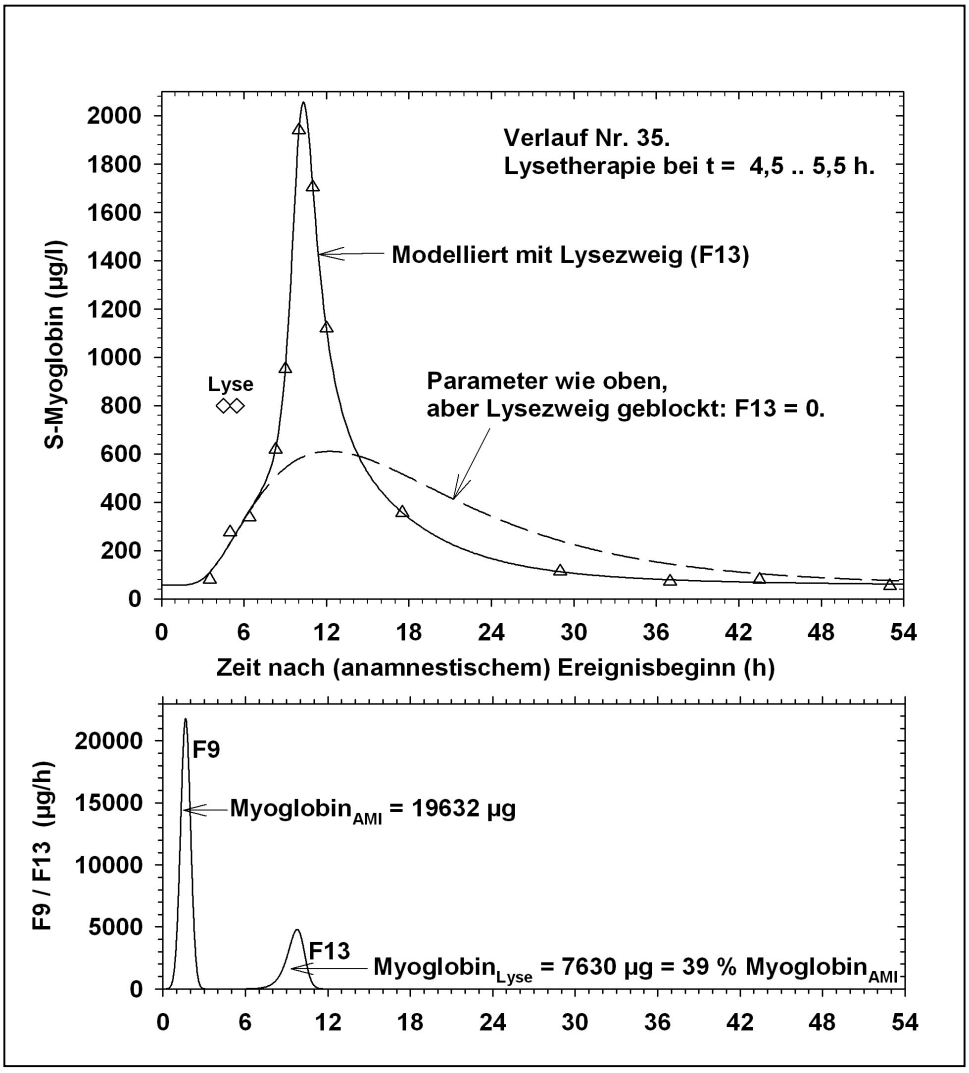


Tabelle 20: Optimierte Modell-4c-Parameter des Verlaufs Nr. 35, Parameter der Anpassungsgüte, abgeschätze AMI-Größe sowie abgeschätzter Anteil des Myoglobins, der über den Lyse-Zweig F13 lief (Myoglobin$_{Lyse}$).

Parameter	*Wert*	*Parameter*	*Wert*
$A_{optimiert}$ (µg/h)	21832,56	M2(0) (µg)	142,4
$B_{optimiert}$ (h)	1,6465	F1 (µg/h)	96,8319
$C_{optimiert}$ (h)	0,3587	K31 = k32 (h^{-1})	0,1
$k10_{optimiert}$ (h^{-1})	0,1192	$k13_{optimiert}$ (h^{-1})	5,994
$k11_{optimiert}$ (h^{-1})	0,2167	$H_{optimiert}$ (h)	10,3276
$k12_{optimiert}$ (h^{-1})	0,4863	$I_{optimiert}$ (h)	0,4880
Myoglobin$_{AMI}$ (µg)	**19632**	Myoglobin$_{Lyse}$ (µg)	7630
AMI-Größe (g)	7,46	= x % Myoglobin$_{AMI}$	x = **39**
R^2	0,9992	χ^2	3840

Abb. 34: Der beobachtete Verlauf Nr. 48 modelliert mit Modell 4c sowie der mutmaßlicher Verlauf ohne Eröffnung der Okklusion. Verläufe von F9 und F13.

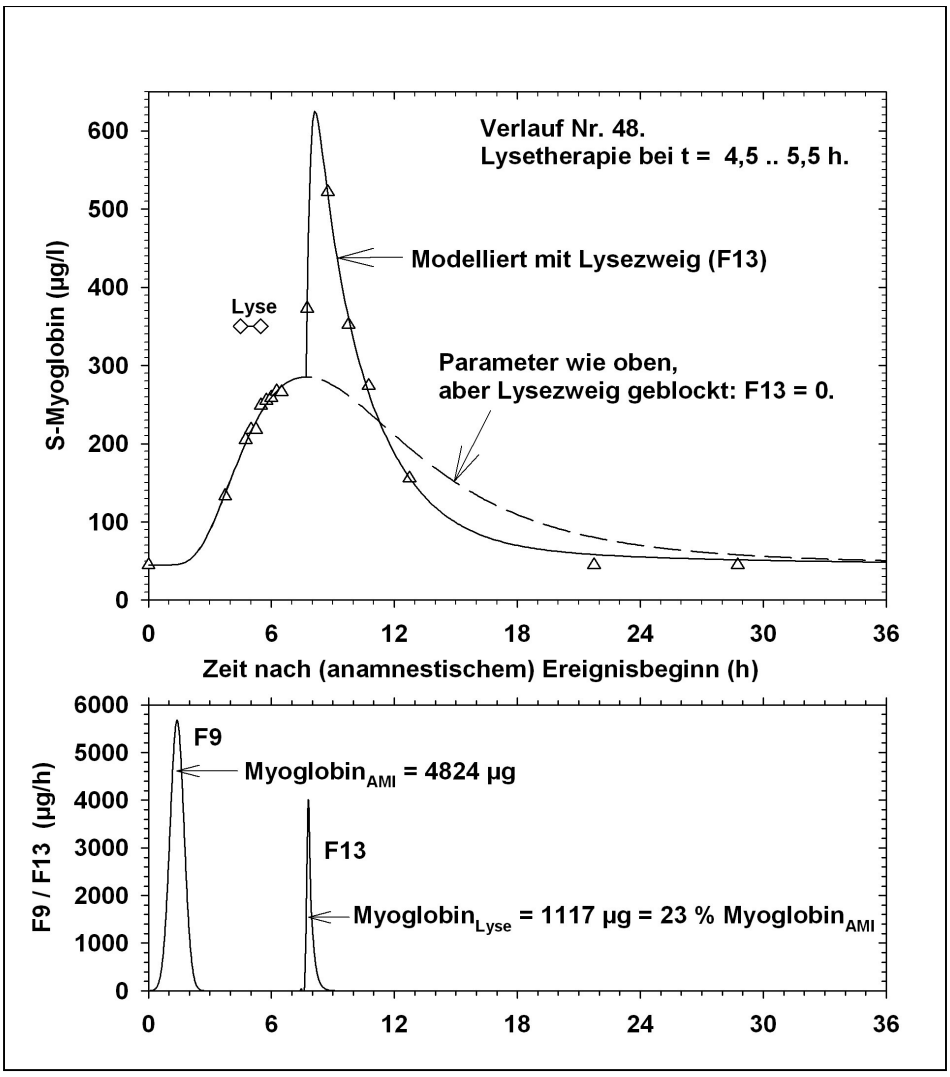


Tabelle 21: Optimierte Modell-4c-Parameter des Verlaufs Nr. 48, Parameter der Anpassungsgüte, abgeschätze AMI-Größe sowie abgeschätzter Anteil des Myoglobins, der über den Lyse-Zweig F13 lief.

Parameter	***Wert***	***Parameter***	***Wert***
$A_{optimiert}$ (µg/h)	5681,54	M2(0) (µg)	112,5
$B_{optimiert}$ (h)	1,3966	F1 (µg/h)	76,5000
$C_{optimiert}$ (h)	0,3387		
$k10_{optimiert}$ (h^{-1})	0,2171	$k13_{optimiert}$ (h^{-1})	5,314
$k11_{optimiert}$ (h^{-1})	0,5019	$H_{optimiert}$ (h)	7,7125
$k12_{optimiert}$ (h^{-1})	0,7127	$I_{optimiert}$ (h)	0,0117
$Myoglobin_{AMI}$ (µg)	**4824**	$Myoglobin_{Lyse}$ (µg)	1117
AMI-Größe (g)	1,83	= x % $Myoglobin_{AMI}$	x = **23**
R^2	0,9971	χ^2	702

Abb. 35: Der beobachtete Verlauf Nr. 34 modelliert mit Modell 4c sowie der mutmaßliche Verlauf ohne Eröffnung der Okklusion. Verläufe von F9 und

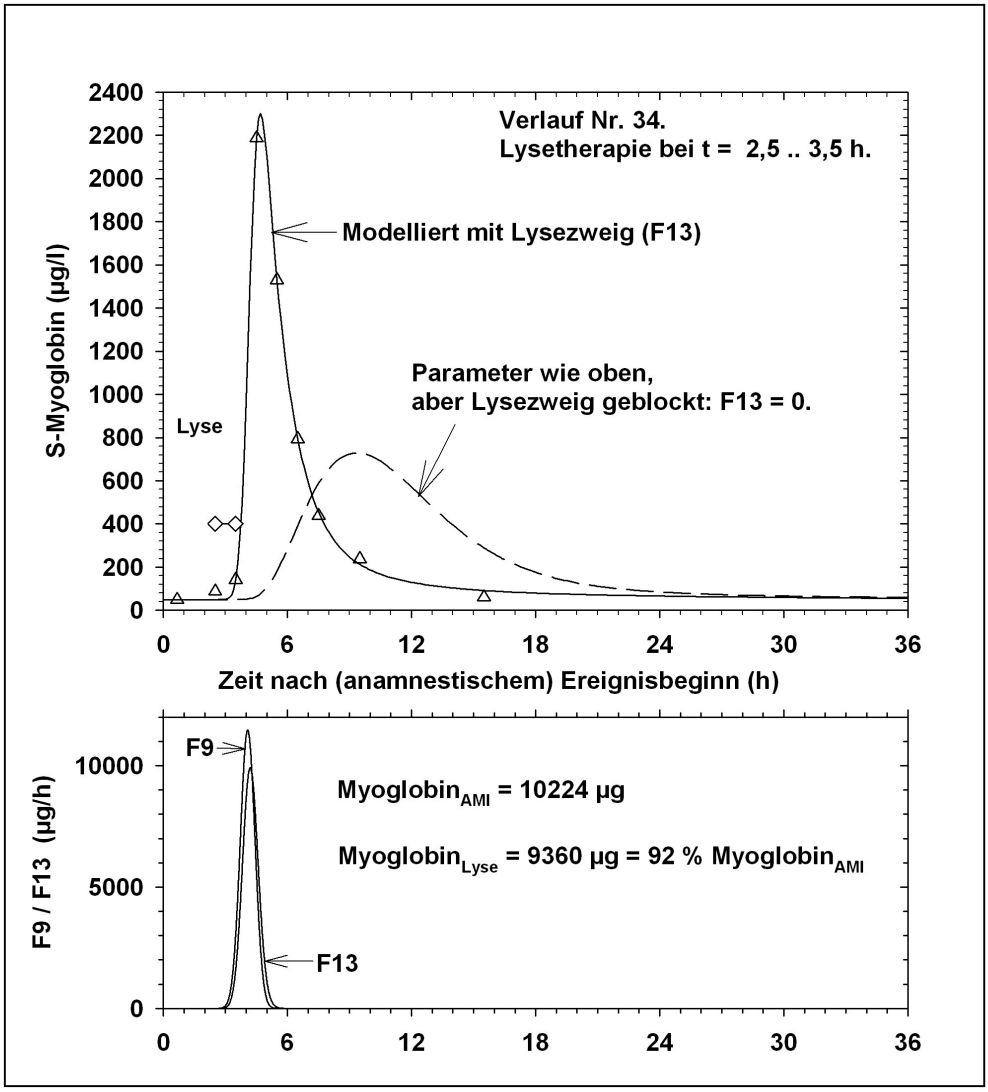


Tabelle 22: Optimierte Modell-4c-Parameter des Verlaufs Nr. 34, Parameter der Anpassungsgüte, abgeschätze AMI-Größe sowie abgeschätzter Anteil des Myoglobins, der über den Lyse-Zweig F13 lief.

Parameter	*Wert*	*Parameter*	*Wert*
$A_{optimiert}$ (µg/h)	11483,23	M2(0) (µg)	125
$B_{optimiert}$ (h)	4,0731	F1 (µg/h)	85,0000
$C_{optimiert}$ (h)	0,3552		
$k10_{optimiert}$ (h^{-1})	0,6099	$k13_{optimiert}$ (h^{-1})	6,679
$k11_{optimiert}$ (h^{-1})	0,4936	$H_{optimiert}$ (h)	2,9070
$k12_{optimiert}$ (h^{-1})	0,4897	$I_{optimiert}$ (h)	0,2224
$Myoglobin_{AMI}$ (µg)	**10224**	$Myoglobin_{Lyse}$ (µg)	9360
AMI-Größe (g)	3,89	= x % $Myoglobin_{AMI}$	x = **92**
R^2	0,9993	χ^2	3342

Zusätzlich sind in den Abb. 34 – 36 die Integrale von F9 und F13 sowie die Lösungsfunktionen bei Blockade des Lysezweigs F13 und gleichzeitiger Beibehaltung aller anderen optimierten Parameter (= mutmaßlicher Verlauf bei Nicht-Eröffnung der Okklusion) dargestellt.
Die Integrale unter F9 ergeben sich - wie oben bereits mehrfach angewandt – mit dem Ausdr. 20.
Die Integrale unter den asymmetrischen Verläufen F13 wurden im Programm TableCurve mit der Funktion „Pearson IV“ approximiert und dann integriert.
Damit erhält man den Anteil des Myoglobins ($Myoglobin_{Lyse}$), das über den Lysezweig F13 geflossen ist, am gesamten aus dem Myokard freigesetzten Myoglobin ($Myoglobin_{AMI}$). Dieser durchaus sehr unterschiedliche Anteil ist als Prozentwert sowohl in den Abb. 33 – 35 als auch in den Tabellen 20 – 22 angegeben.

3.7.1.2. Anwendung des Modells 4c auf beobachtete Verläufe mit erfolgreicher Eröffnung von Okklusionen: PTCA mit Dilatation

Die Eröffnung einer Okklusionen im Koronargebiet nach erfolgreicher Dilatation während PTCA wurde mit einer aktuellen Beobachtung (Verlauf R.B.), die wir dokumentierten, während diese Arbeit entstand, modelliert. Dabei wurde das Serumvolumen auf M4 = 4,1 l, entsprechend dem später im Abschnitt. 3.10.1. (S. 121) eingeführten Ausdr. 38 und unter Verwendung des Hkt und des Gewichts des Patienten, festgelegt.
Die nach Optimierung resultierende Lösungsfunktion und die Parameter des optimierten Modells 4c sind analog zum Abschnitt 3.7.2.1. in der Abb. 36 und der Tabelle 23 dargestellt. Der Myoglobin-Anteil, der über den Kurzschluß F13 fließt, wurde hier $Myoglobin_{PTCA}$ genannt.

Abb. 36: Der beobachtete Verlauf R.B., bei dem eine Okklusion während der PTCA eröffnet wurde, modelliert mit Modell 4c sowie der mutmaßliche Verlauf ohne Eröffnung der Okklusion. Unten: Verläufe von F9 und F13.

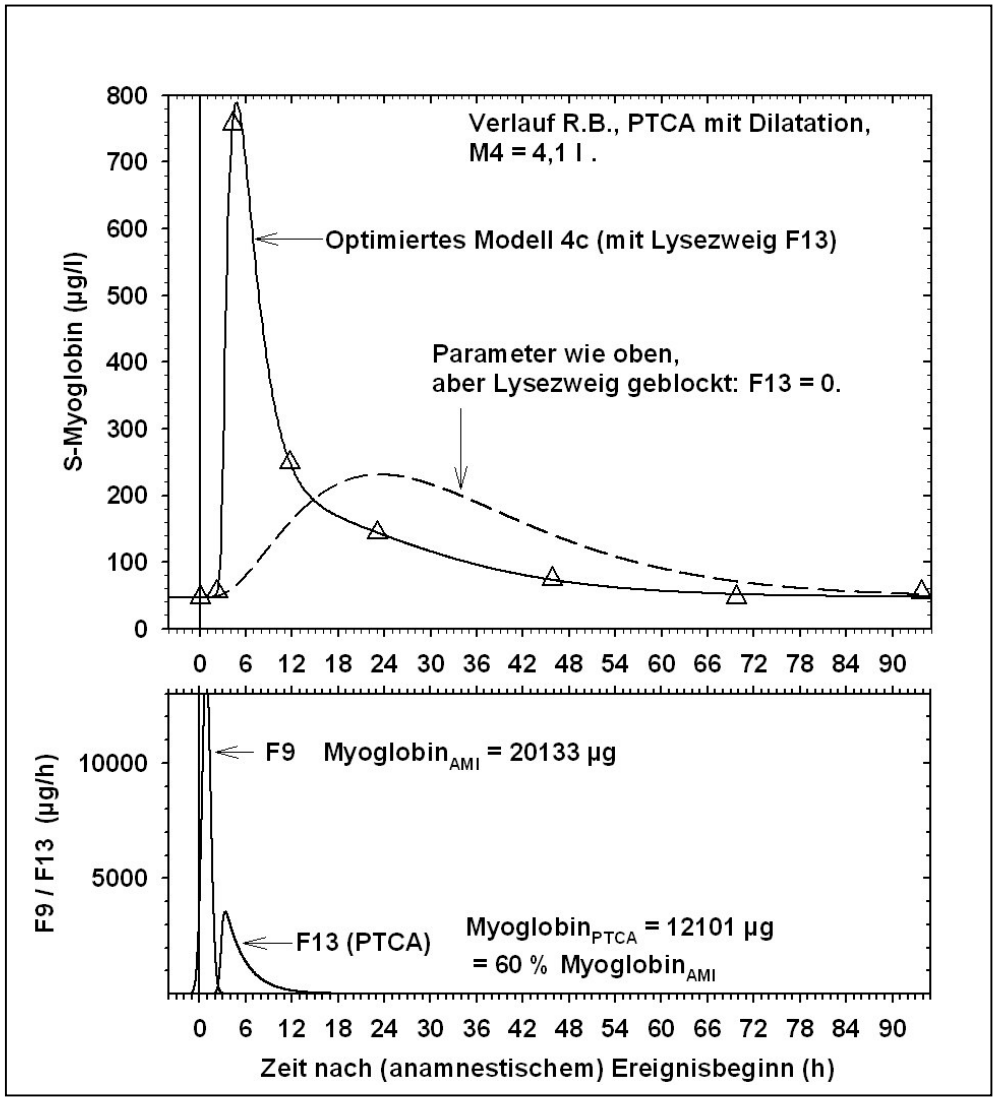


Tabelle 23: Optimierte Modell-4c-Parameter des Verlaufs R.B., Parameter der Anpassungsgüte, abgeschätzte AMI-Größe sowie Myoglobin$_{PTCA}$.

Parameter	***Wert***	***Parameter***	***Wert***
$A_{optimiert}$ (µg/h)	14245,38	**M4 (l)**	**4,1**
$B_{optimiert}$ (h)	0,91806	M2(0) (µg)	192,7
$C_{optimiert}$ (h)	0,56384	F1 (µg/h)	131,036
$k10_{optimiert}$ (h^{-1})	0,10174	$k13_{optimiert}$ (h^{-1})	0,28074
$k11_{optimiert}$ (h^{-1})	0,09710	$H_{optimiert}$ (h)	2,87907
$k12_{optimiert}$ (h^{-1})	0,100895	$I_{optimiert}$ (h)	0,184119
Myoglobin$_{AMI}$ (µg)	**20133**	Myoglobin$_{PTCA}$ (µg)	12101
AMI-Größe (g)	7,66	= x % Myoglobin$_{AMI}$	x = **60**
R^2	0,9998	χ^2	75,20

3.7.2. Anwendung des Modells 4c auf einen Spontanverlauf ohne Lysetherapie oder PTCA

Wir optimierten das Modell 4c auch auf den bereits mehrfach modellierten Spontanverlauf Nr. 29 ohne Lysetherapie oder PTCA. Analog zum Abschnitt 3.7.1. sind die Ergebnisse der Optimize-Prozedur in der Abb. 37 und der Tabelle 24 dargestellt.

Es fällt auf, daß der abgeschätzte Anteil des Myoglobins, der über den (eine evtl. Okklusions-Eröffnung beschreibenden) Zweig F13 fließt, im optimierten Modell 4c nur 12 % beträgt. Die optimierte Geschwindigkeitskonstante k13 dieses Flusses ist mit 0,1209 h^{-1} deutlich kleiner als die entsprechenden k13-Werte der erfolgreichen Okklusions-Eröffnungen der vorangehenden Abschnitte (Tabellen 20 – 23, Abschn. 3.7.1.1. und 3.7.1.2.).
In der Abb. 37 ist auch der Verlauf des ersten Abschnitts, F10, des als okkludiert angenommen Weges des optimierten Modells 4c abgebildet. Das Integral unter F10 ($Myoglobin_{Non\text{-}Lyse}$) addiert sich erwartungsgemäß mit dem Integral unter F13 ($Myoglobin_{Lyse}$) zum Integral unter F9 ($Myoglobin_{AMI}$).
Das hier für den Verlauf Nr. 29 abgeschätzte $Myoglobin_{AMI}$, stimmt im übrigen sehr gut mit den Ergebnissen der Modellierung des Verlaufs Nr. 29 mit den Modellen 2, 3. 4, 2a, 3a und 4a (siehe Tabelle 17, Abschn. 3.5.4.1. sowie Tabelle 18, Abschn. 3.5.5.) überein.
Wie in den vorangehenden Abschnitten ist der Zweig F13 des optimierten Modells 4c auf Null gesetzt worden. Die sich dann ergebende Lösungsfunktion ergibt den mutmaßlichen Verlauf unter der Bedingung, daß keine Okklusions-Eröffnung stattfand.

Abb. 37: Der beobachtete Spontan-Verlauf Nr. 29 modelliert mit Modell 4c unter der Annahme, daß eine Okklusion eröffnet wurde, sowie der mutmaßliche Verlauf ohne Eröffnung der Okklusion. Unten: Verläufe von F9, F10 und F13.

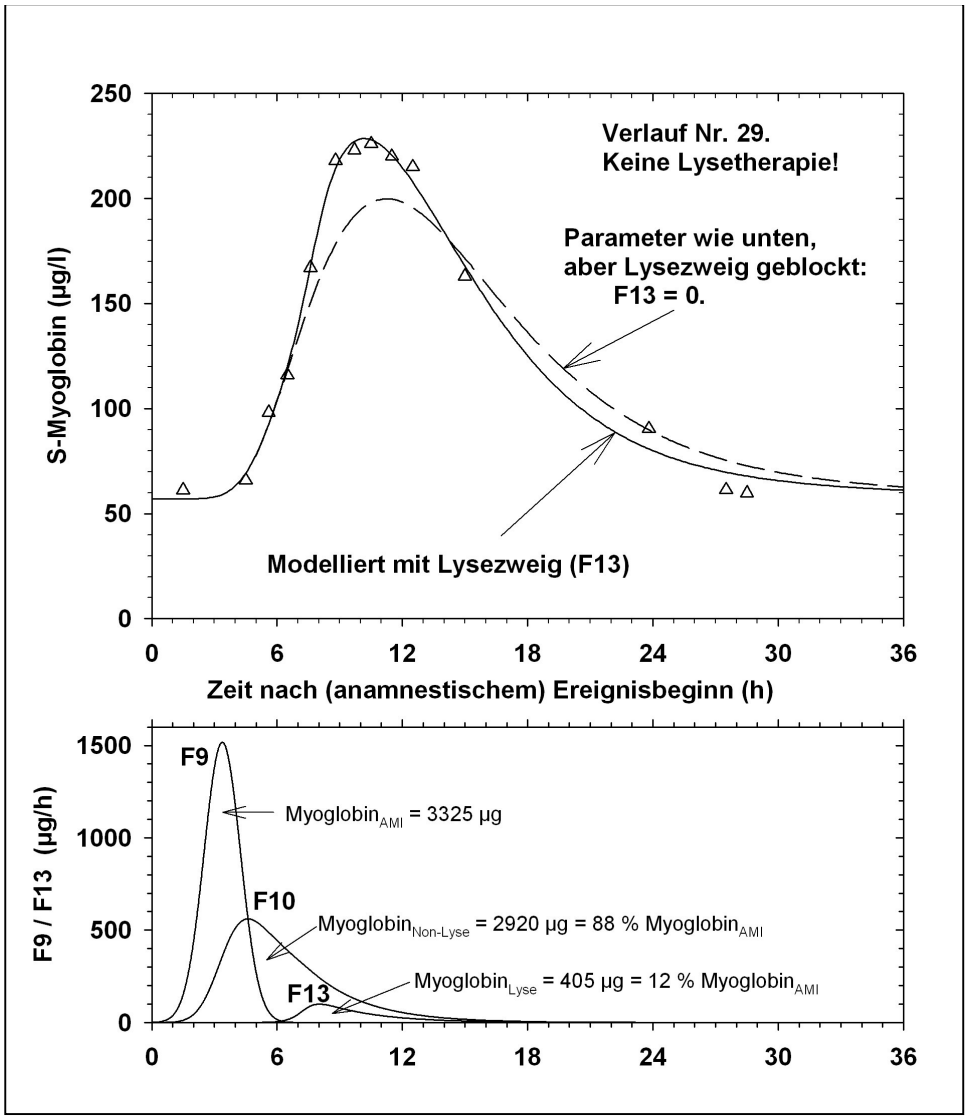


Tabelle 24: Optimierte Modell-4c-Parameter des Verlaufs Nr. 29, Parameter der Anpassungsgüte sowie abgeschätzte AMI-Größe.

Parameter	***Wert***	***Parameter***	***Wert***
$A_{optimiert}$ (µg/h)	1517,45	M2(0) (µg)	142,4
$B_{optimiert}$ (h)	3,3766	F1 (µg/h)	96,8319
$C_{optimiert}$ (h)	0,8741		
$k10_{optimiert}$ (h^{-1})	0,2556	$k13_{optimiert}$ (h^{-1})	**0,1209**
$k11_{optimiert}$ (h^{-1})	0,3135	$H_{optimiert}$ (h)	7,3413
$k12_{optimiert}$ (h^{-1})	0,4365	$I_{optimiert}$ (h)	0,3578
$Myoglobin_{AMI}$ (µg)	**3325**	$Myoglobin_{Lyse}$ (µg)	405
AMI-Größe (g)	1,26	= x % $Myoglobin_{AMI}$	x = **12**
R^2	0,9934	χ^2	414

3.7.3 Einfluß des Extravasal-Kompartiments M3 auf Verläufe mit Okklusionseröffnung

Gemäß GROTH und SYLVEN [33], die die Kinetik von ^{125}I-S-Myoglobin in Probanden und Patienten beobachteten, setzten wir die Geschwindigkeitskonstanten, die den Fluß zum und vom Extravasal-Kompartiment M3 beschreiben, im Modell 4c (siehe Abb. 32) auf die von diesen Autoren gefundenen, ungleichen Werte: k31 (M2 $\rightarrow$ M3) = 2,0 h^{-1}, k32 (M3 $\rightarrow$ M2) = 0,9 h^{-1}.

Mit diesen Werten fließt das Myoglobin schnell in das Extravasal-Kompartiment M3 hinein, aber deutlich langsamer wieder ab.

Wie schon in der Abb. 16 gezeigt wurde, können bei Ungleichheit der Geschwindigkeitskonstanten k32 und k32 im Gleichgewichtszustand, wie er sich bei konstantem physiologischem Zufluß via F1 und konstantem Abfluß via F6 und F7 nach kurzer Zeit einstellt, die Kompartimente M2 und M3 nicht mehr dieselben Inhalte aufweisen.

Tabelle 25: Optimierte Parameter des Modells 4c, mit vorgegebenem **k31 = 2,0 h^{-1}** und **k32 = 0,9 h^{-1}** entsprechend Lit. [33], für den **Verlauf Nr. 35**, Parameter der Anpassungsgüte, abgeschätze AMI-Größe sowie abgeschätzter Anteil des Myoglobins, der über den Lyse-Zweig F13 lief.

Parameter	***Wert***	***Parameter***	***Wert***
$A_{optimiert}$ (µg/h)	25258	M2(0) (µg)	142,4
$B_{optimiert}$ (h)	3,414	F1 (µg/h)	96,8319
$C_{optimiert}$ (h)	0,33630	M3(0) (µg)	**316,446**
$k10_{optimiert}$ (h^{-1})	0,05236	$k13_{optimiert}$ (h^{-1})	26,003
$k11_{optimiert}$ (h^{-1})	5,3428	$H_{optimiert}$ (h)	10,63
$k12_{optimiert}$ (h^{-1})	23,1504	$I_{optimiert}$ (h)	0,5218
$Myoglobin_{AMI}$ (µg)	**21292**	$Myoglobin_{Lyse}$ (µg)	**15652**
AMI-Größe (g)	8,10	= x % $Myoglobin_{AMI}$	x = **73**
R^2	0,9960	χ^2	**19987**

In einer Voroptimierung (siehe MATERIAL UND METHODEN) wurde daher der Gleichgewichtsinhalt des Extravasal-Kompartiments M3(0) = 316,446 µg festgelegt, so daß der Beginn des S-Myoglobin-Verlaufs - wie zu erwarten - eine Parallele zur t-Achse bildet. (Andernfalls füllt oder leert sich M3 bei der Gleichgewichtseinstellung

und der MYO-Verlauf weicht kurz nach t = 0 unrealistisch nach oben oder unten ab.)

Mit der eigentlichen Optimize-Prozedur paßten wir dann die Parameter des Modells 4c oberhalb von M2 mit diesen Vorgaben (wie schon oben im Abschnitt 3.7.2. (Abb. 33 und Tabelle 20) beschrieben) an den Verlauf Nr. 35 an.
Die Optimierungsprozedur lieferte mit diesen Vorgaben trotz mehrfacher Läufe nur eine verhältnismäßige geringe Anpassungsgüte. Der Punkt 9 des Verlaufs Nr. 35 (17,5 h / 355 µ/l) wird nicht erfaßt.
Wir bezogen darauf k31 und k32 mit in den Optimierungsprozeß ein. Mit den optimierten Werten k31 = 1,2900 h^{-1} und k32 = 0,8258 h^{-1} ergab sich eine deutlich bessere Anpassung (siehe Tabelle 26, χ^2) und Erfassung aller Punkte des Verlaufs Nr. 35.

Tabelle 26: Parameter des Modells 4c mit **$k31_{optimiert}$ = 1,2900 h^{-1}** und **$k32_{optimiert}$ = 0,8258 h^{-1}** für den **Verlauf Nr. 35**.
Weitere Angaben wie in Tabelle 25

Parameter	***Wert***	***Parameter***	***Wert***
$A_{optimiert}$ (µg/h)	28304	M2(0) (µg)	142,4
$B_{optimiert}$ (h)	1,92	F1 (µg/h)	96,8319
$C_{optimiert}$ (h)	0,26968	M3(0) (µg)	64,0817
$k10_{optimiert}$ (h^{-1})	0,099250	$k13_{optimiert}$ (h^{-1})	15,64960
$k11_{optimiert}$ (h^{-1})	0,15046	$H_{optimiert}$ (h)	10,96
$k12_{optimiert}$ (h^{-1})	8,50283	$I_{optimiert}$ (h)	0,54639
$Myoglobin_{AMI}$ (µg)	**18906**	$Myoglobin_{Lyse}$ (µg)	**13802**
AMI-Größe (g)	7,19	= x % $Myoglobin_{AMI}$	x = **73**
R^2	0,9995	χ^2	**2510**

Wir variierten k31 und k32 in einer Pilotstudie mehrfach. Alle Variationen und die Auswirkungen auf $Myoglobin_{AMI}$ und $Myoglobin_{Lyse}$ sind in der Tabe 27 dokumentiert.
Es fällt auf, daß $Myoglobin_{AMI}$ durch diese Variation relativ wenig beeinflußt wird: Mittelwert = 19220 µg, VK = 7,8 %.
Die Myoglobinmenge, die über den Lyse-Zweig F13 fließt, $Myoglobin_{Lyse}$, verändert sich jedoch erheblich. Mit ansteigendem k31 steigt auch $Myoglobin_{Lyse}$ und

dessen prozentualer Anteil an $Myoglobin_{AMI}$ deutlich an.

Tabelle 27: Auswirkung der Variation von k31 und k32. **Verlauf 35**

k31	***k32***	***$Myoglobin_{AMI}$***	***$Myoglobin_{Lyse}$***	***= Anteil an $Myoglobin_{AMI}$***	***R^2***	***χ^2***
0,1	0,1	19632	7630	39%	0,9992	3840
0,9	2,0	19133	9045	47%	0,9976	11898
1,0	1,0	17138	11702	68%	0,9977	11656
1,29*	0,826*	18906	13802	73%	0,9995	2510
2,0	0,9	21292	15652	73%	0,9960	19987

* optimierte Werte

3.8. Unkomplizierter AMI und Niereninsuffizienz

Im Kapitel 3.4. hatten wir das Verhalten bei chronischer Niereninsuffizienz aber auch bei vorübergehender, akuter Niereninsuffizienz untersucht. Zur Beschreibung beider Formen der Niereninsuffizienz erwies sich dabei der von uns in die glomeruläre Filtration F6 unseres Modells eingeführte $Faktor_{GFR}$ (Abschnitt 3.4.2.) als geeignet.

Bei **chronischer** Niereninsuffizienz kann man außerdem über den Ausdr. 14 eine direkte Beziehung zwischen GFR und S-Kreatinin herleiten (siehe Abschnitt 3.4.4. und Abb. 19).
Diese gilt allerdings nicht für **akute** Änderungen der GFR: Analog zum in der Abb. 21 (Abschnitt 3.4.5.) dargestellten, verzögerten Anstiegs des S-Myoglobins bei akutem GFR-Abfall, gibt das an einem bestimmten Zeitpunkt gemessene S-Kreatinin keine Auskunft über die gleichzeitig bestehende GFR.

Das S-Kreatinin kann uns jedoch Hinweise auf den mutmaßlichen Verlauf von GFR-Einschränkungen geben und helfen, eine Funktion als Abschätzung des jeweiligen individuellen Verlaufs zu gewinnen.

Wir wollen dieses an dem für unseren Zweck leider recht kleinen Datensatz des in

Abb. 2 bzw. Abb. 38 dargestellten Verlaufs 10 skizzieren bzw. demonstrieren:

Wir haben in der Abb. 38 als Dreiecke die beobachteten S-Myoglobin-Werte, als Linie die versuchte Approximation (mit 2 Log-Normal-Funktionen) des zeitlichen S-Myoglobin-Verlaufs und als Quadrate die S-Kreatinin-Werte des Verlaufs Nr. 10 dargestellt. Letztere sind durch Geraden verbunden, um einen besseren Eindruck vom S-Kreatin-Verlauf zu erhalten.
Im unteren Diagramm der Abb. 38 sind die durch Umrechnung der S-Kreatin-Werte mit dem Ausdr. 14 gewonnenen, die Einschränkung der GFR beschreibenden und eigentlich nur für konstante Nierenfunktion geltenden $Faktor_{GFR}$-Werte abgebildet.

Wir meinen, daß in der ersten Hälfte des Verlaufs eine kurzfristige, akute Verringerung der GFR mit darauffolgender Verbesserung vorliegt. Der gesamte, fast 100 h lange Verlauf ist jedoch durch eine stetige Verringerung der GFR gekennzeichnet. Entsprechend wurde der individuelle, zeitliche Verlauf des $Faktor_{GFR}$ mit der Summe aus einer Gauss-Funktion und einer Geraden approximiert:

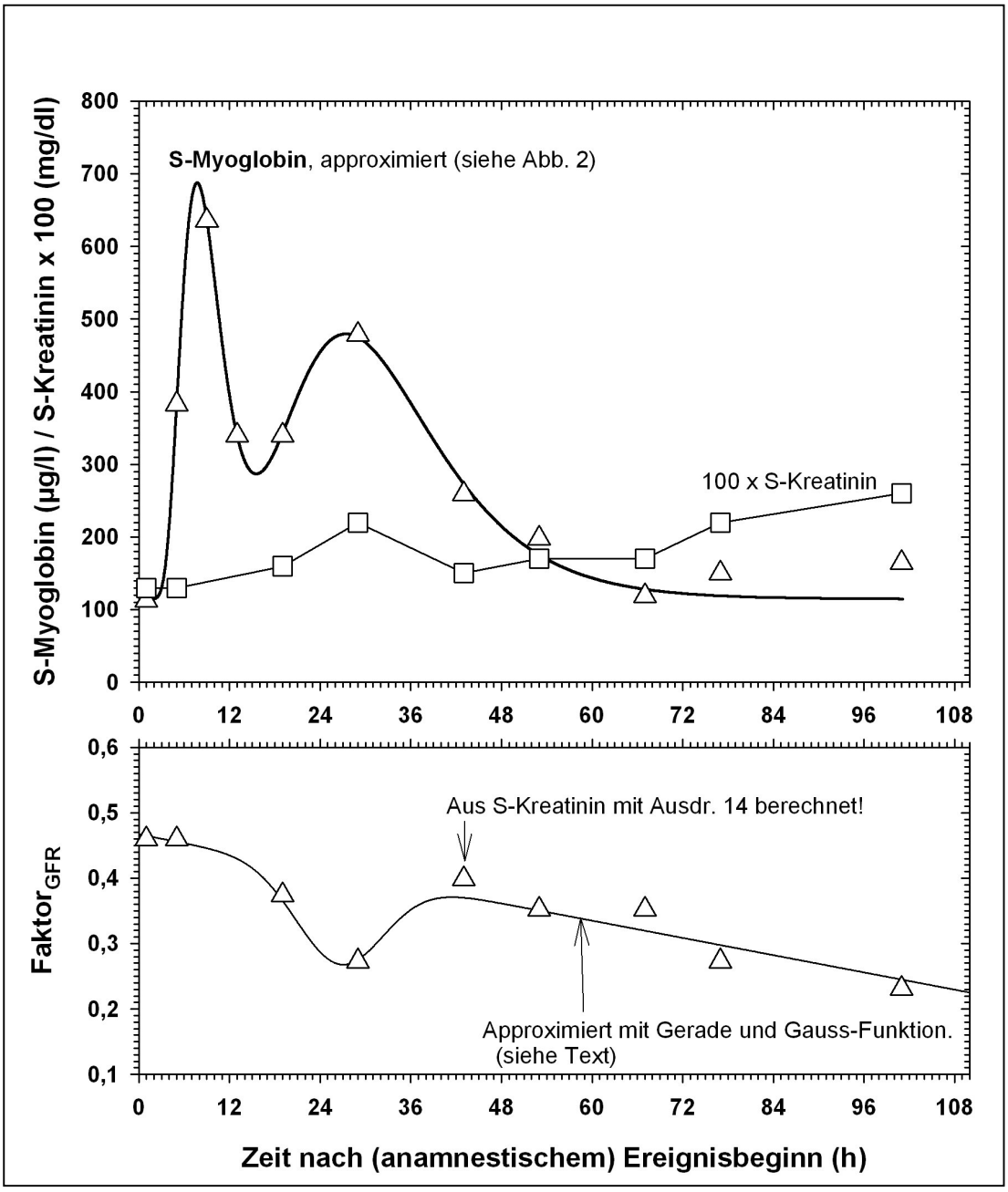
$$Faktor_{GFR}(t) = D + E \cdot t + F \cdot e^{-\frac{1}{2}\left(\left(G - t\right) / H\right)^2} \qquad \textit{Ausdr. 30}$$

Mit $D = 0{,}4669$ $G = 26{,}547\ h$ *(Zeitl. Lage des Gauss-Peaks)*
$E = -0{,}002197\ h$ $H = 5{,}7453\ h$ *(Breite des Gauss-Peaks)*
$F = -0{,}1402$ *(Tiefe des Gauss-Peaks)*

Der Graph dieser Funktion ist im unteren Diagramm der Abb. 38 dargestellt.

Aus dem bereits oben gesagten ist allerdings klar, daß diese Funktion nicht den wahren Verlauf der GFR widerspiegelt! Sie muß deutlich nach links verschoben sein, da ein aus GFR-Reduktion resultierender S-Kreatinin- oder S-Myoglobin-Anstieg dieser Einschränkung nur mit einer gewissen Verzögerung folgen kann (siehe auch Abb. 18 und 21 !).
Die hier eingesetzte Funktion ist als daher nur als Hilfsfunktion und zum Einstieg in die Optimierung zu sehen.
Insbesondere nehmen wir zunächst an, daß die „wahre“ Funktion ebenso strukturiert ist wie der Ausdr. 30: als Summe aus Linear- und Gauss-Funktion.

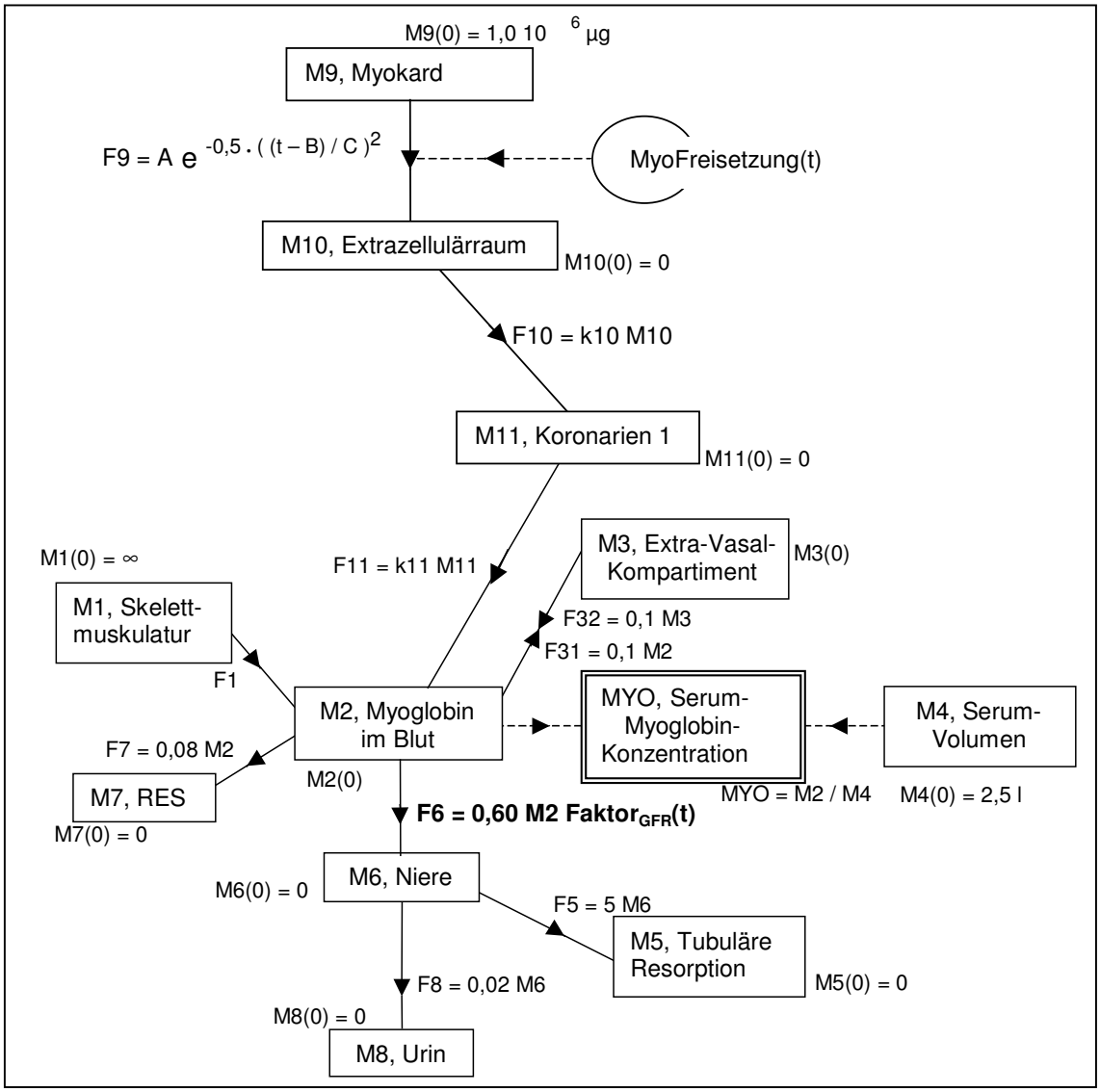
Abb. 38: Mit 2 Log-Norm-Funktionen approximierter Verlauf Nr. 10.
Die Dreiecke sind S-Myoglobin-, die Quadrate S-Kreatinin-Beobachtungen.
Im unteren Diagramm ist eine Abschätzung des $Faktor_{GFR}$-Verlaufs unter Verwendung des Ausdr. 14 dargestellt.



Wir fügen – wie übrigens bereits im Model 1b demonstriert – dem Fluß F6 des Modells 2a, der den Fluß des Myoglobins von M2 (Myoglobin im Blut) nach M6 (Niere) beschreibt und die glomeruläre Filtration modelliert, die allgemeine Funktion $Faktor_{GFR}(t)$ zu und erhalten so das Modell 2c, das in der Abb. 39 dargestellt ist.

Hier können wir nun die individuelle Funktion $Faktor_{GFR}(t)$ des Verlaufs Nr. 10, den Ausdr. 30, einsetzen, die Parameter D bis H in geeigneter Weise vorgeben und die Optimize Prozedur, die automatisierten Optimierungsläufe, durchführen.
Vor der eigentlichen Optimierung nahmen wir einen konstanten, der physiologischen Rhabdomyolyse entstammenden S-Myoglobin-Level von M2(0) = 110 µg/l an und fanden bei den hier immer verwendeten Vorgaben für die renale und RES-Elimination den optimierten Wert für F1 = 187,544 µg Myoglobin / h.

Abb. 39: Modell 2c. Die Werte, die im Verlauf der Optimierung des S-Myoglobin-Verlaufs Nr. 10 gefunden wurden, sind in der Tabelle 28 und im Ausdr. 31 dokumentiert.



Weil im hier vorliegenden, individuellen Verlauf weniger Punkte als zu optimierende Parameter vorlagen, ergänzten wir den S-Myoglobin-Verlauf mit den Werten der vollen Stunden aus der Approximierung (Abb. 38). Den Verlauf ließen wir beim

letzten gemessenen S-Myoglobin-Wert (t = 101 h) enden.

Es waren mehrere Anläufe und selbst im letzten Schritt über 10.000 Optimierungsläufe notwendig, um zu einem plausiblen Ergebnis mit einer nicht mehr oder nur noch minimal zu verringernden Abweichungsquadratsumme zu gelangen.
Im Verlauf dieser Prozedur sahen wir uns außerdem gezwungen, einen quadratischen Summanden in den $Faktor_{GFR}(t)$ des Verlaufs 10 einzuführen und die symmetrische Gauss-Funktion durch die assymmetrische LogNorm(t)-Funktion zu ersetzen, so daß diese Funktion nach der Optimierung folgendermaßen aussah:

$$Faktor_{GFR}(t) = D + E \cdot t + F \cdot t^2 + G \cdot e^{-\frac{1}{2}\left(\ln(t/H)/I\right)^2} \qquad \textit{Ausdr. 31}$$

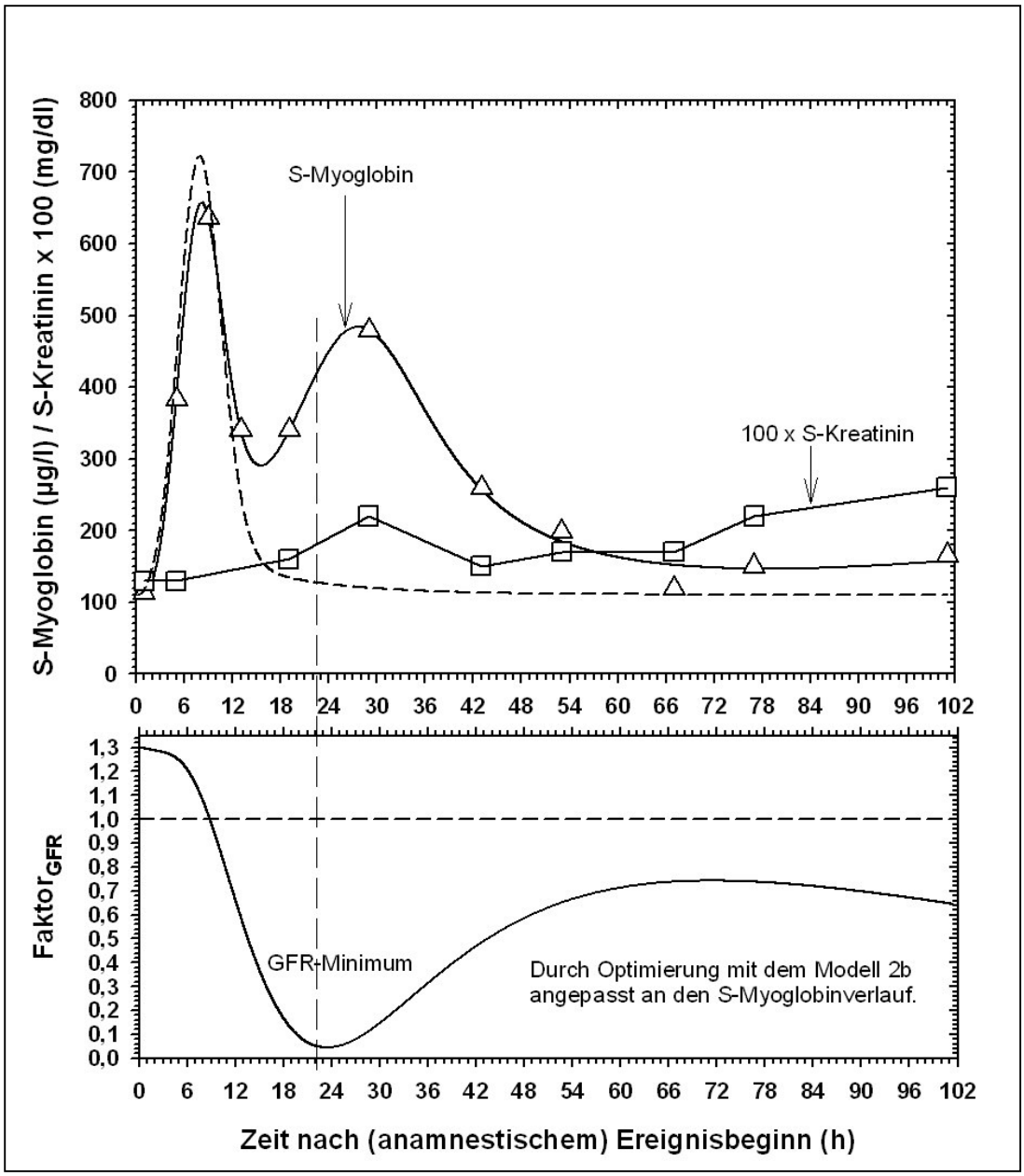
Die optimierten Koeffizienten-Werte (D .. I) für den Verlauf Nr. 10 sind in der Tabelle 28 dokumentiert.

Tabelle 28: Optimierte Modell-2c-Parameter des Verlaufs Nr. 10, Parameter der Anpassungsgüte, abgeschätzte AMI-Größe sowie optimierte Parameter der zugehörigen $Faktor_{GFR}(t)$-Funktion.

Parameter	***Wert***	***Parameter***	***Wert***
$A_{optimiert}$ (µg/h)	1330,3	M2 = M3 (µg)	275
$B_{optimiert}$ (h)	5,9518	F1 (µg/h)	187,544
$C_{optimiert}$ (h)	2,34439		
$Myoglobin_{AMI}$ (µg)	**7818**	$D_{optimiert}$ (h)	1,3004
AMI-Größe (g)	**2,97**	$E_{optimiert}$ (h)	-0,00627563
$k10_{optimiert}$ (h-1)	3,003	$F_{optimiert}$ (h)	-3,08109E-07
$k11_{optimiert}$ (h-1)	1,98	$G_{optimiert}$ (h)	-1,11206655
R^2	0,9949	$H_{optimiert}$ (h)	22,525445
χ^2	1397	$I_{optimiert}$ (h)	0,537273276

Der zugehörige Graph der optimierten $Faktor_{GFR}(t)$-Funktion, die das Modell 2b mit den optimierten Parametern für den Verlauf Nr. 10 liefert, ist im unteren Diagramm, die zugehörige MYO-Lösungsfunktion im oberen Diagramm der Abb. 40 dargestellt.

Abb. 40: Ergebnisse der Modellierung und Optimierung des Verlaufs Nr. 10 mit dem Modell 2b. Die Dreiecke sind gemessene S-Myoglobin-konzentrationen. Die durchgezogene Linie stellt die Lösungsfunktion des auf diese Meßpunkte optimierten Modells 2b dar.
Der gestrichelte Verlauf ergäbe sich, wenn $Faktor_{GFR}$ = const. = 1 wäre.



In der Abb. 40 sieht man außerdem, daß um die 48. Stunde des Verlaufs ein zweites, kleineres $Faktor_{GFR}$-Minimum liegen könnte. Eine entsprechende Fortsetzung des Optimierungsprozesses sollte daher eine noch bessere Anpassung der MYO-Lösungsfunktion an die Beobachtungen erreichen.
Das hier dargestellt muß aber zur Demonstration genügen.

3.9. Die Ausscheidung von Myoglobin in den Urin.

Als vorletzten Entwicklungsschritt wollen wir das Modell auf die Ausscheidung des Myoglobins in den Urin ausdehnen.
Uns liegen dazu nur rudimentäre Meßergebnisse vor, so daß die folgenden Darstellungen zunächst eher theoretischen Charakter haben.

Auch mit den heutigen, analytisch sensitiven Methoden ist beim Gesunden im Urin normalerweise kein oder allenfalls geringe Mengen Myoglobin nachweisbar. Wir fanden im Selbstversuch in mehreren frischen Spontan-Urin-Proben als Höchstwert 4 µg Myoglobin / l und im Übrigen überwiegend Ergebnisse unterhalb der Messgrenze (Herstellerangabe: „Unter 3 µg/l“). Wir schätzen, daß der Gesunde maximal 5 µg Myoglobin / 24 h ausscheidet.
Andererseits werden bei Patienten der Intensivstationen mit massiver Rhabdomyolyse und S-Myoglobin-Konzentrationen > 100.000 µg/l mit dem Urin große Mengen Myoglobin ausgeschieden[16].
Dieses an die Glukoseausscheidung erinnernde und dort als „Nierenschwelle“ bezeichnete Phänomen muß die Modellierung beschreiben können.

Wie bereits in der Einleitung diskutiert wird Myoglobin glomerulär filtriert. Da jedoch aus verständlichen Gründen der Organismus die für ihn wertvollen Aminosäuren nicht verlieren möchte, werden sie tubulär resorbiert. Der genaue Mechanismus und die Lokalisation dieser Resorption kleiner Eiweißmoleküle, die ausführlich in den Lehrbüchern der Physiologie [21] [34] beschrieben wird. sollen für die hier entwickelte Modellierung zunächst keine Rolle spielen.

3.9.1. Mathematische Beschreibung der Begrenzung der tubululären Resorption

Wir nehmen vereinfachend an, daß jedes Myoglobinmolekül vor seinem Durchtritt durch die Tubuluswand für eine kurze Zeit einen bestimmten Anteil der insgesamt

[16] Myoglobin ist im Urin bei pH < 10 instabil und muß sofort nach Uringewinnung bestimmt werden. Die Veränderung des Myoglobins beginnt wahrscheinlich schon in der Harnblase. Ein weiter verfeinertes Modell sollte evtl. - was den Rahmen dieser Arbeit allerdings sprengte - die pH- und temperaturabhängige Kinetik dieser Veränderung berücksichtigen.

begrenzten Tubuluswandfläche besetzt.

Bei niedrigen tubulären Myoglobinkonzentrationen bzw. geringer Myoglobinmenge im gesamten Tubulussystem, M6 (siehe Abb. 38 bzw. 41), kann man für den Durchfluß durch die Tubuluswand F5 Proportionalität zu M6 annehmen:

$$F5 = k5 \cdot M6 \qquad \textit{Ausdr. 32}$$

Diese Beziehung sollte bei Gesunden ohne vorhergehende Muskelarbeit gelten.

Mit steigender Konzentration der Myoglobinmoleküle wird die freie Wandfläche für nachdrängende Moleküle immer knapper. Schließlich ist eine Sättigung der Tubuluswandfläche erreicht und der Strom F5 erreicht eine Wert $F5_{max}$, der auch bei weiter ansteigendem M6 nicht größer werden kann.

In Analogie zu den Überlegungen LANGMUIRs [35] bzw. MICHAELIS und MENTENs [36], die sich mit derartigen Sättigungsphänomen beschäftigten (siehe Anhang 8.5.), schlagen wir daher vor, die tubuläre Resorptionsgeschwindigkeit F5, die Geschwindigkeit mit der das Myoglobin durch die Tubuluswand entschwindet, in unserem Modell mit folgendem Ausdruck zu beschreiben:

$$F5(t) = F5_{max} \cdot \frac{a \cdot M6(t)}{1 + a \cdot M6(t)} \qquad [\mu g/h] \qquad \textit{Ausdr. 33}$$

F5(t): Geschwindigkeit der tubulären Myoglobin-Resorption [µg/h]

$F5_{max}$: Maximal Geschwindigkeit der tubulären Myoglobin-Resorption [µg/h]

M6(t): Menge des zur Zeit t im Tubulussystem befindlichen Myoglobins [µg]

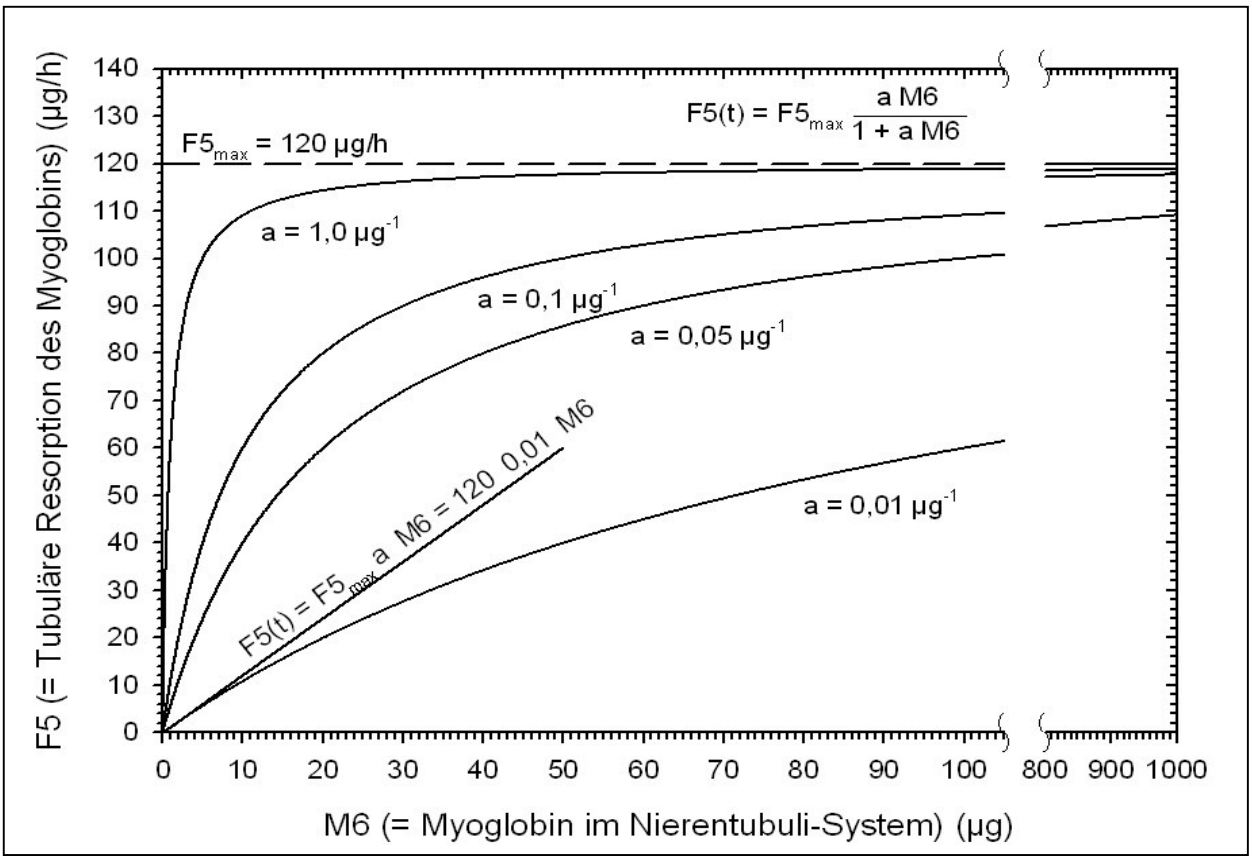
a: Koeffizient [μg^{-1}]

Für kleine M6(t) geht der Nenner des Ausdr. 33 gegen 1. Der Ausdruck ($a \cdot F5_{max}$) ist dann die Geschwindigkeitskonstante k5 der tubulären Myoglobin-Resorption bei niedrigem M6 und damit auch bei niedrigen S-Myoglobin-Werten. Der Ausdr. 33 geht somit – wie oben gefordert - in den oben angenommenen Ausdr. 32 über.

In der Abb. 41 sind die Graphen, die sich mit dem Ausdr. 3 unter der Annahme, daß $F5_{max}$ = 120 µg/h beträgt, mit verschiedenen Werten für a ergeben, aufgetragen.

Die im Ausdr. 33 erscheinenden Größen a und $F5_{max}$ sind z.Zt. noch unbekannt und müssen durch Auswertung von Beobachtungen abgeschätzt werden.

Abb. 41. Vorschlag für die mathematische Beschreibung der Begrenzung der tubulären Myoglobin-Resorption mit Ausdr. 33.



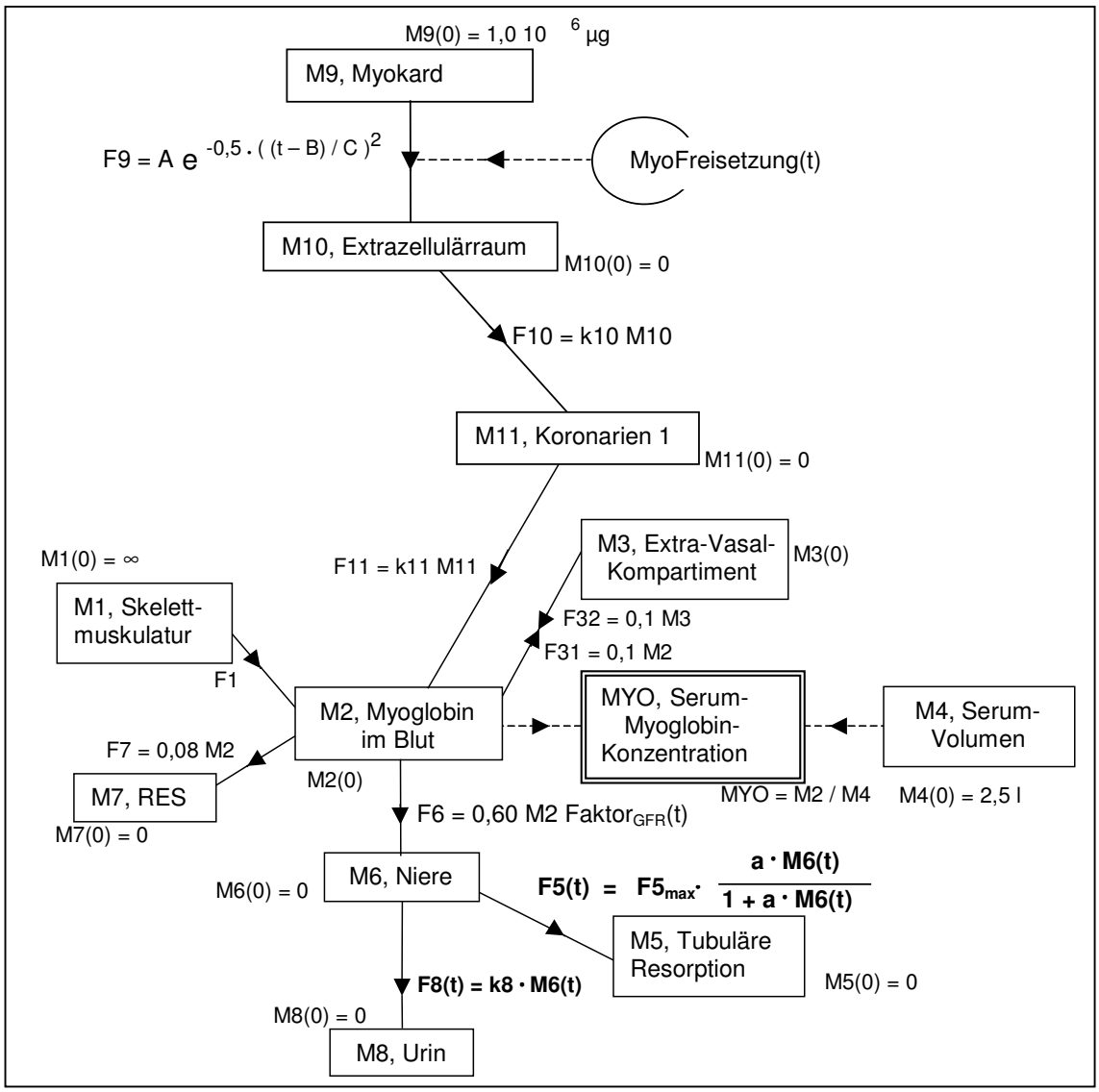
3.9.2. Einführung der Begrenzung der tubulären Rückresorption – Modell 2d

Indem wir im Modell 2a (Abb. 28) bzw. Modell 2b (Abb. 39) für die tubuläre Resorption des Myoglobins F5 den Ausdr. 33 einsetzen, entwickeln wir es weiter zum Modell 2d, das in der Abb. 42 dargestellt ist.

In diesem Modell wird die Ausscheidung von Myoglobin in den Urin von den Parametern $F5_{max}$, a und k8 bestimmt.

Der folgende Abschnitt versucht die Bedeutung dieser noch unbekannten Parameter auszuloten und Abschätzungen zu finden.

Abb. 42: Modell 2d. Der vorgeschlagene Ausdr. 33 zur Beschreibung der tubulären Resorption und der daraus resultierend Nierenschwelle für die Ausscheidung von Myoglobin in den Urin wird eingeführt.



3.9.3. Anwendung des Modells 2d – Einfluß der neuen Parameter

Wir setzen nun in das Modell 2d die für den Verlauf Nr. 29 und das Modell 2a optimierten Parameter aus der Tabelle 18 ein und variieren $F5_{max}$, a und k8.
Die Ergebnisse sind in der Tabelle 29 dokumentiert.
Der resultierende Verlauf des S-Myoglobins, MYO, und des aus dem Myokard freigesetzten Myoglobins, $Myoglobin_{AMI}$, für Verlauf Nr. 29 ist im oberen Diagramm, der Verlauf der tubulären Resorption F5 und der Ausscheidung in den Urin F8 im unteren Diagramm der Abb. 43 und 44 dargestellt.

In Abb. 43 wird $F5_{max}$, die maximale tubuläre Resorption, in Abb. 44 wird k8, die Geschwindigkeitskonstante der Ausscheidung in den Urin, variiert.

Der Parameter a weist nur einen geringen Einfluß auf die im Urin als Folge des AMI auftauchende Myoglobinmenge, $Myoglobin_{URIN}$, auf (Tabelle 29), denn er verändert lediglich die Steilheit des Anstiegs der tubulären Resorption F5 zum jeweiligen Myoglobin-Resorptions-Plateau.

Tabelle 29: Ergebnisse der Variation von $F5_{max}$, a und k8 modelliert mit **Modell 2d** und den für den **Verlauf Nr. 29** optimierten Parametern der Tabelle 18.

	$F5_{max}$ (µg/h)	***a (μg^{-1})***	***k8 (h^{-1})***	***F8 vor AMI (µg/h)***	***24-h-$Myoglobin_{URIN}$* vor AMI (µg/24 h)***	***M6(0)** (µg)***	***$Myoglobin_{URIN}$*** nach AMI (µg)***
1	**125**	0,3	0,1	0,7016	**16,8**	7,016	**1651**
2	**150**	0,3	0,1	0,4359	**10,5**	4,359	**1201**
3	**162,5**	0,3	0,1	0,3663	**8,8**	3,663	**1022**
4	**175**	0,3	0,1	0,3157	**7,6**	3,157	**866**
5	**200**	0,3	0,1	0,2473	**5,9**	2,473	**612**
6	150	**0,1**	0,1	1,2783	**30,7**	12,783	**1280**
7	150	**0,2**	0,1	0,6501	**15,6**	6,501	**1223**
8	150	**0,3**	0,1	0,4359	**10,5**	4,359	**1201**
9	150	**0,4**	0,1	0,3279	**7,9**	3,279	**1189**
10	150	**0,5**	0,1	0,2628	**6,3**	2,628	**1181**
11	150	**1,0**	0,1	0,1319	**3,2**	1,319	**1164**
12	150	0,3	**0,1**	0,4359	**10,5**	4,359	**1201**
13	150	0,3	**0,2**	0,8619	**20,7**	4,309	**1425**
14	150	0,3	**0,3**	1,2783	**30,7**	4,261	**1521**
15	150	0,3	**0,4**	1,6857	**40,5**	4,214	**1579**

* Abgeschätzte, während 24 h mit dem Urin ausgeschiedene Myoglobinmenge vor AMI.
** Abgeschätzte, im tubulären System im Gleichgewicht vorliegende Myoglobinmenge vor AMI.
*** Abgeschätzte Menge des nach dem AMI ausgeschiedene Myoglobinmenge.

Deutlichen Einfluß hat dagegen – wie zu erwarten - der Parameter $F5_{max}$: Wie in der Abb. 43 und in den Zeilen 1 – 5 der Tabelle 29 zu ersehen, sinkt die nach AMI

erscheinende Myoglobinmenge, die das tubuläre System verlassen und somit im Urin auftauchen kann ($Myoglobin_{URIN}$), mit dem Anstieg von $F5_{max}$ deutlich ab.

Abb. 43: Ausscheidung von Myoglobin in den Urin ($Myoglobin_{URIN}$) modelliert (Modell 2d) mit den Daten des Verlaufs Nr. 29 und verschiedenen Werten für **$F5_{max}$**. k8 = 0,1 h^{-1}, a = 0,3 μg^{-1}.

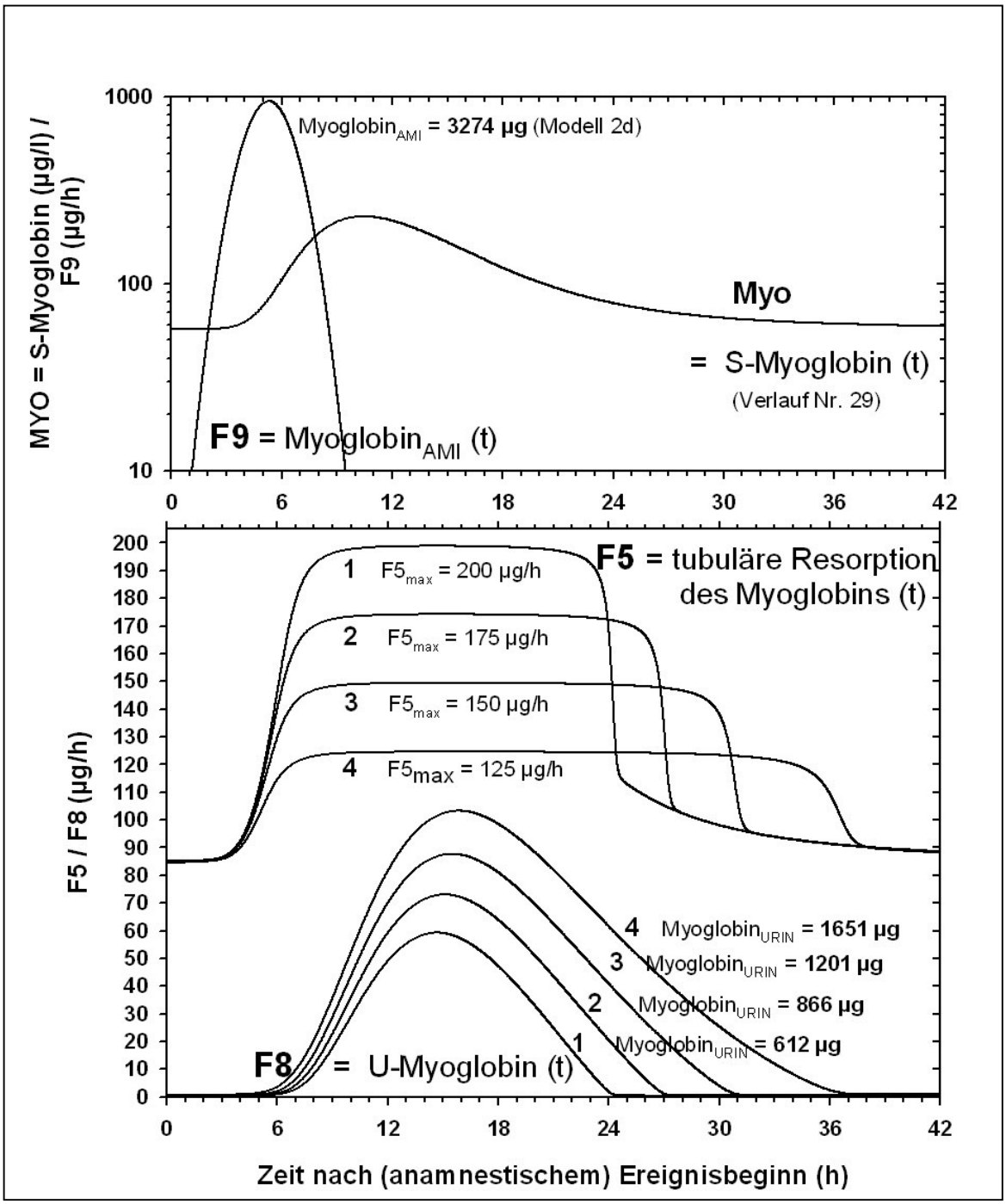
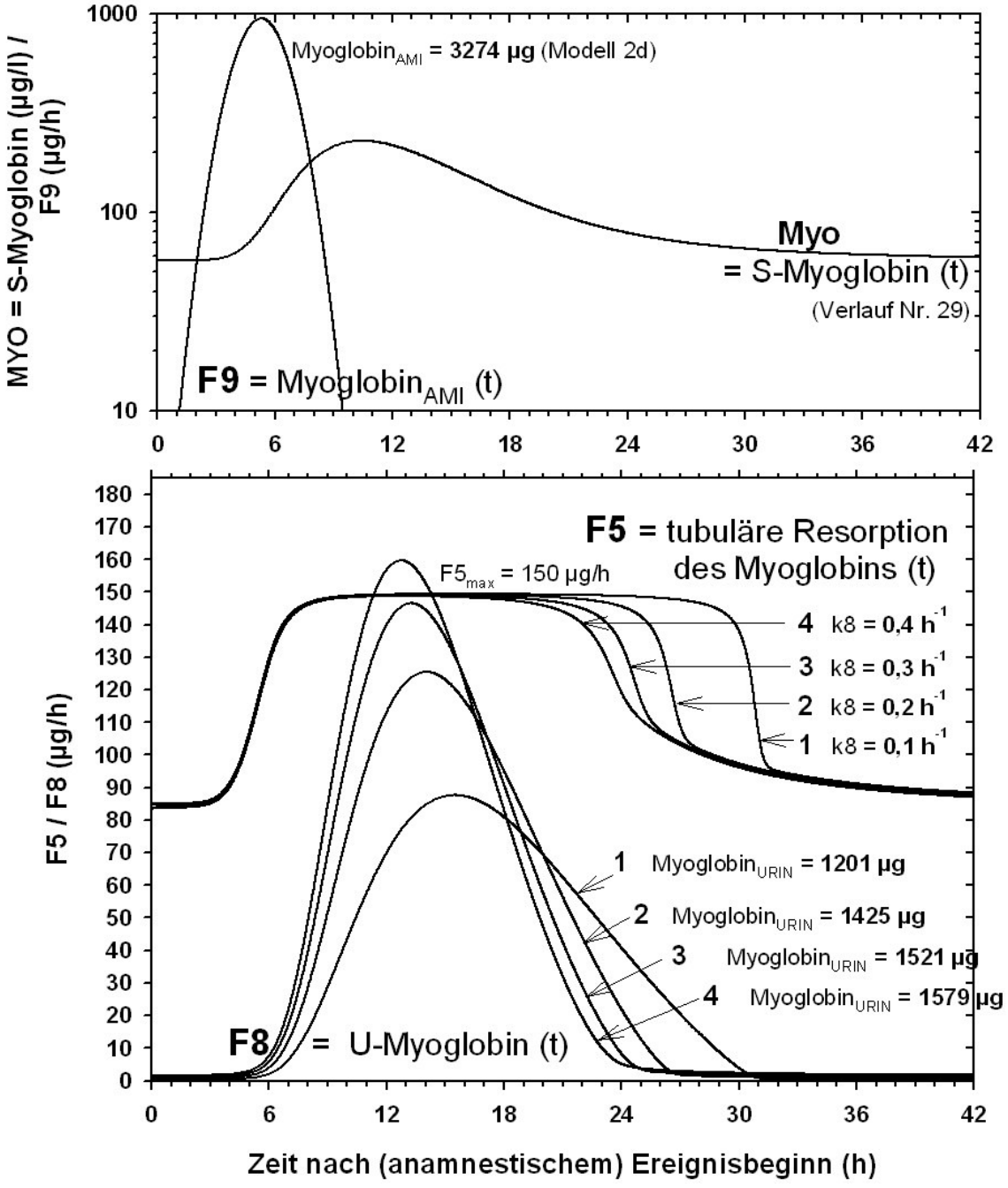


Abb. 44: Ausscheidung von Myoglobin in den Urin ($Myoglobin_{URIN}$) modelliert (Modell 2d) mit den Daten des Verlaufs Nr. 29 und verschiedenen Werten für **k8**. $F5_{max}$ = 150 µg h^{-1}, a = 0,3 $µg^{-1}$.



Aus den in der Abb. 43 bzw. der Tabelle 29 dargestellten theoretischen Ergebnissen kann **für k8 = 0,1 h^{-1}** sowie **a = 0,3 μg^{-1}** eine - vorläufig nur für den Verlauf Nr. 29 geltende - Beziehung zwischen der nach AMI ausgeschiedenen Myoglobinmenge ($Myoglobin_{URIN}$ nach AMI) und der maximalen Resorptionsgeschwindigkeit für Myoglobin ($F5_{max}$) hergeleitet werden:

- näherungsweise durch eine abfallende Exponentialfunktion

$$Myoglobin_{URIN}\ [\mu g] = A\ e^{-F5_{max}/B} - C \qquad \textit{Ausdr. 34}$$

Abschätzung für Verlauf Nr. 29: $A = 7549{,}4\ \mu g$

$R = 0{,}9999$ $B = 87{,}179\ \mu g/h$

$C = 148{,}97\ \mu g$

- etwas weniger genau, aber deutlich einfacher - auch durch eine abfallende Gerade

$$Myoglobin_{URIN}\ [\mu g] = A\ F5_{max} + B \qquad \textit{Ausdr. 34a}$$

Abschätzung für Verlauf Nr. 29: $A = -13{,}808\ h$

$R = 0{,}9896$ $B = 3314\ \mu g$.

Ebenso kann aus der Abb. 44 und der Tabelle 29 **für** den Verlauf Nr. 29 und **$F5_{max}$ = 150 µg/h** sowie **a = 0,3 μg^{-1}** eine Beziehung zwischen $Myoglobin_{URIN}$ nach AMI und k8 gewonnen werden:

$$Myoglobin_{URIN}\ [\mu g] = k8 / (A\ k8 + B) \qquad \textit{Ausdr. 35}$$

Abschätzung für Verlauf Nr. 29: $A = 5{,}680\ 10^{-4}\ \mu g^{-1}$

$R = 0{,}9999$ $B = 2{,}655\ 10^{-5}\ \mu g^{-1} h^{-1}$.

Die Variation von a hat demgegenüber wenig Einfluß auf $Myoglobin_{Urin}$ nach AMI: Den Zeilen 6 – 11 der Tabelle 29 kann man entnehmen, daß bei einer Änderung von a im Bereich a = 0,1 .. 1,0 μg^{-1} $Myoglobin_{URIN}$ nach AMI nur um 4,7 % vom Mittelwert abweicht.

3.10. Einfluß des Serumvolumens

In diesem letzten Abschnitt wollen das Modell weiter verfeinern, indem wir das Serumvolumen (Kompartiment M4) genauer betrachten definieren.
Der Einfluß des Serumvolumens auf die S-Myoglobin-Konzentration muß dabei in zweierlei Hinsicht berücksichtigt werden:

1. Wir haben bis hier ein zwar plausibles, aber ansonsten starres Serumvolumen der Patienten von 2,5 l angenommen. Das Serumvolumen muß im Modell jedoch realitätsnah und damit individuell definiert werden.
2. Das Serumvolumen der Patienten kann erheblich schwanken.

3.10.1. Vorschlag für ein individuelles Standard-Serumvolumen

Im Abschnitt 3.2. hatten wir das Volumen anhand der Angaben der Lit. [27] mit den Ausdr. 7, 7a und 7b auf den plausiblen Wert 2,5 l festgelegt.

Hieraus leiten wir jetzt, indem wir in den Ausdr. 7b die Ausdr. 7 und 7a einsetzen, ein individuelles Standard-Serumvolumen ($M4_{Standard}$) als Funktion des Körpergewichts des Patienten (KW), seines Hämatokrits (Hkt) sowie seines spezifischen Erythrozytenvolumens (EV) her:

$$M4_{Standard} = \frac{EV \cdot KW}{0{,}9 \cdot Hkt} \cdot (1 - Hkt) \qquad \textit{Ausdr. 37}$$

Mit: *EV* *= 0,025 l/kg Körpergewicht für Frauen*
EV *= 0,030 l/kg Körpergewicht für Männer*
KW *= Körpergewicht in kg*
Hkt *= Mittelwert aller Hämatokrite (Werte zwischen 0 und 1)*

Dieser Ausdruck wird in den meisten Fällen das Serumvolumen des Patienten ausreichend realistisch beschreiben.

3.10.2. Schwankungen des Serumvolumens

Hier wollen wir Schwankungen des Serumvolumens bzw. des Hkt, die bei gleichen freigesetzten Myoglobinmengen zu unterschiedliche S-Myoglobin-Konzentrationen führen, in unser Modell einarbeiten.

Entsprechend wird das Serumvolumen $M4_{Standard}$ in dieser Situation eine Funktion der Zeit, M4(t):

$$M4(t) = \frac{EV \cdot KW}{0{,}9 \cdot Hkt(t)} \cdot (1 - Hkt(t)) \qquad \textit{Ausdr. 38}$$

Mit: EV = 0,025 l/kg Körpergewicht für Frauen
EV = 0,030 l/kg Körpergewicht für Männer
KW = Körpergewicht des Patienten in kg
Hkt(t) = Hämatokrit-Funktion (Werte zwischen 0 und 1)

Bei der Anwendung des Ausdr. 38 muß allerdings die Funktion Hkt(t) mindestens näherungsweise, z.B. als Tabelle oder als Polynom, definiert sein.

Das versuchen wir an einem praktischen Beispiel im nächsten Abschnitt darzustellen.

3.10.3. Beispiel für die Modellierung eines Verlaufs unter Berücksichtigung der Schwankungen des Serumvolumens - Modell 4e.

Wir hatten den Verlauf R.B. im Abschnitt 3.7.2. als Beispiel für eine erfolgreiche Okklusionseröffnung während PTCA modelliert.
Allerdings weist der Verlauf R.B. deutliche Bewegungen des Hämatokrits auf:
Aufgenommen wurde der Patient mit einem Hämatokrit von 0,40, das sich innerhalb der nächsten 48 Stunden auf 0,32 stabilisierte und um die 90. Stunde - nach Verlegung auf eine periphere Station - wieder auf 0,38 anstieg.
Wir nehmen für den Patienten ein Körpergewicht von 82 kg an. Entsprechend dem Ausdr. 37 schwankte das Serumvolumen daher um ± 17 % zwischen 4,1 und 5,8 l.
Bei einer im steady state (= konstanter, physiologischer Zufluß aus der peripheren Muskulatur und konstanter Abfluß via RES und Niere) vor dem AMI-Ereignis angenommenen Myoglobinmenge im Kompartiment M2 von 192,7 µg errechnet sich damit sowohl eine S-Myoglobin-Konzentration von 47 µg/l (Hkt = 0,40) als auch eine solche von 33 µg/l (Hkt = 0,32).
Wir hatten den Wert von 47 µg/l im Abschnitt 3.7.2.2. als Basiswert und über den gesamten Verlauf als konstant angenommen. Hier müssen wir nun erfahren, daß

dieser Basiswert im Verlauf um 30 % absinkt, um dann wieder anzusteigen.

Wir haben den Hkt(t)-Verlauf R.B. - trotz der geringen Zahl der Beobachtungen - mit einem beliebigen mathematischen Ausdruck approximiert. Dabei war unsere wichtigste Intention, das prinzipielle Vorgehen an einem aktuellen Verlauf mit ausgeprägter Hkt-Deviation zu demonstrieren.
Indem wir Hkt(0) = 0,40 schätzten, lagen zusammen mit den Hkt(t)-Beobachtungen ausreichend Stützpunkte für den Ausdr. 38 vor. Unter Verwendung des Programms TableCurve erhielten wir so für den Verlauf R.B. folgende Approximation für Hkt(t):

$$Hkt(t) = \frac{A + C \cdot t^2 + E \cdot t^4}{1 + B \cdot t^2 + D \cdot t^4} \qquad \textit{Ausdr. 39}$$

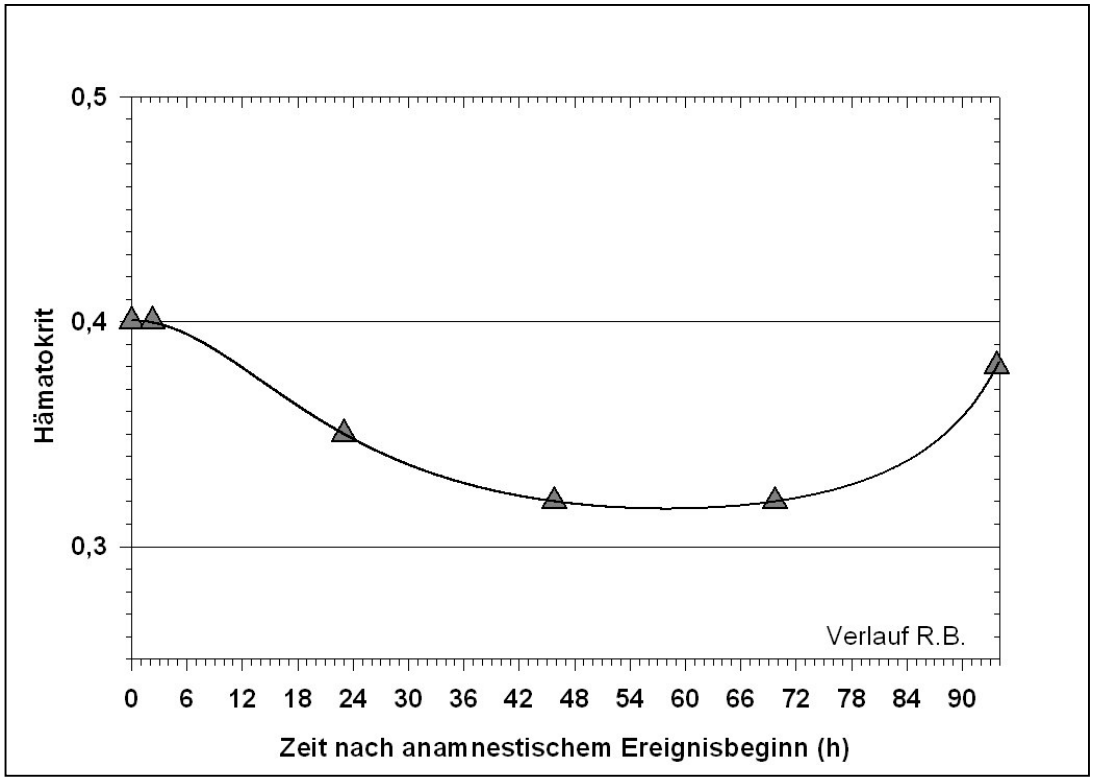
mit $A = 4{,}0045032 \cdot 10^{-1}$ $\quad D = -1{,}458921$

$B = 1{,}5621644 \cdot 10^{-3}$ $\quad E = -3{,}878436 \cdot 10^{-8}$

$C = 4{,}4491692 \cdot 10^{-4}$ $\quad R^2 = 0{,}9999$

Diese Funktion ist in der Abb. 45 dargestellt.

Abb. 45: Approximation der Funktion Hkt(t) für den Verlauf R.B. mit Ausdr. 42. Dreiecke: Beobachtungen und ein geschätzter Wert (Hkt(0) = 0,40).



Den Ausdr. 39 mit seinen Approximations-Koeffizienten für den Verlauf R.B. setzten wir zusammen mit dem Gewicht des Patienten (KW = 82 kg) und dem spezifischen Erythrozytenvolumen für Männer (EV = 0,030 l/kg) in den Ausdr. 38 ein.
Mit diesem so individualisierten und dynamisierten Ausdruck ersetzten wir das konstante Serumvolumen im Kompartiment M4[17] des Modells 4c (siehe Abb. 32).

Anschließend optimierten wir die Parameter des so erhaltenen Modells 4e mit den Beobachtungen des PTCA-Verlaufs R.B. .

Die entsprechende Lösungsfunktion des optimierten Modells ist – zusammen mit dem mutmaßlichen Verlauf bei erfolgloser Okklusionseröffnung und dem mutmaßlichen, nicht mehr zur t-Achse parallelen Basisverlauf ohne AMI - in der Abb.46 dargestellt.

Zusätzlich sind die optimierten Parameter in der Tabelle 30 dokumentiert.

Wie oben erwähnt, wurde der Verlauf R.B. bereits im Abschnitt 3.7.1.2. (S. 101) mit dem Modell 4c modelliert.
Um Vergleichbarkeit mit den hier erhaltenen Ergebnissen (Abb. 46, Tabelle 30) zu erreichen, wandten wir dort bereits der Ausdr. 37 (= individuelles Standardvolumen) an und schätzten damit ein konstantes Serumvolumen M4 = 4,1 l ab.

Es fällt beim Vergleich der dort erhaltenen Ergebnisse (Seite 102, Abb. 36, Tabelle 23) mit den hier erhaltenen auf, daß das die Infarktgröße beschreibende $Myoglobin_{AMI}$ beim als konstant angenommenen Serumvolumen (M4 = 4,1 l) um 25 % kleiner ist als das hier mit variablem Serumvolumen (Ausdr. 38 / Ausdr. 39) erhaltene $Myoglobin_{AMI}$.
$Myoglobin_{PTCA}$, das über den Okklusioneröffnungszweig („Lysezweig“) F13 fließende Myoglobin, ist dagegen in beiden Modellen nahezu gleich. Daher beträgt der Anteil des $Myoglobins_{PTCA}$ am $Myoglobin_{AMI}$ jetzt nur noch 46 %, in der einfacheren 4c-Modellierung dagegen 60 %.

[17] Wichtig: siehe Fußnote 10 auf S. 55.

Abb. 46: Der beobachtete Verlauf R.B., bei dem eine Okklusion während der PTCA eröffnet wurde, modelliert mit Modell 4c sowie der mutmaßliche Verlauf ohne Eröffnung der Okklusion und ohne AMI. Unten: Verläufe von F9 und F13.

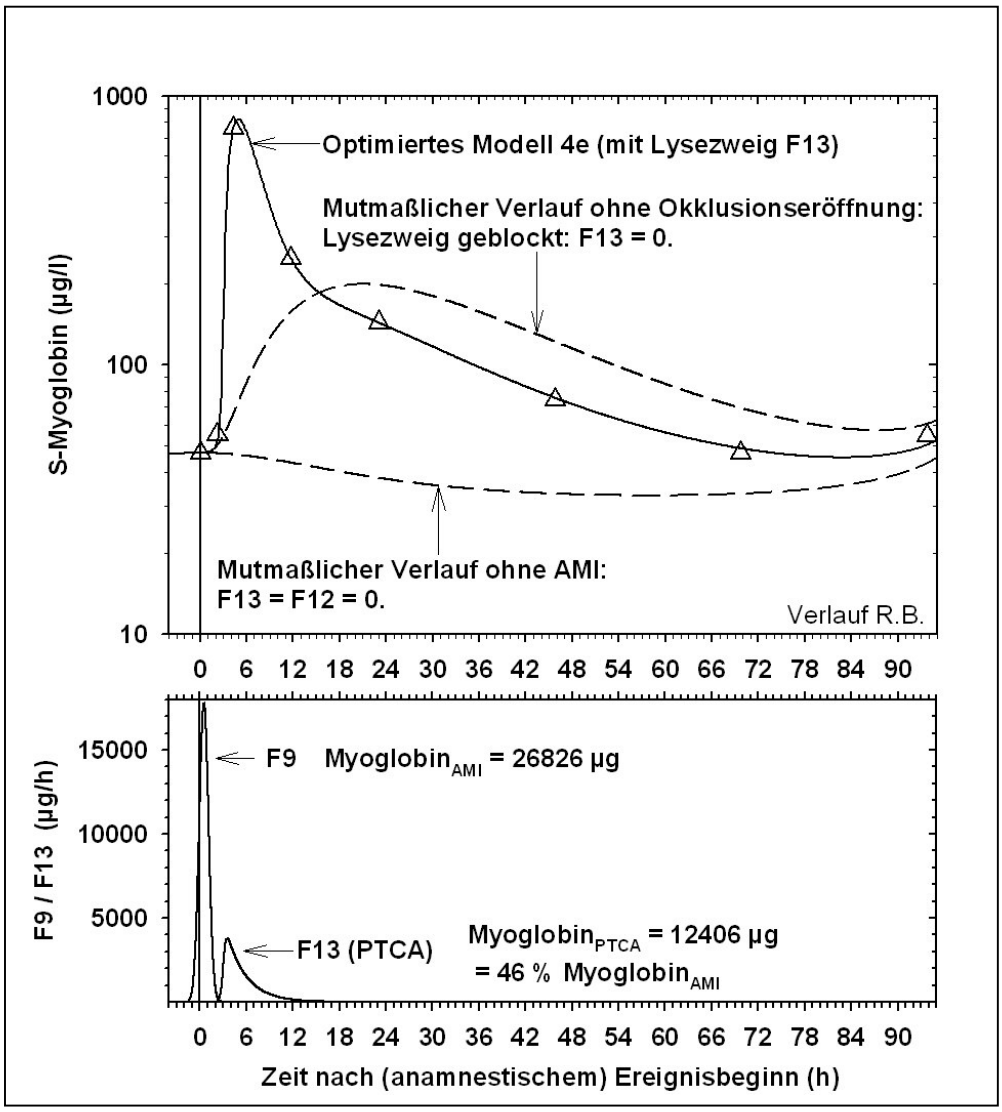


Tabelle 30: Optimierte Modell-4e-Parameter des Verlaufs R.B., Parameter der Anpassungsgüte, abgeschätzte AMI-Größe sowie Myoglobin$_{PTCA}$.

Parameter	***Wert***	***Parameter***	***Wert***
$A_{optimiert}$ (µg/h)	17791,71	M2 = M3 (µg)	131,036
$B_{optimiert}$ (h)	0,5517	F1 (µg/h)	131,036
$C_{optimiert}$ (h)	0,601517		
$k10_{optimiert}$ (h^{-1})	0,138762	$k13_{optimiert}$ (h^{-1})	**0,30731**
$k11_{optimiert}$ (h^{-1})	0,137850	$H_{optimiert}$ (h)	3,244
$k12_{optimiert}$ (h^{-1})	0,043139	$I_{optimiert}$ (h)	0,3578
Myoglobin$_{AMI}$ (µg)	**26826**	Myoglobin$_{PTCA}$ (µg)	**12406**
AMI-Größe (g)	10,2	= x % Myoglobin$_{AMI}$	x = **46**
R^2	0,9999	χ^2	32,1

4. DISKUSSION

4.1. Allgemeine Feststellungen

Wir zeigen, daß die vielgestaltigen, beobachteten S-Myoglobinverläufe mit dem von uns entwickeltem Modell beschrieben werden können.
Die von uns empirisch zur Approximation der Verläufe verwendeten, in der Pharmakokinetik gebräuchlichen Funktionen erweisen sich dabei – wie von uns vermutet – als Näherungen der Lösungen von Differentialgleichungssystemen.
Damit wurde eine wesentliche Zielsetzung der Arbeit erreicht.
Uns erstaunte insbesondere die Anpassungsfähigkeit des Modells. Diese erlaubte uns, durch Einführung einfacher Hilfsfunktionen und zusätzlicher Flüsse und Kompartimente alle Situationen - ausgehend von den Basissituationen (Rhabdomyolyse und/oder Niereninsuffizienz ohne AM)I bis hin zu den unterschiedlichsten Varianten von AMI-Verläufen mit Nierenisuffizienz und Volumenschwankungen - zu modellieren und mit der Optimierungsfunktion des Programms ModelMaker an entsprechende, dokumentierte Verläufe anzupassen.
Damit war es möglich, Antworten auf die gestellten Fragen zu geben.
Z.B. konnte der entscheidende Einfluß der Nierenfunktion demonstriert und abgeschätzt werden.

Mathematische Modelle, die aus Differentialgleichungssystemen aufgebaut sind, werden seit dem 18. Jahrhundert bis heute von Naturwissenschaftlern [37] und Ingenieuren eingesetzt. Auch im medizinischen Bereich stellt die Idee der Modellierung nichts prinzipiell Neues dar.[24]
Allerdings waren diese Modellierungsansätze schwerfällig und schwierig in der Handhabung und wurden deshalb Mathematikern und Spezialisten überlassen.
Neben der Scheu, in völlig neue Gebiete vorzustoßen, waren damit auch hohe Kosten verbunden, die eine breite Anwendung verhinderten.

Inzwischen arbeiten weltweit Naturwissenschaftler und Ingenieure mit dem Programm ModelMaker, um ihre immer komplexer werdenden Aufgaben effizienter zu bewältigen.
Eines der Ziele dieser Arbeit, war es daher die Praktikabilität und die Möglichkei-

ten der Computermodellierung auf dem PC in der Medizin auszuloten.

Während wir das Modell mit ModelMaker wie dargestellt entwickelten, stießen wir immer wieder auf neue Möglichkeiten der Anwendung:
Hatten wir zunächst nur gehofft, die zeitlichen Verläufe der S-Myoglobin-Konzentrationen nach AMI plausibel nachvollziehen zu können, stießen wir z.B. auf die Möglichkeit, physiologische Rhabdomyolyse und Freisetzung von Myoglobin aus dem Myokard zu trennen. Die Bestimmung der sogenannten Infarktgröße aus dem Verlauf eines AMI-Markers - ein immer wieder versuchter und aus verschidenen Gründen stets unbefriedigender Ansatz (siehe 4.6.8.) - fiel uns danach, quasi aufgedrängt, in die Hände.

Eine Erkenntnis ist für uns, daß **alle Parameter** des aus Differentialgleichungen (oder in anderer Sichtweise: aus Flüssen und Kompartimenten) bestehenden Modells **mit den Meßpunkten eines beobachteten Verlaufs in einem Kompartiment** oder Flusses **verbunden** sind!
Weiter meinen wir, daß das hier für die Beschreibung des S-Mylobinkonzentrations-Verlauf nach AMI entwickelte Modell für die gesamte Klinische Chemie von Bedeutung ist.

Wir werden im Abschnitt AUSBLICK auf weitere Entwicklungsmöglichkeiten des hier gegebenen Modellierungsansatzes eingehen. Hier sei aber bereits festgestellt:
Es wird bei konsequenter Anwendung der Modellierung in der Klinischen Chemie nicht mehr nur die Angabe einer Konzentration interessieren, sondern die Menge der freigesetzten Substanz aus Konzentrationsverlaufsmessungen.
Man wird sich z.B. nicht mehr mit der Aussage „S-Amylase = 500 U/l“ zufrieden geben sondern auch die Aussage „In 24 h wurden aus dem Pankreas 7500 U Amylase ins Serum freigesetzt.“ erwarten.

4.2 Vergleich zwischen Approximation und Modellierung

Es stellt sich die Frage nach dem Vorteil der Modellierung bzw. der Computermodellierung gegenüber der Approximation des Verlaufs.
Die graphischen Darstellungen der Approximationsergebnisse von AMI-Verläufen

mit Funktionen der Zeit (siehe z.B. Abb. 3) und der Lösungsfunktionen der Computermodellierung solcher Verläufe (siehe hierzu Abb. 23) zeigen – wie zu erwarten – nur geringe Abweichungen. Der tiefreichende Unterschied wird erst klar, wenn man die aus dem jeweiligen mathematischen Ansatz resultierenden Möglichkeiten vergleicht.

Der mathematische Aufwand bei der Modellierung zeitlicher Verläufe, ist - wenn nicht quantitativ, so doch qualitativ - vergleichbar dem, den die Approximation solcher Verläufe mit möglichst einfachen Funktionen der Zeit erfordert:

Bei der **Approximation** mit Funktionen der Zeit werden Koeffizienten in der vorgegebenen Funktionsgleichung variiert, bis der damit definierte Funktionsverlauf dem beobachteten Verlauf entspricht.
Ein gebräuchlicher Monitor für die Steuerung der Variation ist dabei die Quadratsumme der Abweichungen zu den Beobachtungen („Fehlerquadratsumme“). Die Parameter der Approximationsfunktion werden so lange variiert, bis die Fehlerquadratsumme ein Minimum erreicht hat.
Trotz eines beträchtlichen Rechen- und Zeitaufwands können derartigen Approximationen noch manuell oder unter Zuhilfenahme allgemeiner Rechenhilfen (Taschenrechner, Tabellenkalkulationsprogramm) durchgeführt werden.
Die jeweilige Approximationsfunktion kann dem großen Funktionen-Zoo der Mathematik je nach Zweckmäßigkeit[18] entnommen werden. Man muß dabei nicht unbedingt Zusammenhänge zwischen der Funktionsgleichung und den zugrundeliegenden physikalischen bzw. physiologischen Strukturen und Prozessen voraussetzen.

Im Gegensatz dazu baut man bei der **Modellierung** im ersten Schritt eine Struktur auf, die - entsprechend der aktuellen Sichtweise - die physikalischen bzw. physiologischen Verhältnisse beschreibt. Wie in der Einleitung (Abschnitt 1.3.) bereits ausführlich dargestellt, wird diese Struktur in dieser Arbeit durch ein System von Differentialgleichungen, die in bildhafter Darstellung den Komponenten des Mo-

[18] Entsprechende Computerprogramme (z.B. TableCurve) liefern innerhalb Sekunden eine Fülle von Approximationsfunktionen. Man kann sich dann die Funktion mit der kleinsten Fehlerquadratsumme oder auch die Funktion, die sich am leichtesten differenzieren oder integrieren läßt, aussuchen. Die Approximation wird also eher wie ein intelligentes Kurvenlineal eingesetzt.

dells (Kompartimente und Flüsse) entsprechen, realisiert.
Analog zur Approximation werden dann alle oder ausgewählte Parameter (Mx(0), Geschwindigkeitskonstanten kx der Flüsse Fx, Koeffizienten der Hilfsfunktionen f(t) in Fx und Mx) im Differentialgleichungssystem variiert. Für jede einzelne Parameter-Variation wird das Differentialgleichungssystem gelöst, wobei sich Lösungsfunktionen ergeben, die die zeitlichen Verläufe aller Komponenten des Modells beschreiben.

Für eine der Lösungsfunktionen – hier die S-Myoglobin-Konzentration - liegen Beobachtungen vor und analog zur Approximation wird die Fehlerquadratsumme zu diesen Beobachtungen gebildet. Mit diesem Monitor wird dann durch Variation der Parameter – ebenfalls analog zur Approximation – das Minimum der Fehlerquadratsumme gesucht. Diesen Vorgang nannten wir Optimierung bzw. Optimize-Prozedur.
Im Gegensatz zur Approximation haben wir dann jedoch nicht eine und dazu noch beliebige (siehe Fußnote 18, S. 128) Funktion in der Hand sondern im Idealfall ein Modell mit realistisch gesetzten (optimierten) Parametern und Lösungsfunktionen, die uns Einblicke in nur schwierig zu beobachtende Vorgänge liefern.
Auf diese subtile Weise sind alle Parameter des Modells mit den Beobachtungen bzw. dem beobachteten Verlauf gekoppelt.

Auch Teilmodelle – in dieser Arbeit wird das Modell 1 verwendet, um die physiologische Rhabdomyolyse zu beschreiben, - können so optimiert und anschließend mit den fixierten, optimierten Parametern in das Hauptmodell übernommen werden.

Der Rechen- und Zeitaufwand der Modellierung vervielfacht sich allerdings gegenüber der schlichten Approximation: Um das Minimum der Fehlerquadratsumme im System Lösungsfunktion/Beobachtungen zu finden sind evtl. 10.000 Optimierungsschritte notwendig. Das Differentialgleichungssystem muß dazu 10.000-mal gelöst werden, ein Aufwand, der keineswegs manuell und nur noch durch entsprechenden Computereinsatz mit spezialisierten Programmen (hier: ModelMaker) – also als Computermodell - bewältigt werden kann.

Die durch Approximation gefundenen S-Myoglobin-Verlaufs-Funktion wurden bislang nur in wenigen Bereichen genutzt:

1. Wir können Zwischenwerte berechnen und die Approximationsfunktion differenzieren.

   Beispiel: Durch Approximation der Anstiege, konnten bei individuellen AMI-Verläufe die Zeitpunkte, an denen die S-Myoglobin-Konzentration den Referenzbereich für Gesunde nach oben verließen, abgeschätzt und damit Aussagen zur zeitabhängigen diagnostischen Sensitivität des S-Myoglobins gewonnen werden.

2. Die verschiedenen gefundenen Approximations-Funktionen waren bereits aus der Pharmakokinetik und bekannt. Daraus zogen wir den Schluß, daß hier eine Computermodellierung möglich sein müßte, was uns zu dieser Arbeit ermutigte.

Wie die Fülle von Untersuchungen im BEFUND-ABSCHNITT dieser Arbeit zeigt, trägt die Modellierung dagegen deutlich mehr zum Verständnis bei und bietet mehr Einsatzmöglichkeiten. Beispiele dafür werden im Abschnitt AUSBLICK aufgezeigt.

4.3 Probleme der Modellierung

Drei Problemkomplexe sind prinzipiell bei der Modellierung bzw. der Optimierung des Modells zu unterscheiden:

- Strukturprobleme im Modell:

Das Modell sollte der „Realität“ entsprechen.

Ein Fehlen des Abflusses F7 in das RES (M7) führte beispielsweise zu unrealistischem Verhalten des Systems bei angenommener Niereninsuffizienz.

Hierher gehört die Frage der Notwendigkeit des Extravasalkompartiments M3, auf die wir im Abschnitt 4.5.4. weiter eingehen.

- Mängel in den Beobachtungen:

Wie oben bereits gesagt wurde, sind alle optimierten Parameter des Modells mit den Beobachtungen verbunden.

Dies ist sowohl qualitativ als auch quantitativ von Bedeutung:

Beobachtungen mit großen Fehlern führen zu insuffizienten Parametern und damit zu einem minderwertigen Modell.

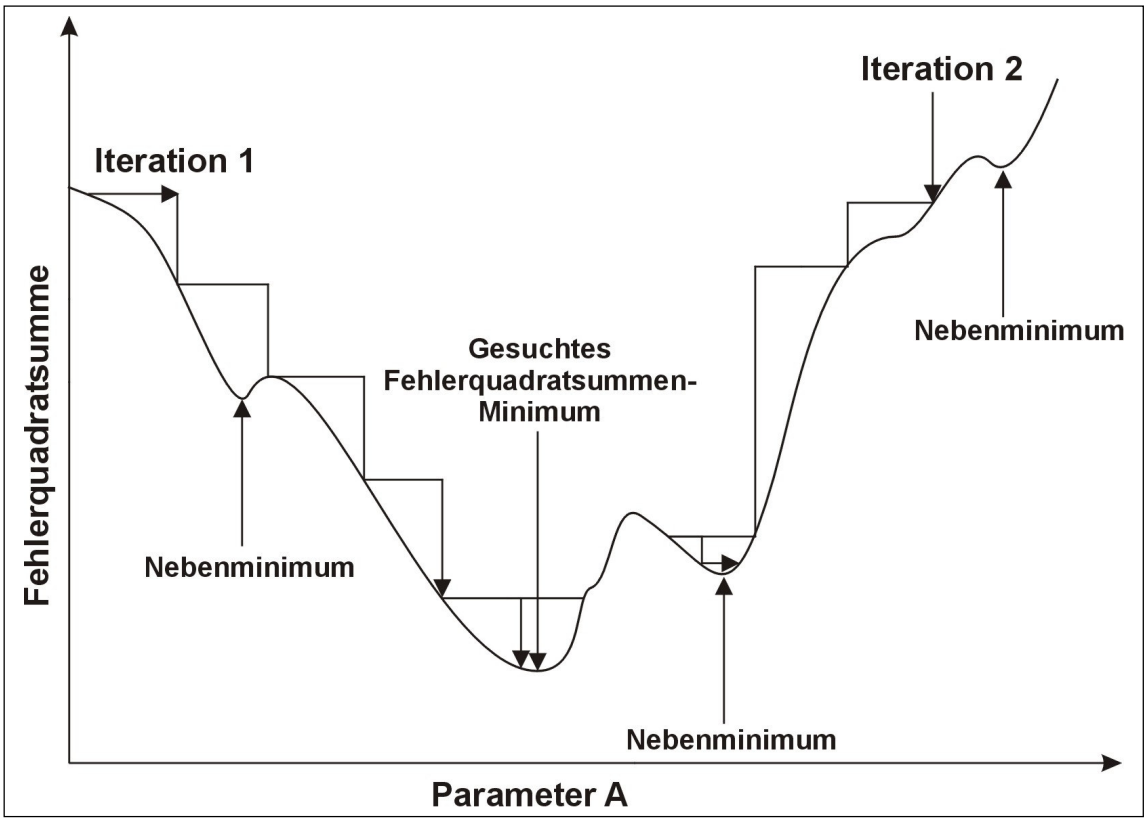
Ebenso wirkt sich eine zu geringe Anzahl Beobachtungen aus. Analog zum Ver-

hältnis von Koeffizienten und Zahl der Beobachtungen bei der Approximation sollte die Anzahl der Bobachtungen bei n anzupassenden Parametern mindestens (n+1) betragen.
Die Beobachtungen sollten gleichmäßig, d.h. zeitlich äquidistant, über den gesamten Verlauf verteilt sein, um ein „Ausbrechen“ der Lösungsfunktion zwischen zwei entfernten Beobachtungen zu erschweren.
Obwohl bei unseren modellierten Beispielen oft nur eine grenzwertige Anzahl von Beobachtungen vorlag, erhielten wir plausible Ergebnisse, die unserer Intention, die Modellierung zu demonstrieren, völlig genügen.
Ideal wäre sicher die kontinuierliche Myoglobin-Messungen im Blut der Patienten. Tatsächlich wurde eine derartige kontinuierliche Myoglobin Meßmethode bereits beschrieben. [38] Allerdings ist diese, für hohe S-Myoglobin-Konzentrationen entwickelte Methode ist noch zu unempfindlich.
Man näherte sich dem Ideal aber schon an, wenn im Verlauf der ersten 24 h ein- bis halbstündlich, in den zweiten 24 h dreistündliche, in der Folgezeit 12-stündliche Beobachtungen gewonnen werden könnten. Mit den dann minimal vorliegenden 32 Beobachtungen – was z.Zt. etwa 70 € kostete – könnten die Parameter des Modell deutlich besser optimiert werden als in allen Beispielen dieser Arbeit.

- Probleme beim Finden des Fehlerquadratsummen-Minimums während der Anpassung des Modells an die Beobachtungen (Optimierung):
Dieses Problem wird am besten an einem eindimensionalen Beispiel, das in der Abb. 47 dargestellt ist, erläutert.
In dieser Abb. 47 ist der hypothetische Zusammenhang zwischen dem Wert des Parameters A und der Fehlerquadratsumme, die aus der mit dem jeweiligen Wert des Parameters A gewonnenen Lösungsfunktion und den Beobachtungen gebildet wird, dargestellt: Fehlerquadratsumme(Parameter A).
Der Verlauf dieser Funktion weist ein Haupt- aber auch diverse Nebenminima auf.
Der Algorithmus der Suche nach dem Minimum dieser Funktion besteht – wie mit der Iteration 1 demonstriert - im wesentlichen aus schrittweisen Veränderungen (Iterationen) des Parameters A und der darauf folgenden Prüfung, ob die Fehlerquadratsumme dabei kleiner geworden ist. Ist dies nicht der Fall, schreitet der Algorithmus um z.B. ½ Schritt zurück.
Die Iteration 1 erreicht so, unter glücklicher Vermeidung eines Nebenminimums,

nach einer Anzahl von Schritten das Minimum.
Iteration 2 dagegen verfängt sich in einem Nebenminimum. Der unerfahrene Anwender nimmt den damit verbundenen Parameter-A-Wert fälschlich als optimiert an und erhält so ein insuffizientes Modell.

Abb. 47: Skizze zur Problematik der Fehlerquadratsummen-Minimum-Suche.



Für die Suche nach dem Fehlerquadratsummen-Minimum während der Optimierung der Parameter des Modells werden in den Computerprogrammen bewährte Algorithmen, die versuchen Endpunkte in Nebenminima zu vermeiden, wie z.B. der nach LEVENBERG u. MARQUARDT [39] oder die Simplex-Methode [40] eingesetzt.

Trotzdem sei der Anwender bei der Anpassung des Modells an seine Beobachtungen aufmerksam! Der Optimierungsprozeß sollte immer mit völlig anders gesetzten Parameter-Anfangswerten wiederholt werden, um zu prüfen, ob die Fehlerquadratsumme (im Programm ModelMaker der Monitor χ^2) nicht noch kleiner werden kann.

4.4. Fehlerdiskussion der Optimierung

Man sollte erwarten, daß der Optimierungsprozeß nach ausreichend langer Zeit

für eine vorgegebenen Satz von S-Myoglobin-Konzentrations-Beobachtungen immer das gleiche Fehlerquadratsummenminimum und jeweils die gleichen optimierten Parameterwerte liefert. Das ist jedoch nicht streng der Fall.
Entweder spielen hier Mikro-Nebenminima im Sinne einer Reibung eine Rolle oder

Tabelle 31: Zur Impräzision der Optimierungsprozedur des Programms ModelMaker. Der Verlauf Nr. 29 (16 Beobachtungen) wurde mit dem Modell 2a 25-mal optimiert.
K6 = 0,6 h^{-1}, M2 = M3 = 141 µg, F1 = 95,88 µg/h

#	*p3 = A (µg/h)*	*p4 = C (h)*	*p1 = B (h)*	*$Myoglobin_{AMI}$ (µg)*	*AMI-Größe (g)*	*R^2*	*Chi^2*
1	947,279	1,3907	5,30	3302	1,26	0,99214	492,89
2	918,408	1,4362	5,37	3306	1,26	0,99215	492,55
3	939,730	1,4015	5,52	3301	1,26	0,99214	492,69
4	936,674	1,4052	5,32	3299	1,25	0,99214	492,84
5	953,404	1,3793	5,27	3296	1,25	0,99212	494,01
6	966,199	1,3610	5,25	3296	1,25	0,99211	494,67
7	963,315	1,3662	5,26	3299	1,25	0,99211	494,67
8	940,237	1,3948	5,28	3287	1,25	0,99211	494,94
9	962,874	1,3674	5,28	3300	1,25	0,99213	494,57
10	924,276	1,4322	5,38	3318	1,26	0,99213	493,26
11	956,335	1,3748	5,27	3296	1,25	0,99212	494,23
12	975,562	1,3504	5,26	3302	1,26	0,99212	494,41
13	941,781	1,3981	5,30	3301	1,25	0,99214	493,04
14	949,955	1,3876	5,30	3304	1,26	0,99214	492,85
15	964,206	1,3631	5,25	3294	1,25	0,99211	494,84
16	952,002	1,3796	5,27	3292	1,25	0,99211	494,61
17	946,196	1,3807	5,31	3275	1,25	0,99213	493,19
18	908,454	1,4416	5,40	3283	1,25	0,99212	494,16
19	939,769	1,3905	5,32	3275	1,25	0,99214	493,15
20	939,177	1,3885	5,31	3269	1,24	0,99213	493,41
21	917,370	1,4253	5,36	3277	1,25	0,99213	493,44
22	928,005	1,4095	5,35	3279	1,25	0,99213	493,31
23	931,337	1,4034	5,31	3276	1,25	0,99213	493,20
24	921,091	1,4205	5,37	3280	1,25	0,99213	493,44
25	969,641	1,3580	5,26	3301	1,26	0,99212	494,38
x_quer - 2S:	917,161	1,3496	5,12	3285	1,249	0,99211	492,55
x_quer:	**943,731**	**1,3922**	**5,31**	**3292**	**1,252**	**0,99213**	**493,71**
x_quer + 2S:	970,301	1,4349	5,51	3300	1,255	0,99215	494,87
VK (%):	**1,90**	**1,82**	**1,15**	**0,38**	**0,38**	**0,00**	**0,16**

– was wahrscheinlicher ist – Auf- und Abrundungsfehler bei der numerischen Optimierungs-Prozedur sind Ursache dafür.

Wir vermuten, daß, wenn mehr Beobachtungspunkte vorliegen, die Impräzision des Optimierungsprozesses kleiner wird, haben dies jedoch noch nicht untersucht.

Tabelle 32: „Oszillation“ von k10 und k11 bei mehrfacher Wiederholung der Optimierungsläufe. Weitere Angaben wie in Tabelle 31.

#	*k10*	$k10_{niedrig}$	$k10_{hoch}$	*k11*	$k11_{niedrig}$	$k11_{hoch}$	*k10*k11*
6	0,301	0,301		0,340		0,340	0,102
7	0,290	0,290		0,354		0,354	0,103
8	0,349		0,349	0,299	0,299		0,104
9	0,274	0,274		0,381		0,381	0,104
10	0,241	0,241		0,473		0,473	0,114
11	0,356		0,356	0,290	0,290		0,103
12	0,281	0,281		0,365		0,365	0,102
13	0,396		0,396	0,269	0,269		0,106
14	0,265	0,265		0,400		0,400	0,106
15	0,309	0,309		0,331		0,331	0,102
16	0,297	0,297		0,347		0,347	0,103
17	0,276	0,276		0,385		0,385	0,106
18	0,250	0,250		0,460		0,460	0,115
19	0,399		0,399	0,270	0,270		0,108
20	0,381		0,381	0,280	0,280		0,107
21	0,259	0,259		0,431		0,431	0,112
22	0,427		0,427	0,259	0,259		0,111
23	0,416		0,416	0,263	0,263		0,109
24	0,256	0,256		0,438		0,438	0,112
25	0,362		0,362	0,284	0,284		0,103
x_quer - 2S:	0,20	0,23	0,33	0,21	0,25	0,30	0,10
x_quer:	**0,32**	**0,275**	**0,386**	**0,35**	**0,277**	**0,392**	**0,107**
x_quer + 2S:	0,44	0,32	0,44	0,48	0,30	0,49	0,11
VK (%):	**19,0**	**7,8**	**7,4**	**20,0**	**5,0**	**12,3**	**3,9**

Um eine Aussage über die eventuelle Impräzision der Optimierungs-Prozedur des Programms ModelMaker zu gewinnen, führten wir mit dem Modell 2a (Abb. 28 bzw. Abb. 22) die Optimierung für den Verlauf Nr. 29 25-mal durch.

Die Ergebnisse sind für die Parameter A, B und C, die den Myoglobinabfluß aus

dem Myokard F9 im Modell 2a (Ausdr. 18) beschreiben, in der Tabelle 31 aufgelistet zusammen mit dem jeweiligen R^2-Wert und dem jeweils erreichten Fehlerquadratsummenminimum aufgelistet.

Mit dem Ausdr. 20 rechneten wir das jeweilige $Myoglobin_{AMI}$ aus und schätzten darüber die Infarktgröße ab. Die Ergebnisse sind ebenfalls in der Tabelle 31 aufgelistet.

Wichtiges Ergebnis ist, daß die Parameter A, B und C mit einem relativ großen VK zwischen 1 und 2 % behaftet sind, jedoch das davon abgeleitete, im Augenblick viel interessantere $Myoglobin_{AMI}$ nur einen VK = 0,38 % aufweist.

Wir vermuten außerdem, daß die einzelnen Parameter des Modells innerhalb von Grenzen gewisse „Freiheiten“ haben.

Bei der in der Tabelle 31 teilweise dokumentierten, wiederholten Optimierung des Modells 2a an den Verlauf Nr. 29 wurden bei den letzten 19 Optimierungsläufen zusätzlich k10 und k11 betrachtet. Diese wiesen beide eine große Impräzision (VK = 18 .. 20 %) auf.

Analyse der Einzelwerte zeigte jedoch, daß man die verschiedenen Optimierungs-Ergebnisse für k10 und k11 in zwei Gruppen einteilen konnte:

1. Gruppe: Mittelwert k10 bzw. k11 = 0,276 mit VK = 6,8 %
2. Gruppe: Mittelwert k10 bzw. k11 = 0,389 mit VK = 10,5 % .

Das Produkt der Faktoren (k10 · k11, beide Werte demselben Optimierungslauf entstammend) war noch deutlich präziser:

Mittelwert (k10 · k11) = 0,107 mit VK = 3,9 % .

Das erinnert daran, daß man, um zum diagonal liegenden Eckpunkt eines Rechtecks zu gelangen, zuerst den kürzeren und dann den längeren Weg oder umgekehrt gehen kann.

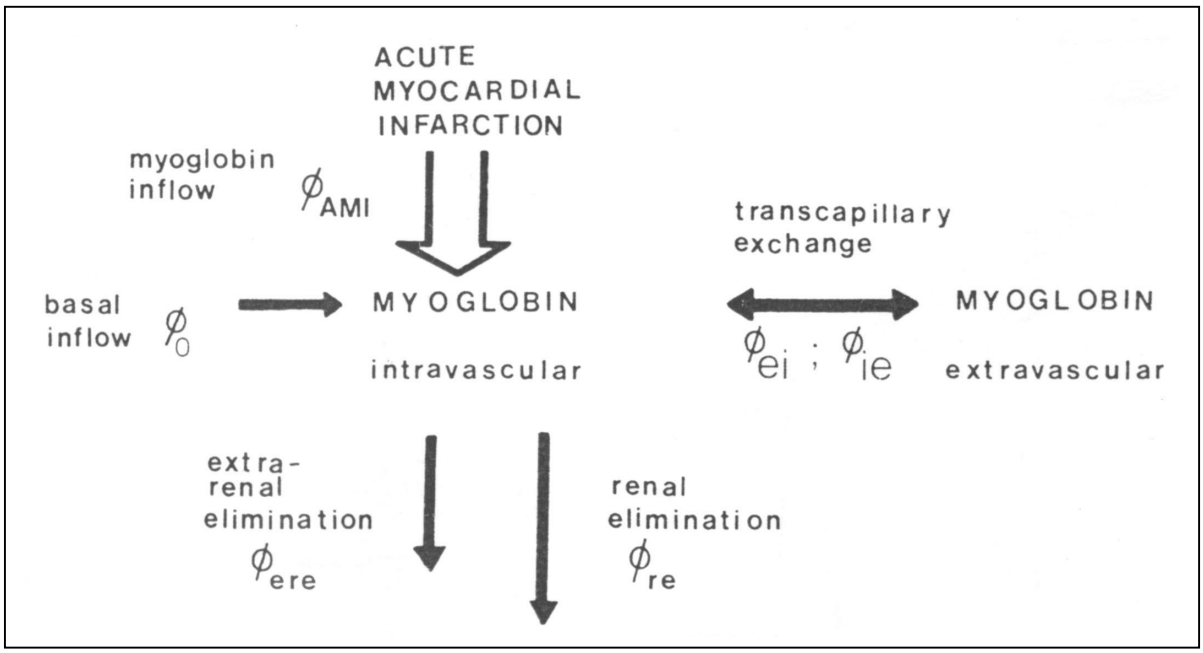
Hier folgt, daß k10 und k11, die ja ebenfalls auf einer Strecke, die gestückelt wurde, um die zeitliche Verzögerung und Brechung des Myokardflusses im Okklusionsgebiet zu modellieren, liegen, beim Verlauf Nr. 29 deutlich um 0,28 oder 0,39 schwanken dürfen. Solange das Produkt [k10 · k11] = (0,11 ± 0,007) ist, liegen jeweils „optimierte“ Werte vor.

Diese Beobachtung ist allerdings sehr theoretischer Natur und wurde wahrscheinlich auch schon anderweitig bei Modellen gefunden.

4.4. Vergleich mit der Literatur

In der Literatur finden sich sowohl kinetische Untersuchungen zum Thema Myoglobin als auch tatsächlich eine Modellierung des Myoglobinverlaufs nach AMI.
KOSKELO [18] und SYLVEN [24] führten kinetische Studien durch, indem sie Probanden oder Patienten geringe Mengen radioaktiv markierte Wal- (KOSKELO) oder Humanmyoglobin (SYLVEN) injizierten. Abgesehen von der Frage, ob sich Walmyoglobin wie Humanmyoglobin verhält, und ob die Markierung nicht die Kinetik beeinflusst, bleibt aus unserer Sicht die wichtige Aussage, daß bei physiologischen S-Myoglobin-Konzentrationen wenig oder kein Myoglobin im Urin auftaucht, was sich sehr gut mit unseren Beobachtungen deckt.

Abb. 48: Modell von Groth, Hakmarn, Hällgren, Roxin und. Venge [42].



SYLVEN gelangte mit seinen Markierungsexperimenten zu ähnlichen Aussagen wie wir bei unseren Untersuchungen von AMI-Verläufen. Ausgeprägte zweiphasige Verläufe sahen wir im Gegensatz zu ihm aber nur nach Okklusionseröffnungen.

GROTH et al. entwickelten am Ende einer Folge aus drei aufeinander aufbauenden Publikationen zum Thema Myoglobinkinetik [24] [41] [42] ebenfalls ein Modell des Myoglobinverlaufs.
Das einfache Modell besteht nur aus zwei Kompartimenten und wird – wie unser Modell - durch ein System gewöhnlicher Differentialgleichungen beschrieben. In

der Abb. 48 haben wir das das Diagramm des Modells direkt aus der Lit. [42] eingescannt.

Wie ersichtlich handelt es sich um ein Zweikompartiment-Modell, in dem Zufluß vom Myokard und physiologische Rhabdomyolyse („basal inflow) sowie renale und extrarenale Elimination berücksichtigt sind. Folgende Geschwindigkeitskonstanten, die Markierungsexperimenten entstammen, sind angegeben:

[42]: $k_{ei} = 1{,}89\ h^{-1}$, $k_{ie} = 0{,}97\ h^{-1}$, $k_{re} = 0{,}74\ h^{-1}$,

[40]: $k_{ei} = 1{,}74\ h^{-1}$, $k_{ie} = 0{,}95\ h^{-1}$, $k_{re} = (0{,}80 \pm 0{,}37)\ h^{-1}$.

Wir hatten unabhängig und unter Berücksichtigt von ϕ_{ere} (in unserem Modell F7 = Elimination in das RES) $k_{re} = 0{,}60\ h^{-1}$ gesetzt und durch Optimierung $k_{ei} = 1{,}29\ h^{-1}$, $k_{ie} = 0{,}83\ h^{-1}$ für den Verlauf Nr. 35 abgeschätzt. Damit findet sich eine gute Übereinstimmung mit unserem, komplexerem Modell.

GROTH ET AL. [42] passen - genau wie wir - ihr Modell an beobachtete S-Myoglobin-Konzentrations-Verläufe an und schätzen einen Myoglobin-Bolus ab, der repräsentativ für die Infarktgröße ist.

Die Autoren [42] können einen schwachen (R = 0,66) linearen Zusammenhang zwischen der S-Myoglobin-Peakhöhe und der aus der Modellierung gewonnenen Infarktgröße herleiten.

4.5. Betrachtung einzelner Befunde

Es sei hier nochmals betont, daß uns in dieser Arbeit in erster Linie die grundsätzliche Darstellung der Modellierung sowie die Plausibilität der Ergebnisse und nicht möglichst genaue Abschätzungen und Festlegung von Parametern interessierten. Letzteres ist Aufgabe weiterführender Arbeiten, für die wir hier die Grundlage legen.

4.5.1. Physiologische Basissituation und chronische Niereninsuffizienz

Die durch das Modell 1 beschriebene physiologische Basissituation ist wichtig für die exakte Trennung zwischen kardialem und rhabdomyolytischem Myoglobin und damit für die Abschätzung der „AMI-Größe“.

Bei der Modellierung der physiologischen Situation sind zur Darstellung der S-Myoglobin-Konzentration abzuschätzen: die physiologische Rhabdomyolyse F1,

der Abfluß in RES F7, der Abfluß per glomeruläre Filtration F6. Nach den Erkenntnissen des Abschnittes 3.10. muß mindestens das mit dem Ausdr. 38 definierte Standardvolumen für M4 eingesetzt werden. Bei stärkeren Hkt-Schwankungen – was „stärker“ ist muß zukünftig geklärt werden – ist der Einsatz des Ausdr. 39 unumgänglich.
Wäre in der Untersuchung des Abschnitts 3.4.4. zur Abschätzung der physiologischen Rhabdomyolyse F1 das Serumvolumen M4 unter Verwendung des Ausdr. 38 individualisiert worden, hätten wir sicher exaktere Abschätzungen gewinnen können. An der Größenordnung dieser physiologischen Rhabdomyolyse 10^1 .. 10^2 µ/h hätte das aber nichts geändert.

Beeindruckend ist, daß bereits das schlichte Modell 1 zeigt (Abb. 18), daß die chronische Einschränkung der glomerulären Filtration bei intakter RES-Funktion zu einer neuen Gleichgewichtskonzentration des S-Myoglobins und nicht zu einem Anstieg ins quasi Unendliche führt. Das Basismodell erscheint uns plausibel und eröffnet bereits gute Möglichkeiten, zukünftig mit ausreichend Beobachtungen exaktere und individuelle Werte für F1, k7 und k6 zu erhalten.

Bei einer GFR = 0 wird das S-Myoglobin nur noch über das RES eliminiert. Daher könnte man in solchen Situationen bessere Abschätzungen für k7 gewinnen.
Auf die Bestimmung des Cystatins C im Serum zur evtl. verbesserte Möglichkeit der GFR-Abschätzung wird hingewiesen (Abschn. 4.5.6.1.).

Eine Aussage zu einem Extravasal-Kompartiment (M3) ist mit dem Basismodell 1 bei konstanter physiologischer Rhabdomyolyse und konstanter Myoglobin-Elimination nicht zu gewinnen: Je nachdem wie ich k31 und k32 im Modell 1 setze, befindet sich im Gleichgewichtszustand eine bestimmte, quasistationäre und daher nicht interessierende Myoglobinmenge in M3. Setzen wir als Grenzfall k31 = k32 = 0 wird M3 = 0. Ein Extravasalkompartiment ist somit für das Basismodell nicht notwendig.

4.5.2. Akute Niereninsuffizienz

Bei der akut einsetzenden Niereninsuffizienz haben wir es mit einem dynamischen

Geschehen zu tun. Diese Dynamik eröffnet neue Möglichkeiten des Einblicks: Beispielsweise kann man erwarten, daß ein Anstieg des S-Myoglobins zu einem verstärkten Abfluß in ein Extravasalkompartiment M3 und späterem Rückfluß führt. Daher sollten eine genügend große Anzahl Beobachtungen des S-Myoglobins und darauf basierender Optimierung der Parameter im Modell 1b zu verbesserten Abschätzungen der Zu- und Abflüsse zum Extravasalkompartiment M3 (k31 und k32) beitragen.

Im Modell 1b kann man leicht die GFR, beschrieben durch die prozentuale GFR oder den $Faktor_{GFR}$, variieren und so die verzögerte Reaktion des Anstiegs nierenpflichtiger Substanzen - z.B. für Unterrichtszwecke – demonstrieren.

4.5.3. Eröffnung von koronaren Okklusionen

Die von uns eingeführte Sprungfunktion (Ausdr. 29, S. 96) kann mit ihren drei zu optimierenden Parametern eine Okklusionseröffnung hinsichtlich

des Zeitpunkts
der Geschwindigkeit der Eröffnung,
des Grades der Eröffnung
(Sprunghöhe $G_{optimiert}$ = 0,55 $\Rightarrow$ „55-proz. Eröffnung der Okklusion.“)

beschreiben.
Dies ist vielleicht bei der jetzt üblichen, obligatorischen (und sehr teuren!) PTCA nicht unbedingt notwendig, könnte aber sofort von Interesse werden, wenn aus Kosten- oder Sicherheitsgründen erneut die systemische Lyse zur Routine wird.

4.5.4. Zur Frage der Notwendigkeit eines Extravasal-Kompartiments

Im Gegensatz zu SYLVEN ET.AL. [24][41][42][43] **können wir zeigen, daß man den Spontan-Verlauf des Myoglobins nach AMI modellieren kann, ohne ein Extravasalkompartiment M3 einzuführen.**
M3 wird auch nicht benötigt, um den biphasischen Abfall nach Okklusionseröffnung zu verstehen. Er entsteht direkt durch die Modellierung mit einem schnellen

und einem langsamen Weg ins Kompartiment M2.

Da wir allerdings die Größe der während des AMI aus dem Myokard freigesetzten Myoglobinmenge (MyoglobinAMI) wissen wollen und dieses von den beobachteten S-Myoglobin-Konzentrationen aus relativ weit zurückrechnen, muß man ein derartiges Kompartiment M3 evtl. berücksichtigen.
Größeren Einfluß hat das Extravasalkompartiment auf die Abschätzung des „Kurzschluß-Myoglobins“ ($Myoglobin_{Lyse}$) bei Lysetherapie bzw. Okklusionseröffnung. Das schnell freigesetzte Myoglobin wird offensichtlich je nach kinetischen Eigenschaften im Kompartiment „zwischengeparkt“. Die Menge des vom Modell postulierten $Myoglobin_{Lyse}$ hängt deutlich stärker von den Eigenschaften des Extravasalkompartiments ab als das $Myoglobin_{AMI}$.

Der Einfluß, den ein solches hypothetisches Kompartiment M3 haben kann, wurde Ansatzweise im Abschnitt 3.3.3. untersucht: Wenn man annimmt, daß der Transport in M3 hinein und wieder heraus mit derselben Geschwindigkeitskonstante erfolgt (k31 = k32), dann ist die Myoglobinmenge im Gleichgewicht in M3 und in M2 ebenfalls gleich (z.B. M2(0) = M3(0)).[19] Erst bei k32 = k31 > 0,5 h^{-1} wird bei dynamischen Prozessen – siehe Abb. 15, dort wurde ein Rhabdomyolysepeak angenommen – gemäß unserem Model eine Verplumpung der Peaks (Verbreiterung und Absinken des Gipfels) beobachtet.
Abb. 16 zeigt weiter: Nimmt man ungleiche Zu- und Abflüsse in das hypothetische Kompartiment M3 an, so muß unbedingt M3(0) ≠ M2(0) angenommen werden, damit eine realistische Basissituation (M2(t) = const. vor dem AMI) besteht.

Im Abschnitt 3.7.3 untersuchten wir außerdem die Auswirkungen des hypothetischen M3 auf den höchstdynamischen AMI-Lyse-Verlauf Nr. 35.
Wir hatten dabei in unseren Modellvarianten zunächst k31 = k32 = 0,1 h^{-1} gesetzt.
GROTH, SYLVEN et al. fanden dagegen in ihren Markierungsexperimenten:

Lit.	[33]	[41]	[42]
k31	2,0 h^{-1}	1,74 h^{-1}	1,89 h^{-1}
k32	0,9 h^{-1}	0,95 h^{-1}	0,97 h^{-1}

[19] Was übrigens nicht bedeutet, daß hier gleiche Konzentrationen vorliegen!

Wir wandten die Modellvariante 4c auf den Verlauf Nr. 35 und optimierten zunächst mit verschiedenen vorgegebenen K31- und k32-Werten, darunter auch den Werten von GROTH et SYLVEN. Dann bezogen wir k31 und k32 in den Optimierungsprozeß mit ein: Die optimierte Modellvariante mit den Werten $k31_{optimiert}$ = 1,29 h^{-1} und $k32_{optimiert}$ = 0,83 h^{-1} wies die kleinste Fehlerquadratsumme auf, beschrieb also unsere Beobachtungen am besten. Diese Ergebnisse liegen überraschend gut im Bereich der Beobachtungen von GROTH, SYLVEN et al. .
Die Ergebnisse der Variation von k31 und k32 sind inklusive der jeweiligen Abschätzungen für $Myoglobin_{AMI}$ und $Myoglobin_{Lyse}$ in der Tabelle 27 dargestellt.
Es zeigt sich, daß $Myoglobin_{AMI}$ mit einem VK = 7,8 % bei dieser Variation relativ wenig beeinflußt wird, $Myoglobin_{Lyse}$ hingegen mit einem VK = 28,5 % sehr sensibel auf die Variation reagiert.
Offensichtlich fließt mit größer werdendem k31 auch ein größerer Anteil Myoglobin zunächst, d.h. bis sich ein gewisses Gleichgewicht eingestellt hat, in das Extravasal-Kompartiment M3 ab, so daß $Myoglobin_{Lyse}$ deutlich größer werden muß, um den beobachteten Verlauf richtig beschreiben zu können.

Wir ziehen hieraus den Schluß, daß man mindestens für die Beschreibung von Lyseverläufen ein Extravasalkompartiment einsetzen und individuelle k31- und k32-Werte abschätzen sollte. Wenn letzteres aus Mangel an Beobachtungen nicht möglich ist, sind sicher k31 = 1,5 h^{-1} und k32 = 0,9 h^{-1} realistische Annahmen.

Dem interessanten Thema sollte unbedingt in einer späteren Arbeit nach Parametrisierung von k31 und k32 in der Modellvariante 2a mit engmaschig erfaßten AMI-Verläufen nachgegangen werden. Nach Fehlerdiskussion und Signifikanztestung sollte dann eine genauere Aussage, insbesondere auch zur individuellen Streuung von k31 und k32, möglich sein.

4.5.5. Einfluß der Nierenfunktionen

Wie wenig die wichtige Bedeutung der Nierenfunktion für die Kinetik und die Lage des Basalwertes des S-Myoglobins bekannt ist, zeigt ein neuerer Artikel „Der besondere Fall“ im Hamburger Ärzteblatt [44]: Die Autoren finden im Verlauf von fast

drei Wochen bei einem Patienten einen für sie zunächst offensichtlich unplausiblen Anstieg des S-Myoglobins bei moderat erhöhten CK-Werten. Dann ziehen sie schließlich die während des gesamten Verlaufs bei diesem Patienten gleichzeitig bestehende, ausgeprägte Niereninsuffizienz und eine auch durch Biopsie bestätigte Rhabdomyolyse als Erklärung für diese scheinbare Diskrepanz heran.
Genau solche, für den aufmerksamen Beobachter in der Routine nicht seltenen Phänomene in Myoglobinverläufen, versuchen wir aber mit unserem Modell verständlich zu machen und zu quantifizieren.

4.5.6.1. Glomeruläre Filtration – Abschätzung der GFR

In unserem Modell ist für verzögertes Absinken der S-Myoglobin-Konzentration bzw. irritierende Anstiege – wenn man von Störungen des ansonsten robusten RES absieht – ausschließlich die glomeruläre Filtration verantwortlich.
Um bei einem Patienten unser Modell optimal anwenden zu können, muß man daher seine individuelle GFR und evtl. auch deren zeitliche Veränderung kennen.
Die Injektion von glomerulär filtrierten aber nicht tubulär resorbierten Markersubstanzen und deren gleichzeitige Bestimmung im Serum und im Urin wäre ideal zur Bestimmung der GFR geeignet, ist aber in der Routine nicht gebräuchlich.
Üblicherweise wird von bestimmten Labor-Parametern auf die GFR geschlossen. Die S-Kreatininkonzentration liefert – wie in der Abb. 17 gezeigt – eine grobe Abschätzung.
Für präzisere Abschätzungen der GFR, wie sie z.B. bei hochindividuell angepaßten Dosierungen der Cytostatika- und Antibiotikatherapie benötigt werden, wird die Kreatinin-Clearance-Bestimmung eingesetzt. Als problematisch und arbeitsintensiv hat sich dabei das Urin-Sammeln bzw. die Ermittlung des Ausscheidungsvolumens erwiesen.

Pragmatischer und sicherer ist sicher die Abschätzung der GFR mit den Formeln von COCKCROFT und GAULT [47], die Alter, Körpergewicht und Geschlecht sowie das S-Kreatinin berücksichtigen (siehe Anhang 8.5.).
Wir haben sie nicht angewandt, weil uns das Körpergewicht der zu den dokumentierten Patientenverläufen gehörigen Patienten nicht mehr zugänglich war. Es sollte aber keine Probleme bereiten, individuelle GFR(t)-Verläufe unter Verwendung von S-Kreatinin(t) und den COCKCROFT-GAULT-Formeln in unser Modell zu integrie-

ren.

In den letzten Jahren ist ein neuer Parameter, das S-Cystatin C, in der Routine zugänglich geworden. Die S-Cystatin-C-Konzentration soll in einem deutlich engerem Zusammenhang mit der GFR als das S-Kreatinin stehen [48] [49]. Es ist daher unbedingt zu erwägen, die alleinige, evtl. mehrzeitige Bestimmung der S-Cystatin-C-Konzentration zur Ermittlung der GFR einzusetzen, wenn unser Modell angewandt werden soll.

4.5.6.2. Tubuläre Resorption

Die naive Annahme, die Differenz zwischen der nach dem Infarkt mit dem Urin ausgeschiedene Myoglobinmenge und der ohne den Infarkt ausgeschiedenen, der physiologischen Rhabdomyolyse entstammenden Myoglobinmenge sei ein Maß für die Infarktgröße, muß man nach der Analyse, die wir im Abschnitt 3.9. durchführten, wohl revidieren.

Das Erscheinen von Myoglobin im Urin wird ganz wesentlich von der tubulären Resorption im Sinne einer Myoglobin-Nierenschwelle geregelt.

Will man weiterhin die Infarktgröße aus der mit dem Urin ausgeschiedenen Myoglobinmenge abschätzen, benötigt man dazu die die Nierenschwelle beschreibenden Parameter a, $F8_{max}$ und k8. Eine Anwendung in der Praxis muß allerdings eine Abklärung des individuellen Charakters dieser Parameter vorausgehen.

Eine erste Abschätzung von realistischen Parameterwerten kann aus der 24-h-U-Myoglobinmenge vor AMI gewonnen werden:

Die Spalte 6 der Tabelle 29 stellt diese basalen 24-h-U-Myoglobinmengen dar, die die Modellvariante 2d für den repräsentativen Verlauf Nr. 29 und für die jeweiligen Parameterwert-Kombinationen liefert.

Realistische 24-h-$Myoglobin_{URIN}$-Mengen, d.h. weniger als 5 µg $Myoglobin_{URIN}$ / 24 h, sind danach zu erwarten, wenn:

$a > 0{,}5\ \mu g^{-1}$; $F5_{max} > 150\ \mu g/h$; $k8 < 0{,}1\ h^{-1}$ Ausd*r. 36a, b, c*

sind. Dabei ist „a“ wahrscheinlich die am wenigsten kritische Größe und kann sicher in guter Näherung als Konstante $a = 0{,}7\ \mu g^{-1}$ gesetzt werde.

In der Literatur[45] wird außerdem angegeben, daß Kappa- und monomere Lambdaketten[20] eines Myeloms mit einem Molekulargewicht von 25 kDalton glomerulär filtriert und im Bereich des proximalen Tubulus bis zu einer Menge zwischen 10 bis 30 g pro 24 h tubulär resorbiert werden. Erst nach Überschreiten dieser Mengen kann man Kappa- und Lamda-Ketten (= BENCE-JONES-Protein) im Urin beobachten.
Sind für Myoglobin (18 kDalton) ähnliche Rückresorptionsmengen zu erwarten, so müßte das im Abschnitt 3.9. eingeführte $F5_{max}$ deutlich höher als der dort angenommene Wert (200 µg/h) und zwischen 400 µg/h und 1250 µg/h liegen.

Die im Abschnitt 3.9. entwickelte Modellvariante 4d bietet eine gute Grundlage für weiterführende Arbeiten zur genaueren Bestimmung der maximalen tubulären Resorptionsgeschwindigkeit für Myoglobin $F5_{max}$ und k8.
Man beachte: Hätten wir seinerzeit beim Verlauf Nr. 29 auch $Myoglobin_{URIN}$ nach dem AMI bestimmt, könnten wir mit den Ausdr. 34, 34a oder 35 und der Annahme von $a = 0{,}7\ \mu g^{-1}$ einen Wert für k8 sowie $F5_{max}$ für diesen Verlauf abschätzen.
Selbst wenn sich diese Parameter als hochindividuell erweisen sollten, könnte eine entsprechende kombinierte Auswertung von S-Myoglobin-Verlauf und Ausscheidung von U-Myoglobin zu einer verbesserten Abschätzung der Infarktgröße (siehe 4.6.8.) beitragen.

4.5.7. Schwankungen des Serumvolumens

Schwerkranke und üblicherweise ältere Patienten werden oft mit hohen Hkt-Werten stationär aufgenommen, die dann aber unter entsprechender Betreuung schnell absinken und sich bei deutlich niedrigeren Werten einpendeln: Die Patienten hatten längere Zeit eine negative Flüssigkeitsbilanz und sind „eingetrocknet". Trinken sie wieder ausreichend oder werden sie mit Infusionen bilanziert, stellt sich der „natürliche", d.h. am engen Referenzbereich der Serum-Osmolalität[21] ori-

[20] Im Gegensatz zu Kappa-Ketten liegen Lambda-Ketten auch als Dimere vor. Daher ist die Konzentration freier Lambda-Ketten im Serum physiologischerweise höher ist als die der freien Kappa-Ketten.
[21] Die Serum-Osmolalität ist hier ein ausgezeichneter Monitor und muß in den engen Referenzbereich für Gesunde, der zwischen 281 und 297 mOsmol/kg liegt, abgesenkt werden.

entierte, Hkt des Patienten wieder ein.
Wie das aufgeführte Beispiel zeigt, kann reduzierte Betreuung (Personalmangel, zu frühe Verlegung auf periphere Stationen) Patienten sofort wieder eintrocknen lassen, was zu einem erneuten Anstieg des Hkt führt.
Wie groß die Volumen- bzw. Hkt-Schwankungen maximal sein dürfen, damit man sie bei der Modellierung vernachlässigen kann, muß in einer weiterführenden Arbeit geklärt werden.
Wir konnten allerdings mit unserem Modell bereits zeigen, daß die Abschätzung der Infarkgröße via $Myoglobin_{AMI}$ (siehe nächster Abschnitt) empfindlich auf Volumenschwankungen reagiert. Das hängt damit zusammen, daß das Modell seine Parameter an die vorgegebenen S-Myoglobin-Konzentrationen anpaßt („optimiert“) und Konzentrationsänderungen, die eigentlich einer Volumenschwankung entstammen, fälschlich einer veränderten Myoglobinfreisetzung aus dem Myokard ($Myoglobin_{AMI}$) zuordnet.

4.5.8. $Myoglobin_{AMI}$ als Maß für die „Infarkgröße“

4.5.8.1. Myokardmasse und Myoglobingehalt des Myokards

Nach der Aussage unserer Kollegen in der Pathologie liegt das Gewicht eines Erwachsenen-Herzens zwischen 250 g und 500 g. In pathologischen Extremfällen, die hier aber nicht interessieren, können auch 650 g deutlich überschritten werden. [46]
KRAGTEN ET AL.[32] geben als Referenzbereich für Frauen ein Herz-Gewicht von 300 (± 102) g, für Männer ein Herz-Gewicht von 367 (± 88) (2S-Bereich) g an. Extremfälle (die aber nicht in ihre Untersuchung, bei der sie sich auf Herzgewicht unter 450 g beschränkten, eingingen) waren 850 und 740 g.

Wir nahmen daher eine Myokardmasse von 367 g für den in unsere 1. Modellierung eingehenden männlichen Patienten an. In den Abschnitten 3.5.4.2. und 3.5.5. (Modell-Varianten 2a, 3a, 4a) konnten wir aber zeigen, daß die Festlegung der Myokardmasse für unser Modell ähnlich unkritisch ist, wie die Festlegung der Skelettmuskelmasse.

In der Sektion können Infarktvolumina – die „Infarktgröße“ - mit etwa zwei Millimeter Durchmesser bis zum transmuralen Befall ganzer Herzwände beobachtetet werden. Entsprechend liegt die Menge des während des AMI nekrotisierten Myokards, wenn man eine Dichte von 1 g/ml annimmt, zwischen etwa $4 \cdot 10^{-3}$ g und etwa 200 g und höher.

Bei KRAGTEN ET AL. [32] wird der Gehalt des humanen[22] Myokards altersunabhängig mit 2910 µg Myoglobin / g Myokard bei Frauen und mit 2610 µg Myoglobin / g Myokard bei Männern angegeben. Der geschlechtsunabhängige Mittelwert lag bei 2790 (± 1400) (2S-Bereich) µg Myoglobin / g Myokard.

Ein Standardisierungsproblem sehen wir hier glücklicherweise nicht, da KRAGTEN ET AL. [32] das extrahierte Myoglobin mit der selben Methode bestimmten, die auch wir bei den im Anhang dokumentierten AMI-Verläufen verwendeten.

Weiter nehmen wir an, daß das gesamte Myoglobin aus dem nekrotischen Gebiet freigesetzt wird (postulieren somit eine Analogie zwischen KRAGTENs Myoglobin-Extraktionsprozeß [32] und der Freisetzung aus der Nekrose).
Damit können wir abschätzen,daß die bei einem AMI freigesetzten Myoglobinmengen überwiegend zwischen 5 µg und 900 mg liegen sollten.

Dabei ist es allerdings fraglich, ob die Mikro-AMI überhaupt als AMI erfaßt werden. Typischerweise wurden früher solche Fälle, weil zwar eine AMI-Symptomatik vorhanden war, aber kein typischer Verlauf der klassischen Marker auftrat, als Angina pectoris einsortiert (siehe Diskussion im Abschnitt 1.1.3.4.).
Hier ist die untere Meßgrenze der Meßmethoden, die analytische Sensitivität, entscheidend. Bei der Bestimmung des S-Myoglobins kommt allerdings noch das „Grundrauschen“ der physiologischen Rhabdomyolyse hinzu, das selbst bei Steigerung der analytischen Sensitivität der funktionellen Sensitivität eine Untergrenze setzt.

[22] Für Hunde wird die gleiche Größenordnung, aber ein deutlich höherer Gehalt zwischen 3,2 und 6,0 mg Myoglobin / g Myokard angegeben: Anderson N.M., Brandi G (1968) Regional myoglobin concentration in the myocardium of the dog. Can J Physiol Pharmacol 46: 908-910. Diese Abweichung kann mit dem Standardisierungsproblem erklärt werden.

Auch diese kann zukünftig mit unserem Modellsystem (Modellvariante 1a müßte dazu bereits geeignet sein) abgeschätzt bzw. überprüft werden.

4.5.8.2. Der S-Myoglobinverlauf als Summe von Myoglobin-Freisetzung und -Elimination

Der ursprüngliche, allgemeine Ansatz zur Abschätzung eines während des AMI-Ereignisses aus dem Myokard freigesetzten Markers geht davon aus, daß der Verlauf die Summe von Marker-Freisetzung und –Elimination ist [19]:
Wenn keinerlei Elimination aus dem Kompartiment M2 existiert, steigt die Konzentration der freigesetzten Myoglobins sigmoidal bis zu einer Parallelen zur Zeitachse an. Der Anstieg muß mit dem Blutvolumen multipliziert werden, um das gesamte freigesetzte Myoglobin zu erhalten. Leider wird das Myoglobin aber sofort nach der Freisetzung eliminiert, wobei anzunehmen ist, daß der Marker sigmoidal bis auf eine Parallele zur Zeitachse abfällt. Dies kann auch null sein. Approximiert man den beobachteten S-Myoglobinverlauf durch die Summe beider Sigmoidalfunktionen (= AsymmDoppelSigmoid(t)) und isoliert dann den Anstiegszweig, so hätte man die anfangs beschriebene Situation (ohne Elimination) mathematisch erfasst.
Diese relativ starre Methode wurde jedoch bislang nicht routinemäßig durchgeführt.

4.5.8.3. $Myoglobin_{AMI}$ als Ergebnis der Anpassung des Modells an den bobachteten Verlauf

In allen Varianten unseres Modells repräsentiert das Integral unter F9 das aus dem Myokard freigesetzte $Myoglobin_{AMI}$.
Nach Optimierung des Modells an den beobachteten Verlauf spiegelt das Integral unter F9(t) somit die individuelle Infarktgröße wider.

4.5.8.4. Einfluß der Modellkomponenten auf die $Myoglobin_{AMI}$-Bestimmung

Nur eine bestimmte Menge $Myoglobin_{AMI}$ ist in der Lage, den jeweils beobachteten Verlauf richtig zu „unterfüttern“. Die verschiedenen Varianten der Modellierung (Modelle 2, 3 und 4 bzw. 2a, 3a, 4a) des Verlaufs zeigen daher, daß $Myoglobin_{AMI}$ erstaunlich invariant bezüglich des Aufbaus des Models ist, solange nicht die im Modell 1 definierten Basiswerte verändert werden.

Weder die genaue Form des Peaks (Wir wählten ein Gauss(t)-Funktion, aber auch LogNorm(t), AsymmDoppelSigmoid(t) oder Pearson IV(t) wären denkbar und eventuell flexibler!) noch die Einführung neuer Zwischen- oder Zusatzkompartimente haben einen großen Einfluß.

Empfindlich reagiert $Myoglobin_{AMI}$ dagegen auf die Veränderung von im Modell 1 definierten Basiswerten. Sind F1, k6 und k7 sowie das S-Volumen nicht korrekt angegeben oder nicht richtig voroptimiert (siehe Material und Methoden), erhalten wir ein „falsches“ $Myoglobin_{AMI}$.
Ein Beispiel möge dies erläutern: Bei Volumenzunahme und gleichzeitig konstantem Zufluß F1, sinkt die S-Myoglobin-Konzentration. Das Modell muß daher während der Optimierung mehr $Myoglobin_{AMI}$ annehmen, um den beobachteten Verlauf doch noch erreichen zu können.

4.5.8.5. Vorschlag zur Kalibrierung des Modells

Auch wenn wir $Myoglobin_{AMI}$ recht gut abschätzen können, haben wir damit noch nicht die Menge bzw. das Volumen des untergegangenen Myokards festgelegt.
Wie oben bereits erwähnt, geben KRAGTEN ET AL. [32] einen Myoglobingehalt für das humane Myokard an. Wir verwendeten den daraus resultierenden Faktor, um $Myoglobin_{AMI}$ in untergegangenes Myokard umzurechnen und nehmen damit an, daß der von den Autoren verwendete in-vitro-Extraktionsmechanismus die Freisetzung bei AMI widerspiegelt.
Dieser Faktor kann aber unter den in-vivo-Verhältnissen durchaus ein anderer sein als in vitro. Außerdem ist anzunehmen, daß ein Gradient in der Myoglobinfreisetzung – im Sinne des sogenannten Kokardenphänomens – besteht und dieser Gradient je nach anatomischer Region variiert.
Hier bieten sich zwei Wege an:

1. Man trifft eventuelle Entscheidungen für Therapie, Rehabilitation usw. nur mit dem $Myoglobin_{AMI}$-Wert.
2. Man kalibriert $Myoglobin_{AMI}$ mit der im Rahmen der Sektion eines an AMI Verstorbenen ermittelten Größe des nekrotisch gewordenen Myokards und mit dem aus dem Verlauf ermittelten $Myoglobin_{AMI}$.

   Dabei muß der Verstorbene allerdings den AMI mindestens 6 h überlebt haben.

Bei einer angenommenen AMI-Letalität in der Klinik um 5 % und einer zunehmenden Sektionsverweigerung ist davon auszugehen, daß zwischen 20 und 50 mit jeweils mindestens 10 Beobachtungen pro Verlauf dokumentierte AMI-Verläufe notwendig sein werden, um ein Kalibrationswertepaar zu erhalten.

Es sollte aber auch geklärt werden, wieweit individualisiert und kalibriert werden muß: Eventuell kommt man sehr gut mit den in dieser Arbeit verwendeten starren RES- und renalen Eliminationsraten aus, individualisiert nur die physiologische Rhabdomyolyse und verzichtet völlig auf das Extravasal-Kompartiment. Da im medizinischen Bereich oft Fehler bis 20 % tolerabel sind, könnten sich die so abgeschätzte, standardisierte, mit einem konstanten Bias behaftete „Modell-AMI-Größe“ in zukünftigen Prognosestudien trotzdem als hilfreich erweisen.

5. AUSBLICK

Das hier entwickelte Modell sollte in der Routine Anwendung auf aktuelle Patientenverläufe finden.
Daneben kann das hier entwickelte Modell sowohl zu Demonstrations- und Ausbildungszwecken dienen als auch zukünftigen Forschungen als hilfreiches Werkzeug zur Verfügung stehen.

In einem ersten Forschungsschritt kann man das Modell an möglichst viele, engmaschig dokumentierte S-Myoglobin-Verläufe nach AMI anpassen und die so gewonnenen individuellen Parameter miteinander vergleichen und auf Gesetzmäßigkeiten prüfen.
Parallel kann man durch entsprechende Forschung die für die U-Myoglobinausscheidung mit drei Parametern modellierte Nierenschwelle (siehe Abschnitt 3.9) durch gleichzeitige Bestimmungen von Urin-Myoglobin und S-Myoglobin-Konzentration genauer definieren.
Wenn das von uns aufgebaute, plausible Modell für die renale Elimination richtig ist, sollte die Kombination von wenigen S-Myoglobinmessungen und konsequenter Bestimmung der gesamten während des AMI ausgeschiedenen Myoglobinmenge unter Berücksichtigung der GFR eine sichere Aussage über das während des AMI-Ereignisses freigesetzten Myokard-Myoglobins ($Myoglobin_{AMI}$) ermöglichen.

Ob nun mit U-Myoglobin oder unter reiner Auswertung des S-Myoglobinverlaufs wird es jetzt den - der Mathematik sonst eher abgeneigten - Kollegen nach kurzer Einweisung ermöglicht, retrospektiv im Computer eine Abschätzung des $Myoglobin_{AM}$ durchzuführen.
Das mit ModelMaker implementierte Computermodell stellt ein sehr kostengünstiges, jedermann verfügbares Werkzeug zur Auswertung der Informationen, die in den komplexen Serum-Myoglobin-Verläufen versteckt sein können, dar.
Zum erstenmal wird so eine realistische Abschätzung der „Infarktgröße“ = Volumen des nekrotisch gewordenen Myokards in der Routine möglich.
Wir meinen allerdings, daß diese Abschätzung als Serviceleistung im Bereich des Medizinischen Laboratoriums durch den Laboratoriumsmediziner (im Sinne eines Kompetenzzentrums) und nicht unbedingt durch den Kollegen am Krankenbett

erfolgen sollte.

Wie bereits oben im Diskussionsteil erwähnt, sollte per Ausmessen der beobachtbaren Infarktnekrose durch Pathologen an verstorbenen AMI-Patienten, die den AMI zunächst 48 h überlebten, und Modelloptimierung anhand des zugehörigen S-Myoglobinverlaufs eine „Kalibration“ der Größenabschätzung erfolgen.

Das entwickelte Modell kann sicher auch auf die kardiologisch wichtigen Verläufe von Troponin I/T und CK-MB-Konzentration angewandt werden. Troponin-I- und CK-MB-Verläufe können mit einem Modell beschrieben werden, das gegenüber dem hier entwickelten im ersten Ansatz sogar einfacher sein kann. Schwieriger gestaltet sich die Modellierung des Troponin-T-Verlaufs: Hier erscheint zunächst ein schneller, dem Troponin I entsprechender Anteil der von einem deutlich langsamer freigesetzten Anteil begleitet wird. Dazu muß wahrscheinlich in unser Modell ein zweiter, parallel zu F9 verlaufender Fluß aus dem Myokard eingebaut werden.
Dafür könnte eine renale Elimination und eine physiologische Rhabdomyolyse entfallen, da Troponin I und T wegen ihrer Molekülgröße nur via RES eliminiert werden und außerdem hoch-kardiospezifisch sind.
Allerdings gibt es jetzt bereits Hinweise darauf, daß trotzdem eine, wahrscheinlich indirekte renale Elimination eine Rolle spielt. Denkbar wäre hier ein Rückstau von renal eliminierbaren RES-Abbauprodukten, den man selbstverständlich ebenfalls gut in das Modell integrieren könnte.

Eine Anwendung außerhalb der Kardiologie wurde bereits am Beginn des Diskussionsteils erwähnt: Mit einem entsprechendem Modell könnten die bei einer akuten Pankreatitis ins Blut freigesetzten Lipase- und Amylase-Mengen abgeschätzt werden.

Die Modellierung der Nierenschwelle mit einem PC-Programm könnte allgemein zum Verständnis des Erscheinens kleiner, eigentlich tubulär resorbierter Eiweißmoleküle im Urin beitragen.

Ein wichtiges Beispiel ist hier die renale Ausscheidung von β2-Mikroglobulin:
β2-Mikroglobulin wird als Bestandteil des HLA-Klasse-I-Antigens besonders von lymphocytären Zellen abgegeben, erscheint im Blut, wird glomerulär filtriert und überwiegend im distalen Tubulus resorbiert. Ein Anstieg im Serum kann daher sowohl durch Einschränkung der GFR als auch durch vermehrte Produktion bei Lymphom bedingt sein.
Sehr wahrscheinlich existiert auch eine Nierenschwelle, nach deren Überschreiten β2-Mikroglobulin im Urin erscheint, und eine RES-Elimination. Somit bietet sich unser Modell auch hier als Ansatz zur Beschreibung an.
Tatsächlich wird S-β2-Mikroglobulin als Therapiemonitor bei Lymphomen im Sinne einer Lymphom-Massenabschätzung eingesetzt. Interpretationsschwierigkeiten treten allerdings regelmäßig bei Niereninsuffizienz auf.
Unser Modell könnte dazu beitragen, die bereits existierenden, vermutlich empirisch gefundenen Korrekturformeln [50] zu verstehen und zu präzisieren.

6. ZUSAMMENFASSUNG – ABSTRACT

Zusammenfassung:

Es wird ein Netzwerk aus Kompartimenten und Flüssen, das ein System gewöhnlicher Differentialgleichungen repräsentiert, als Modell für die Vorgänge, die aus der Sicht der Klinischen Chemie während und nach Akuten Myokardinfarkt (AMI) ablaufen, entwickelt.

Eines der Kompartimente ist dabei die S-Myoglobin-Konzentration.

Das Modell ist mit dem Programm ModelMaker® als Computermodell auf einem Personal Computer implementiert, ist Anwenderfreundlich und läßt sich leicht verändern.

Die Parameter des Modells werden in einem Optimierungsprozeß solange variiert, bis die Lösungsfunktion des Differentialgleichungssystems, die den zeitlichen S-Myoglobin-Konzentrations-Verlauf beschreibt, optimal (d.h. nach Minimierung der Fehlerquadratsumme) im Feld der beobachteten S-Myoglobin-Konzentrationen liegt.

Das Modell vermag die Rhabdomyolyse, die renale und die RES-Elimination, den unkomplizierten AMI, Re-AMI, den Einfluß von Niereninsuffizienz und Blutvolumenschwankungen auf die AMI-Verläufe sowie koronare Okklusions-Eröffnungen nach AMI plausibel zu beschreiben.

Das Modell erlaubt auch bei komplizierteren AMI-Verläufen eine robuste Abschätzung der während des AMI aus dem Myokard freigesetzten Myoglobinmenge und damit eine Abschätzung der Infarktgröße.

Das entwickelte Computermodell demonstriert die großen Möglichkeiten der Computer-Modellierung für die Klinische Chemie, steht für Lehrzwecke zur Verfügung und kann als Werkzeug für künftige Forschungen dienen

Das Problem der fraglichen Ausscheidung von Myoglobin in den Urin wird mit dem Modell analysiert und ein plausibler Ansatz erzeugt. Denkbar wäre z.B., mit simultanen Beobachtungen von MYO und U-Myoglobin die Parameter, die in der Niere die tubuläre Myoglobinresorption und die Ausscheidung in den Urin beschreiben, im Verlauf von AMI oder Rhabdomyolsen individuell zu ermitteln.

Abstract

A network consisting of compartments and fluxes representing a system of first order ordinary differential equations is developed as a model describing phenomena happening during and after acute myocardial infarction (AMI) from the sight of the clinical chemistry.

One important compartment is the serum myoglobin concentration (MYO).

This system is implemented by using the program ModelMaker® as a computer model on a personal computer and could be handled comfortably.

The parameters of the model are varied by an optimising procedure in such a way that the differential equations solution function describing the course of MYO fits optimally (least squares method) the field of observed MYO values.

The model describes comprehensibly serum Myoglobin at rhabdomyolysis, kidney insufficiency without AMI, uncomplicated AMI, re-AMI, AMI under kidney insufficiency or blood volume changes, and successful opening of coronary occlusions after AMI.

A robust individual estimation of the myoglobin amount set free from the myocardium representing the quantity of necrotized myocardium (“Infarction size”) even during complicated AMI is given.

The computer model demonstrates the great potential of use in the clinical chemistry, could be used for teaching or as a tool for further investigations.

As an example the excretion of myoglobin into the urine is plausibly analysed and modelled. In a future scientific work simultaneous observation of urine and serum myoglobin during AMI or rhabdomyolysis could contribute to finding of individual parameter values describing tubular myoglobin resorption in the kidneys and urine excretion of myoglobin.

7. SCHRIFTTUM

[1] Wiesner G, Grimm J, Bittner E (2002) Vorausberechnung des Herzinfarktgeschehens in Deutschland. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 45: 438-445.

[2] Kochsiek K, Schanzenbächer P (1991) Akuter Myokardinfarkt. In: Classen M, Diehl V, Kochsiek K (Hrsg) Innere Medizin. Urban & Schwarzenberg, München Wien Baltimore: 980-985.

[3] Westendorf W (1999) Handbuch der altägyptischen Medizin, 1. Band, (Handbuch der Orientalistik: Abt. 1, Der Nahe und der Mittlere Osten, Band 36), Brill, Leiden Boston Köln: 190.

[4] Waller AD (1887) A demonstration on man of electromotive changes accompanying the heart's beat. J Physiol (London) 8:229-234.

[5] Einthoven W (1906) Le telecardiogramme. Arch Int de Physiol 4:132-164.(translated into English. (1957) Am Heart J 53:602-615.)

(6) Pardee HEB (1920) An electrocardiographic sign of coronary artery obstruction. Arch Int Med 26: 244-257.

[7] Mündliche Mitteilung, Prof. Müller-Plathe, Emeritierter Leitender Arzt des Instituts für Laboratoriumsmedizin im AK Altona, Hamburg.

[8] Stein W (1988) Laboratory Diagnosis of Acute Myocardial Infarction Using CK and CK-MB by Immunoinhibition. GIT-Verlag, Darmstadt

[9] Hertzeanu H, Hertzeanu I, Almog C, Zaidmann I (1982) Usefulness of myoglobin radioimmunoassay determination in CCU. Acta Cardiol 37: 257-268.

[10] Hangaard J, Rasmussen O, Norregaard-Hansen K, Jörgensen N, Simonsen EE, Norgaard-Petersen B (1987) Early diagnosis of acute myocardial infarction with a rapid latex agglutination test for semi-quantitative estimation of serum myoglobin. Acta Med Scand 221: 343-348.

[11] Pantheghini M, Apple FS, Christenson RH, Dati F, Mair J, Wu AH (1999) Use of biochemical markers in acute coronary syndrome. IFCC Scientific Division, Committee on Standardization of Markers od Cardiac Damage. International Federation of Clinical Chemistry. Clin Chem Lab Med 37: 605-606.

[12] Stork TV, Wu AH, Müller-Bargdorff M, Gareis R, Müller R, Hombach V, Katus H, Mockel M (2000) Diagnostic and prognostic role of myoglobin in patients with suspected acute coronary syndrome. North-Wurttemberg Infarction Study

(NOWIS) Group. Am J Cardiol 86: 1371-1374.

[13] Thygesen KA, Alpert JS (2001) The definitions of acute coronary syndrome, myocardial infarction, and unstable angina. Curr Cardiol Rep 3:268-72.

[14] Thygesen KA, Alpert JS et al. (2000) Myocardial Infarction Redefined - A Consensus Document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol 36:959–969.

[15] WU AH, Laios I, Green S, Gornet TG, Wong SS, Parmley L, Tonnese AS, Plaisier B, Orlando R (1994) Immunoassays for Serum and Urine Myoglobin: Myoglobin Clearance Assessed as a Risk Factor for Acute Renal Failure. Clin Chem 40: 796-802.

[16] Zaia J, Annan RS, Biemann K (1992) The correct molecular weight of myoglobin, a common calibrant for mass spectrometry. Rapid Commun Mass Spectrom 6: 32-36.

[17] Eigene Beobachtungen.

[18]Koskelo P, Kekki M, Wager O (1967) Kinetic Behavior of ^{131}I-labelled Myoglobin in Human Beings. Clin.Chim.Acta. 17: 330-347.

[19] Hannemann-Pohl K, Kampf SC (1992) Zur CK-MB-Konzentration im Verlauf akuter Myokardinfarkte. J Lab med 16 362-368.

[20] Hannemann-Pohl K, Glöer G, Kleinebenne A, Kampf S C (1996) Myoglobin: Diagnostik des akuten Myokardinfarktes und Kontrolle des Eröffnungserfolges bei Lysetherapie. J Lab med 20: 16-28.

[21] Silbernagl S (1994) Die Funktion der Niere. In: Klinke R, Silbernagl S (Hrsg) Lehrbuch der Physiologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York.

[22] Hannemann-Pohl K (1997) Einfluß der Nierenfunktion auf die Konzentration von Myoglobin, CK-MB und Troponin. In:Hossmann V, Thomas L (Hrsg) Aktuelle Aspekte in Diagnostik und Therapie kardialer Erkrankungen.TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main.

[23] Er F (2002) Akuter Myokardinfarkt: Stent + Abciximab versus Lyse + Abciximab. Dtsch Med Wochenschr 127: 885.

[24] Sylvén C (1978)The kinetics of myoglobin in old volunteers and in patients with acute myocardial infarction. Scand J clin Lab Invest 38: 561-565.

[25] Passing H, Bablok W (1984) Comparison of several regression procedures for method comparison studies and determination of sample sizes. Application of

linear regression procedures for method comparison studies in Clinical Chemistry, Part II. J Clin Chem Clin Biochem 22: 431-445.

Passing H, Bablok W. (1983) A new biometrical procedure for testing the equality of measurements from two different analytical methods. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part I. J Clin Chem Clin Biochem 21:709-720.

[26] Bührke Th (2001) Sternstunden der Astronomie: 32-58. Verlag C.H. Beck, München.

[27] Jeffrey A (1975) Mathematik für Naturwissenschaftler und Ingenieure Band 2. Verlag Chemie, Weinheim: 309-311.

[28] Adam W (1991) Nuklearmedizinische Verfahren. In: Ostendorf P C (Hrsg.) Haematologie. Gleichzeitig: Gerrok W, Hartmann F, Schuster H P (Hrsg.) Band 8 Innere Medizin der Gegenwart. Urban & Schwarzenberg, München Wien Baltimore.

[29] Puschendorf B, Mair J (1998) Kardiale Diagnostik. In: Thomas L (Hrsg.) Labor und Diagnose. 5. Auflage. TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main.

[30] Piper W (1974) Innere Medizin. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York.

[31] Mengele K (1969) Nierenfunktionsuntersuchungen. Die Untersuchung des Wasser-, Elektrolyt- und Säurebasenhaushaltes. In: Deutsch E, Geyer G (Hrsg) Laboratoriumsdiagnostik. Steinkopf, Berlin.

[32] Kragten J A, van Nieuwenhoven F A, van Dieijen-Visser M P, Theunissen P H M H, Hermens W T, Glatz J F C (1996) Distribution of Myoglobin and Fatty Acid-Binding Protein in Human Cardiac Autopsies. Clin Chem 42: 337-338.

[33] Groth T, Sylven C (1981) Myoglobin kinetics in patients suffering from acute myocardial infarction in its early phase – as studied by the single injection method. Scand J clin Lab Invest 41: 79-85.

[34] Ullrich K J (1975) Niere. In: Keidel W D (Hrsg) Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie. 4. überarbeitete und erweiterte Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart: Kapitel 10.

[35] Brdicka R (1971) Grundlagen der Physikalischen Chemie. VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin: 543-546.

[36] Michaelis L, Menten M L (1913) Die Kinetik der Invertinwirkung. Biochem Z 49: 333-369.

[37] Dasch W (1983) Erstellung einer Blitzlichtphotolyseapparatur unter Verwen-

dung eines Excimerlasers und Durchführung von Untersuchungen am ClO-Radikal. Naturwiss. Dissertation, Christian Albrechts Universität zu Kiel.

[38] Hanbury CM, Miller WG, Harris RB (1997) Fiber-optic immunosensor for measurement of myoglobin. Clin Chem 43: 2128-2136.

[39] Press WH, Flannery BP, Teukowsky SA, Vetterling WT (1987) Numerical Recipes. Cambridge University Press, Cambridge, New York, New Rochelle, Melbourne Sydney: 523-528.

[40] [39]: 312-314.

[41]Groth T, Sylven C (1981) Myoglobin kinetics in patients suffering from acute myocardial infarction in its early phase – as studied by the single injection method. Scand. J clin Lab Invest 41: 79-85.

[42] Groth T, Hakman M, Hallgren R, Roxin LE, Venge P (1980) Diagnosis, size estimation and prediction of acute myocardial infarction from S-myoglobin observations. A system analysis to assess the influence of various sources of variability. Scand J Clin Lab Invest Suppl 1980: 111-124.

[43] Groth T, Hakman M, Sylven C (1984) Size estimation of acute myocardial infarction from serial myoglobin oberservations with due consideration of individual differences in basic kinetics. Scand. J clin Lab Invest 44: 65-78.

[44] Krieger T, Fricke J, Dahlmann N (2002) Der besondere Fall: Die Schere im Laborbefund. Diskrepanz zwischen Myoglobin und Kreatinkinase. Hamburger Ärzteblatt 10/02: 469-470.

[45] Bradwell AR, Carr-Smith HD, Mead GP, Drayson MT (2002) Serum free light chain immunoassays and their clinical application. Clinical and Applied Immunology Reviews (Elsevier): 17-33.

[46] mündliche Mitteilung Frau OÄ Dr. Schulz-Bischoff, Institut für Pathologie, Kath. Marienkrankenhaus gGmbH, Hamburg.

[47] Cockcroft DW, Gault MH (1976) Prediction of creatinine clearance from serum cratinine. Nephron 16: 31-41.

[48] Stabuc B, Vrhovec L, Stabuc-Silih M, Cizej TE (2000) Improved prediction of Decreased Creatinine Clearance by Serum Cystatin C: Use in Cancer Patients before and during Chemothearpy. Clin Chem 46: 193-197.

[49] Tan GD, Lewis AV, James TJ, Altmann P,Taylor RP, Levy JC (2002) Clinical usefulness of cystatin C for the estimation of glomerular filtration rate in type 1 diabetes: reproducibility and accuracy compared with standard measures and io-

hexol clearance. Diabetes Care 25: 2004-2009.

[50] Thomas L (1992) Labor und Diagnose, 4. erweiterte Auflage. Die Medizinische Verlagsgesellschaft, Marburg: 824.

8. ANHÄNGE

8.1. Dokumentation von AMI-Verläufen

AMI-Verlauf Nr. 29, G.G., m 77a, AMI

Zeit nach Ereignis-beginn (h)	Kreatinin (mg/dl)	GOT (U(25°C)/l)	LDH (U(25°C)/l)	CK (U(25°C)/l)	CK-MB (U(25°C)/l)	CK-MB (µg/l)	Myoglobin (µg/l)
1,5	1,2	7		51		0,0	61,2
4,5		8	160	45		0,0	65,8
5,6	1,1	7	190	47		0,0	98,2
6,5	1,2	8	196	52		0,0	116
7,6	1,3	9	180	43		0,8	167
8,8	1,0	10		60		3,1	218
9,7	1,0	10	138	67		10,0	223
10,5	1,1	11	163	74		10,8	226
11,5	1,0	13	149	88		12,8	220
12,5	1,1	14	137	95		11,6	215
15,0	1,0	14	156	108	8	14,1	163
23,8	1,2	29	224	152	14	27,4	90,5
27,5	1,3	31	222	136	10	22,4	61,4
28,5	1,4	32	205	144	11	29,8	59,8
34,0			204	130	10	9,8	< 50
36,5	1,1	32	262	115	8	9,6	
46,5		27	226	100	6		
60,5		21	247	71		1,1	
70,5		17	241	53		1,2	
80,5		15	224	38		0,0	
94,5	1,2	13	273	34		0,0	
118,5	1,2	13		26		0,0	

AMI-Verlauf Nr. 34, W.J., m 71, AMI, Lysetherapie: 2,2 .. 3,5 h

Zeit nach Ereignis-beginn (h)	Kreatinin (mg/dl)	GOT (U(25°C)/l)	LDH (U(25°C)/l)	CK (U(25°C)/l)	CK-MB (U(25°C)/l)	CK-MB (µg/l)	Myoglobin (µg/l)
0,67	1,6	16	171	75		2,6	< 50
2,5	1,5	16	208	60		1,7	88,1
3,5	1,5	17	237	74		7,3	142
4,5	1,4	44	285	410	25	42,4	2188
5,5	1,3	97	466	1042	75	190	1530
6,5	1,3	128	570	1357	111	216	794
7,5	1,2	144	641	1472	135	260	438
9,5	1,3	144	657	1749	156	261	238
15,5		126	723	885	105	142	61
23,5		96	663	446	56	77,5	
33,5	1,0	70	665	217	25	34,7	
43,5				102	9	13,6	
57,5		40	434	66		4,6	
81,5	1,2	53	412	47		0	

AMI-Verlauf Nr. 35, H.H., w 84a, Lysetherapie: 4,5 .. 5,5 h.

Zeit nach Ereignis-beginn (h)	Kreatinin (mg/dl)	GOT (U(25°C)/l)	LDH (U(25°C)/l)	CK (U(25°C)/l)	CK-MB (U(25°C)/l)	CK-MB (µg/l)	Myoglobin (µg/l)
3,5	0,8	13	200	54		0	81
5,0	0,8	19	287	114	17	15,2	276
6,4	0,8	23		158	22	14,8	338
8,3	0,8	42	364	280	37	51,7	618
9,0		46	350	384	56	72,6	952
10,0		59		535	83	148	1940
11,0		84		801	122	228	1704
12,0	0,9	106	549	1004	147	296	1120
17,5		152	832	1058	151	278	357
29,0	1,1	141	814	640	65	149	114
37,0	1,1	122	978	361	40	80,4	72
43,5	1,1	101	834	250	25	31,8	80
53,0	1,0	72	712	163	13	8,5	54
77,0	1,2	40	645	60		0	

AMI-Verlauf Nr. 44, C.F., w 75a, AMI, Lysetherapie: t = 3,5 .. 4,5 h.

Zeit nach Ereignis-beginn (h)	Kreatinin (mg/dl)	GOT (U(25°C)/l)	LDH (U(25°C)/l)	CK (U(25°C)/l)	CK-MB (U(25°C)/l)	CK-MB (µg/l)	Myoglobin (µg/l)
2,50	1,0	9	160	45		0,6	< 50
5,25				55		5,2	218
6,25				65		7,3	165
7,25	1,0	10	141	72		8,1	125
8,25	1,0			79		9,2	110
9,25				84		9,3	88
10,25				86		9,2	74
11,25	1,0			92			68
13,25		13	163	88		11,9	<50
17,25	1,1			52		10,6	
21,00	1,1	14	151	49		13,5	
26,00		15	219	41		8,8	58
29,00				41		9	61
44,50	1,1	12	155	46		3,4	< 50
68,25		9		24		0,5	

AMI-Verlauf Nr. 48, R.Sch., m 63a, AMI, Lysetherapie: t = 4,5 .. 5,5 h

Zeit nach Ereignis-beginn (h)	Kreatinin (mg/dl)	GOT (U(25°C)/l)	LDH (U(25°C)/l)	CK (U(25°C)/l)	CK-MB (U(25°C)/l)	CK-MB (µg/l)	Myoglobin (µg/l)
3,75		16	194	35		2,7	133
4,75	0,8	21	196	68		12,6	205
5,00	0,8	23	222	87	9	14,8	218
5,25	0,8	22	218	87	9	15,1	218
5,50	0,8	26	245	115	11	21,2	249
5,75	0,8	26	237	116	11	21,5	255
6,00	0,8	27	246	124	12	21,8	259
6,25	0,8	28	249	143	15	27,2	267
6,50	0,8	28	240	144	15	28,1	266
7,75	0,7	35	250	265	26		373
8,75	0,8	55	309	401	35	81,5	522
9,75	0,8	61	473	473	52	121,5	352
10,75	0,7	69	323	526	61	140,9	274
12,75		92	420	666	73	182,6	156
21,75	0,7	93	528	475	53	166,5	< 50
28,75		71	411	277	30	48,1	< 50
34,75		56	443	177	20	33	
46,75	0,9	39	406	85	11	14,6	
54,75	1,0	42	427	66	8	7,6	
70,75	0,9	32	194	41		3,5	
94,25	0,8	41	320	30			

AMI-Verlauf Nr. 66, S.M., m 54a, AMI, Lysetherapie: t = 2,5 .. 3,5 h.

Zeit nach Ereignis-beginn (h)	Kreatinin (mg/dl)	GOT (U(25°C)/l)	LDH (U(25°C)/l)	CK (U(25°C)/l)	CK-MB (U(25°C)/l)	CK-MB (µg/l)	Myoglobin (µg/l)	Leukozyten (/µl)
1,75	0,9	9	157	31		0,2	< 50	
2,50	0,8	57	262	548	17	17,5	2660	17,3
3,00	0,9	94	344	937	27	34,2	2535	
3,50	0,7	105	356	1057	30	41,7	1620	
4,50	0,9	174	564	1668	47	72,1	1250	
5,50	0,9	208	690	1922	56	91,1	1175	
6,50		234	751	2053	63	99,1	819	18,9
11,00		283	1014	1822	70	117	345	14,5
15,00	1,1	282	1119	1471	63	86	146	14,9
29,00	1,2	169	1062	583	33	56,8	64	
37,00	1,1	114	951	359	22	31,7	35	18,1
47,00	1,1	79	861	212	15	15,5		12,9
57,00		57	813	153	12	8,8		11,6
70,50	0,9	52	834	95	11	4,6		10,8
118,50	0,9	63	522	35		0		10,4

AMI-Verlauf Nr. 68, G.B., w 69a, AMI, Lysetherapie: t = 3,6 .. 4,6 h.

Zeit nach Ereignis-beginn (h)	Kreatinin (mg/dl)	GOT (U(25°C)/l)	LDH (U(25°C)/l)	CK (U(25°C)/l)	CK-MB (U(25°C)/l)	CK-MB (µg/l)	Myoglobin (µg/l)	Leukozyten (/µl)
2,42	0,9	21	207	39		0,5	62	13
4,17				48		4,6	101	8,8
4,67				57		5,7	107	10,3
5,17	0,8	33	237	67		6,2	93	
5,58		32	216	70	7	8,5	93	
5,92		33	224	79	8	11,7	93	
6,58		33	221	85	8	12	90	
7,58		33	224	97	9	14,2	91	
7,67	0,8	34	207	102	12	15,2	93	9,8
11,67	0,8	34	212	145	16	22,4	85	8,1
22,67	0,9	39	265	192	18	30,1	< 50	10,4
31,67	0,8	32	259	132	14	16,1	<50	9,6
35,67	0,8	30	259	111	10	9,4	69	9,3
47,67	0,7	20	217	64		5	< 50	8,5
55,67	0,8	15	237	46		2,7		7,1
61,67	0,8	14	241	38				
71,67	0,8	14	222	29				
94,67	0,7	17	194	17				

AMI-Verlauf Nr. 99, E.P., m 80, AMI, Niereninsuffizienz.
Bei t = 0 Dyspnoe, sonst keine typische Klinik.

Zeit nach Ereignis-beginn (h)	Kreatinin (mg/dl)	GOT (U(25°C)/l)	LDH (U(25°C)/l)	CK (U(25°C)/l)	CK-MB (U(25°C)/l)	CK-MB (µg/l)	Myoglobin (µg/l)
9,25	**1,9**	11	279	51		4,7	181
11,25	**1,8**	12	258	71		12,8	648
17,25	**1,7**	22	286	148	30	45,9	300
23,75	**1,8**	23	315	134	25	36,2	207
33,75	**1,8**	18	295	85	14	19,1	152
39,75	**1,8**	16	396	72	18	12	122
47,75	**1,8**	11	300	48	9	5,6	107
57,75	**1,6**	9	262	46		4,9	127
71,75	**1,7**	8	243	34			106
81,75	**1,7**	7	241				

AMI-Verlauf R.B, m 79, AMI, PTCA nach t = 2,5 h
Bei t = 0 typische Klinik.

Zeit nach Ereignis-beginn (h)	Kreatinin (mg/dl)	GOT (U(25°C)/l)	LDH (U(25°C)/l)	CK (U(25°C)/l)	CK-MB (U(25°C)/l)	Myoglobin (µg/l)
0						50*
2,25	1,4	22	173	23		54,5
4,25		59	230	494	63	756,6
11,75		150	584	1076	166	248,8
23	1,2	112	582	586	88	143,7
45,75		60	512	235	26	70,4
69,75	1,3	42	420	83		47,1
93,75	1,4	46	440	71		54,5

* geschätzt

8.2. S-Myoglobin bei Niereninsuffizienten ohne Muskelschaden

Nr.	S-Kreatinin (mg/dl)	CK (U(25°C)/l)	S-Myoglobin (µg/l)
81	2,3	8	63
82	2,4	49	103
83	2,4	8	70
84	2,4	12	66
85	2,4	37	115
86	2,4	12	94
87	2,4	33	56
88	2,4	9	42
89	2,4	21	82
90	2,4	17	60
91	2,5	6	72
92	2,5	7	110
93	2,5	5	89
94	2,5	14	104
95	2,5	22	79
96	2,5	35	105
97	2,5	27	32
98	2,5	46	145
99	2,5	25	162
100	2,5	33	90
101	2,5	32	96
102	2,6	55	144
103	2,6	5	40
104	2,6	8	114
105	2,6	30	96
106	2,6	22	114
107	2,6	11	80
108	2,6	15	83
109	2,7	14	116
110	2,7	15	78
111	2,7	53	156
112	2,7	17	46
113	2,8	42	155
114	2,8	14	95
115	2,8	15	139
116	2,8	2	112
117	2,8	37	217
118	2,9	69	90
119	2,9	33	128
120	2,9	15	89

Nr.	S-Kreatinin (mg/dl)	CK (U(25°C)/l)	S-Myoglobin (µg/l)
121	2,9	39	79
122	3,0	17	93
123	3,0	61	66
124	3,0	24	106
125	3,0	41	98
126	3,0	28	169
127	3,0	28	74
128	3,0	18	76
129	3,0	15	67
130	3,0	13	278
131	3,0	40	247
132	3,0	21	117
133	3,0	43	135
134	3,0	25	90
135	3,1	5	63
136	3,1	55	197
137	3,1	33	135
138	3,1	20	279
139	3,1	33	104
140	3,1	54	98
141	3,1	5	60
142	3,1	27	85
143	3,2	10	134
144	3,2	10	80
145	3,2	34	140
146	3,2	17	82
147	3,2	46	143
148	3,2	6	62
149	3,2	43	66
150	3,3	14	167
151	3,3	32	116
152	3,3	22	91
153	3,3	17	61
154	3,3	10	69
155	3,3	37	108
156	3,3	22	80
157	3,3	21	106
158	3,3	17	111
159	3,4	16	151
160	3,4	12	146

Nr.	S-Kreatinin (mg/dl)	CK (U(25°C)/l)	S-Myoglobin (µg/l)
161	3,4	17	288
162	3,4	23	123
163	3,4	25	83
164	3,5	10	138
165	3,5	8	110
166	3,5	18	153
167	3,5	28	91
168	3,5	16	152
169	3,5	27	89
170	3,5	49	207
171	3,5	35	119
172	3,6	13	240
173	3,6	14	80
174	3,6	35	131
175	3,6	9	177
176	3,6	37	196
177	3,6	20	75
178	3,7	41	147
179	3,7	8	107
180	3,7	32	131
181	3,7	88	47
182	3,7	45	132
183	3,7	22	70
184	3,7	50	206
185	3,7	31	114
186	3,7	18	116
187	3,8	17	154
188	3,8	20	112
189	3,8	23	127
190	3,8	9	55
191	3,8	25	168
192	3,9	13	117
193	3,9	18	89
194	3,9	19	104
195	3,9	38	94
196	3,9	14	83
197	4,0	29	160
198	4,0	22	125
199	4,0	12	61
200	4,0	10	134

Nr.	S-Kreatinin (mg/dl)	CK (U(25°C)/l)	S-Myoglobin (µg/l)
201	4,1	17	176
202	4,1	25	124
203	4,3	18	112
204	4,4	36	92
205	4,4	10	52
206	4,5	5	73
207	4,6	23	113
208	4,6	44	110
209	4,6	58	93
210	4,7	29	208
211	4,7	8	103
212	4,8	20	159
213	5,0	6	60
214	5,1	10	111
215	5,2	24	93
216	5,2	23	130
217	5,4	40	80
218	5,6	43	143
219	5,9	26	151
220	7,2	12	45
221	11,9	46	195

8.3. S-Myoglobin bei Blutspendern (S-Myoglobin-Referenzgruppe)

Blutspender der Blutbank der Kath Marienkrankenhaus gGmbH

Zur Abschätzung der physiologischen Rhabdomyolyse F1

#	Spende-#	m/f	Alter (a)	S-Kreatinin (mg/dl)	CK (U(25°C)/l	S-Myoglobin-konzentration (µg/l)
1	20827	f	40	0,7	22	26,1
2	20838	m	29	0,9	24	31,2
3	20830	f	45	0,8	46	32,1
4	20833	f	43	0,8	35	24,1
5	20834	m	33	0,9	50	23,7
6	200081	m	38	1,0	70	35,0
7	20835	m	52	0,8	41	32,0
8	20836	m	52	1,0	45	32,9
9	20837	f	34	1,0	34	39,8
10	20838	m	40	0,9	40	23,7
11	20839	m	19	0,9	65	30,8
12	20840	f	38	0,7	63	21,7
13	20841	m	26	1,2	61	39,5
14	20842	f	45	0,8	28	26,3
15	20846	f	54	0,7	33	23,0
16	20847	f	20	0,6	25	18,9
17	20848	m	19	0,7	66	26,8
18	20849	m	28	0,9	41	33,0
19	20850	m	37	0,9	52	39,5
20	20851	f	54	0,7	40	26,7
21	20852	m	37	0,9	59	33,3
22	20853	m	30	0,8	57	33,1
23	20854	f	25	0,9	44	37,7
24	20856	f	44	0,8	38	34,0
25	20857	f	26	0,8	39	34,2
26	20859	f	52	0,7	34	33,1
27	20860	m	37	0,9	37	32,1
28	20861	m	33	0,8	56	31,8
29	20863	m	40	0,8	66	30,7
30	20864	m	28	0,9	57	34,4
31	20865	m	46	0,9	32	33,6
32	20867	m	34	0,9	50	38,8
33	20868	f	37	0,7	25	23,9
34	20870	f	36	0,8	25	26,6
35	20871	m	26	0,9	62	42,9
36	20872	m	38	0,8	37	32,8
37	20873	m	66	0,8	22	32,0
38	20874	m	35	0,9	59	31,3
39	20875	m	36	0,9	29	29,2
40	20876	m	33	0,9	65	32,7

8.4.1. Referenzbereiche der verwendeten Laborparameter

Für die Parameter der Beobachtungen gelten folgende Referenzbereiche:

Parameter	*Referenzbereich*
CK	Männer bis 80 U(25 °C)/l
	Frauen bis 70 U(25 °C)/l
CK-MB	< 6 % CK
CK-Konzentration	bis 3 µg/l
GOT (AST)	Männer bis 18 U(25 °C)/l
	Frauen bis 15 U(25 °C)/l
Kreatinin	Männer bis 1,4 mg/dl
	Frauen bis 1,1 mg/dl
LDH	bis 240 U(25 °C)/l
Leukozyten	bis 3.500 – 10.000 /µl
Myoglobin	bis 70 µg/l

8.4.2. Umrechnung der verwendeten Enzym-Einheiten von 25 °C auf 37 °C.

Am 01.04.2003 wurden in Deutschland die Meßtemperaturen für wichtige S-Enzyme von 25 °C auf 37 °C bzw. auf IFCC-Methoden umgestellt.

Dabei wurden folgende Umrechnungsfaktoren verwendet:

S-Enzym	*Umrechnungsfaktor(25°C→37°C)*
CK	1,75
CK-MB	< 6 % CK
GOT (AST)	2,02
LDH	~ 1

8.5. Beziehung des von uns zur Modellierung der tubulären Resorption verwendeten mathematischen Ausdrucks (Ausdr. 33) zur LANGMUIR-Isotherme und zur MICHAELIS-MENTEN-Kinetik

Sättigungsphänome erscheinen in der Literatur an mindestens zwei Stellen:
1. Die Lehrbücher der Physikalischen Chemie [35] beschreiben unter der Annahme, daß sich im Sättigungszustand eine monomolekulare Schicht bildet, die Absorption A einer Substanz an eine Fläche in Abhängigkeit von der Konzentration C der Substanz vor dieser Fläche mit der LANGMUIR-Absorptionsisotherme:

$$A(C) = A_{max} \frac{\varpi \cdot C}{1 + \varpi \cdot C} \qquad \textit{Ausdr. 40}$$

A: *An die Fläche absorbierte Substanzmenge,*
A_{max}: *Maximal zu absorbierende Substanzmenge*
C: *Konzentration der Substanz vor der Fläche*
ϖ: *Absoptionskoeffizient (temperaturabhängig)*

A ist bei kleinen C-Werten proportional zu C, entwickelt sich aber dann mit größeren C-Werten asymptotisch gegen den nicht zu überschreitenden Wert A_{max}.

2. MICHAELIS und MENTEN [36] beobachteten, daß bei konstanter Enzymkonzentration und konstanter Temperatur die Reaktionsgeschwindigkeit, v, mit zunehmender Substratkonzentration ansteigt, aber schließlich asymptotisch gegen eine nicht zu überschreitende maximale Reaktionsgeschwindigkeit, v_{max}, geht.
Die enzymkatalysierte Reaktion kann nur ablaufen, wenn sich vorher das Substrat an das Enzym bindet, wobei die Summe der Bindungsstellen der Enzymmoleküle hier in Analogie zu der oben nach LANGMUIR behandelten Fläche zu sehen ist.
MICHAELIS und MENTEN beschrieben ihre Beobachtungen durch folgende Gleichung:

$$v(C) = \frac{v_{max} \cdot C}{\mu + C} = v_{max} \frac{(1/\mu) \cdot C}{1 + (1/\mu) \cdot C} \qquad \textit{Ausdr. 41}$$

v: *Reaktionsgeschwindigkeit*
v_{max}: *Maximal mögliche Reaktionsgeschwindigkeit*
C: *Substratkonzentration*
μ: *MICHAELIS-MENTEN-Konstante*

Die Übereinstimmung der Ausdrücke 40 und 41 ist evident, folgt aber sofort aus

der zu fordernden Proportionalität zwischen der Reaktionsgeschwindigkeit und der an der Fläche bzw. den Enzymbindungsstellen absorbierten Substanz- bzw. Substratmenge:

$$v(C) = \alpha \cdot A(C) \qquad \textit{Ausdr. 42}$$

Die vorstehenden Ausführungen übertrugen wir auf unser Sättigungs-Problem. Der Reaktionsgeschwindigkeit der Enzymreaktion soll dabei der tubuläre Resorptionsgeschwindigkeit F5, der Geschwindigkeit mit der das Myoglobin durch die Tubuluswand entschwindet, entsprechen:

$$F5(t) = F5_{max} \cdot \frac{a \cdot M6(t)}{1 + a \cdot M6(t)} \qquad [\mu g/h] \qquad \textit{Ausdr. 33}$$

F5(t): Geschwindigkeit der tubulären Myoglobin-Resorption [µg/h]

$F5_{max}$: Maximal Geschwindigkeit der tubulären Myoglobin-Resorption [µg/h]

M6(t): Menge des zur Zeit t im Tubulussystem befindlichen Myoglobins [µg]

a: Koeffizient [μg^{-1}]

8.6. Abschätzung der GFR nach COCKCROFT und GAULT

Nach COCKCROFT und GAULT [47] kann man die GFR getrennt nach Männern und Frauen, unter Berücksichtigung des Alters und Körpergewichts sowie des S-Kreatinins abschätzen:

Frauen:

$$GFR\ [ml/min] = 0{,}85 \cdot \frac{(140 - \text{Alter [a]}) \cdot \text{Körpergewicht [kg]}}{72 \cdot \text{S-Kreatinin [mg/dl]}} \qquad \text{Ausdr. 43}$$

Männer:

$$GFR\ [ml/min] = \frac{(140 - \text{Alter [a]}) \cdot \text{Körpergewicht [kg]}}{72 \cdot \text{S-Kreatinin [mg/dl]}} \qquad \text{Ausdr. 44}$$

9. DANKSAGUNG:

Ich bedanke mich
- bei Herrn Prof. H. Becker für die Annahme des selbstgewählten Themas dieser Arbeit und stete Unterstützung und Ermutigung.
- bei meiner Ehefrau, der Philosophin Dr. Christiane Pohl, für die Geduld sowie für zahlreiche Gespräche zum Thema Wissenschaftstheorie.
- bei den Bibliothekarinnen A. Purk, A. Chong und S. Engels für die Beschaffung von Literatur.
- bei den von mir unterrichteten Studenten und den auf der Kardiologischen Intensivstation des Marienkrankenhauses tätigen Pflegekräften und Ärzten – hier ist besonders Herr Dr. G. Schäfer zu nennen - für fruchtbare Diskussionen und Anregungen.

10. LEBENSLAUF UND BERUFLICHER WERDEGANG

Dr.rer.nat. Kurt H. E. Hannemann-Pohl

03.01.1950: geboren in Schönebeck/Elbe
als erster Sohn des Böttchers Ernst Hannemann
und seiner Ehefrau Hedwig, geb. Saring.

19.05.1970: Zeugnis der Reife (Abitur) am Gymnasium am Leibnizplatz zu Bremen (Mathematisch-Naturwissenschaftliches Gymnasium)

Anschließend Ableistung des Wehrdienstes bei der Bundesluftwaffe.

Vom Wintersemester 1971/72 bis zum Sommersemester 1977 Studium der Chemie an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel.
18.07.1977: Erfolgreicher Abschluß der Diplom-Chemiker-Hauptprüfung.
Im Anschluß an die Diplom-Chemiker-Hauptprüfung: Beginn der Promotion in Organischer Chemie.

Seit dem Wintersemester 1974/75 Medizinstudium an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel.

Im Wintersemester 1980/81 Assistent im Institut für Organische Chemie: Betreuung der Studenten im Praktikum Organische Chemie für Fortgeschrittene.

19.12.1981: Eheschließung mit der damaligen Philosophiestudentin und jetzigen freiberuflichen Philosophin Dr.phil. Christiane Pohl.
Zwei Töchter (22 und 13 Jahre alt).

24.05.1982: Erfolgreicher Abschluß der Ärztlichen Prüfung.

01.06.1982: Approbation als Arzt (Sozialminister des Landes Schleswig-Holstein).

31.08.1982: Erfolgreiche Promotion zum Doktor der Naturwissenschaften (Dr.rer.nat.) an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel.

01.12.1982: Beginn der ärztlichen Tätigkeit im Marienkrankenhaus zu Hamburg.

Vom 01.12.1982 bis 31.10.1986 und 01.11.1987 bis heute im Institut für Laboratoriumsmedizin, Mikrobiologie und Transfusionsmedizin des Marienkrankenhauses:
Davon jeweils mindestens ein Jahr Tätigkeit in Medizinischer Chemie
(Klinische Chemie, Hämatologie und Gerinnungsdiagnostik), Medizinischer Immunologie und Immunhämatologie sowie Medizinischer Mikrobiologie.

01.11.1986 bis zum 30.10.1987: Stationsarzt im Bereich der Abteilung für Innere Medizin II des Marienkrankenhauses (Chefarzt Dr. Oppel). Während dieser Zeit regelmäßige Teilnahme am Bereitschaftsdienst der Inneren Medizin.

Im Auftrag des Chefarzt des Institutes bis heute: Organisation und Durchführung wesentlicher Teile des Laborkurses für Medizinstudenten der Universität Hamburg im Praktischen Jahr mit Seminaren und praktischen Übungen

Dozent in der Krankenpflegeschule des Marienkrankenhauses bis heute in den Fächern Allgemeine Hygiene, Chemie, Öffentliches Gesundheitswesen.
Als Vertreter der Gesundheitsbehörde Hamburg (BAGS) Prüfungsvorsitzender in den Krankenpflegeschulen St. Georg und Ochsenzoll sowie in der Kinderkrankenpflegeschule des UKE.

Veröffentlichungen zum Thema Herzinfarkt- und Urindiagnostik sowie zahlreiche Vorträge zu diesen Themen.
Vorträge zum Thema Gerinnungs- und Thrombophiliediagnostik:
Zuletzt 09.02.2002 im UKE als Referent mit dem Thema „Grundlagen der Hämostaseologie“ im „Kurs Transfusionsmedizin zu Qualifikation als Transfusionsverantwortlicher und Transfusionsbeauftragter“ des UKE.

27.04.1988: Anerkennung als Arzt für Laboratoriumsmedizin

01.09.1988: Ernennung zum Oberarzt des Instituts.

01.01.1994: Bestellung zum Strahlenschutzbeauftragten (Leitung in Vertretung)

15.06 1996: Bestätigung der Ernennung zum Kontrollleiter (AMG) und Stufenplanbeauftragten (AMG) des Institutes.

25.03.1998: Anerkennung als Arzt für Transfusionsmedizin.

06.07.2000: Bestellung zum Transfusionsverantwortlichen (TFG) der Kath. Marienkrankenhaus gGmbH.

24.04.2002: Berufung in das Expertengremium „Hämotherapie Richtlinien“ der Ärztekammer Hamburg.

Seit Februar 2003: Fachprüfer der Ärztekammer Hamburg für das Fach Laboratoriumsmedizin.

Hamburg, den 28.04.2003

Dr.rer.nat Kurt Hannemann-Pohl

11. ERKLÄRUNG

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe, und dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Hamburg, den 28.04.2003

Dr.rer.nat. Kurt Hannemann-Pohl