



## DOSIERUNG, WIRKUNG, RISIKO: MATHEMATIK FÜR DIE ENTWICKLUNG NEUER ARZNEISTOFFE

Mathematische Lernmethoden unterstützen die Entwicklung neuer pharmazeutischer Wirkstoffe. Eine wichtige Frage in diesem Zusammenhang lautet: Wie muss die Dosierung gewählt werden? Denn auch die neue Arznei soll wirken, aber dem Patienten dabei nicht schaden. Hier helfen mathematische Modelle und Lernmethoden, die wir in Zusammenarbeit mit unserem Partnerinstitut FCC in Göteborg weiterentwickeln und in die Anwendung bringen.

Wie ist die Verteilung der Wirkstoffe im Körper und welche Effekte treten an den Wirkorten auf? Diese Frage wird in klinischen Studien erprobt. Einer möglichst großen Patientenanzahl wird der neue Wirkstoff in verschiedenen Dosen verabreicht, und man beobachtet die Krankheitsentwicklung jedes Patienten über eine längere Zeit. Beobachten heißt: Messen von Blutwerten und Körperfunktionen. Aber bei Weitem nicht alle Vorgänge im Körper können direkt gemessen werden.

### Jeder Patient ist anders

Alle Patienten unterscheiden sich durch individuelle Merkmale (männlich/weiblich, Alter), Krankheitsstadien, Dosierungen und Vergabeart des Wirkstoffes (Infusion, Spritze, Einnahme). Jeder Mensch weist innerhalb dieser Gruppen weitere zufällige individuelle Abweichungen auf. Zufällig bedeutet: Nicht alles ist möglich, nur manches ist wahrscheinlich. Der Zufall kann und muss mitmodelliert werden.

Die verabreichte Arznei bewirkt eine Änderung des krankheitsbedingten Zustandes jedes Patienten und jeder Patientin über die Zeit. Diese zeitlichen Entwicklungen wiederum beeinflussen das Risiko des Eintritts eines krankheitsbedingten Ereignisses. Um wirklich beurteilen zu können, wie ein Medikament wirkt, müssen diese komplexen Zusammenhänge verstanden werden.

### Mathematische Modelle meistern die Komplexität

Die komplizierten Wirkzusammenhänge unserer Körper, unsere individuellen Verschiedenheiten, zeitliche Veränderungen und das sich damit ändernde Risiko krankheitsbedingter Ereignisse können mit mathematischen Modellen erfasst werden. Allerdings enthalten diese Modelle zunächst viele unbekannte zeitlich abhängige und konstante Größen. Wir ermitteln diese unbekanntenen Größen aus Messdaten mit neuesten computergestützten mathematischen Lernmethoden (Zustandsfilterung und Parameterschätzung in nichtlinearen dynamischen Modellen mit gemischten Effekten). Letztendlich geben die Ergebnisse Aufschluss über die beste Dosierung und somit beste Wirkungsweise des neuen Wirkstoffes.

1 Komplexe Abhängigkeiten der Größen in einem stochastischen pharmakokinetischen/pharmakodynamischen Modell

2 Zeitliche Entwicklung zweier Stoffkonzentrationen (Wirkstoff und Zielmolekül) im Blutplasma von 24 Patienten, unterteilt in 4 Dosisgruppen zu je 6 Patienten (simulierte Daten). Die Dosisgruppen sind an den unterschiedlichen Farben zu erkennen.

