
Matthias Conrad

**Modellierung und Parameterschätzung
endokriner Systeme**

Aus dem Institut für Mathematik der Universität zu Lübeck

Direktor:
Prof. Dr. J. Prestin

Modellierung und Parameterschätzung endokriner Systeme

Vorgelegt von
Matthias Conrad

Lübeck, im September 2006

Inauguraldissertation zur Erlangung der Doktorwürde der Universität zu Lübeck
- Aus der Technisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät -

„Und jedem Anfang wohnt ein Zauber inne,
Der uns beschützt und der uns hilft, zu leben ...

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	vii
Tabellenverzeichnis	ix
1. Einleitung	1
2. Selfish Brain Theorie	5
2.1. Überblick	5
2.2. Lipostatische und glukostatische Hypothese	6
2.3. Fishbone-Modell	7
2.4. Gehirn-ATP-Regulation	8
2.5. Ingestion	11
2.6. Allokation	12
2.7. Gehirn-ATP und LHPA-System in Balance	16
2.8. Stressoren, Plastizität und Schlaf	18
2.9. Pathologische Glukoseregulation	19
2.10. Validität der Selfish Brain Theorie	22
2.11. Prinzip der Homöostase	23
3. Numerik gewöhnlicher Differentialgleichungen	25
3.1. Historischer Überblick	25
3.2. Existenz und Eindeutigkeit	26
3.3. Einschrittverfahren	27
3.4. Runge-Kutta-Verfahren	28
3.5. Konvergenzordnung	29
3.6. Schrittweitensteuerung	30
3.7. Steife Differentialgleichungen	34
3.8. Stabilität von Runge-Kutta-Verfahren	36
3.9. Implizite Runge-Kutta-Verfahren und das Rosenbrock-Verfahren	38
4. Modellierung von Reaktionsdynamiken	43
4.1. Reaktionskinetik	43
4.2. Michaelis-Menten-Kinetik	46
4.3. Einfache Reaktionsdynamik	48
4.4. Kompetitive Bindungsdynamik	50
4.5. Dimerisierung	51
5. Glukose und Cortisol Modelle	55
5.1. Modellierungshilfen	57
5.1.1. Störgrößen	57
5.1.2. Homöostase	58
5.1.3. Verzögerungen	59
5.2. Glukose Modelle	61
5.2.1. Ackerman Modell	61
5.2.2. Minimalmodell	63
5.2.3. Modelle nach der Selfish Brain Theorie	65
5.2.4. Resümee über die Glukose Modelle	69
5.3. Modelle des Streßsystems	70

5.3.1.	Modell von Savić und Gajić	70
5.3.2.	Modell von Katzper mit Erweiterung von Kyrylov	72
5.3.3.	Weitere HPA Modelle	74
5.3.4.	Modelle nach der Selfish Brain Theorie	77
5.3.5.	Vereinfachtes Modell	82
6.	Parameterschätzverfahren	89
6.1.	Optimierung	90
6.2.	Nelder-Mead-Verfahren	92
6.3.	Modifikationen	97
7.	Ergebnisse	103
7.1.	CRH Standardtest: Vorbereitungen	103
7.1.1.	Design des CRH Stimulationstests	104
7.1.2.	Störgrößen: CRH Injektion und Cortisol Infusion	104
7.1.3.	Gitter der Startwerte	105
7.2.	CRH Standardtest: Kontrolle Männer vs. Kontrolle Frauen	106
7.3.	MR Dysfunktion: Placebo vs. Canrenoate	108
7.4.	Offenes HPA System: Addison vs. Cushing	110
7.5.	CRH Standardtest: Kontrolle Männer vs. Adipositas Männer	112
7.6.	Der Gültigkeitsbereich der allgemeinen Balanceregeln	114
8.	Zusammenfassung und Ausblick	117
8.1.	Zusammenfassung	117
8.2.	Ausblick	118
8.3.	Rückblick	119
A.	MATLAB Implementierungen	121
A.1.	erk45	121
A.2.	sdirk34	123
A.3.	row23	126
A.4.	neldermead	129
A.5.	bfgs	131
	Danksagung	137
	Glossar	139
	Literaturverzeichnis	145

Abbildungsverzeichnis

1.1. Falsifizierbarkeit	2
2.1. „Fishbone-Model“ des Glukose-Metabolismus’	9
2.2. Gehirnareale	11
2.3. Setpoint der Gehirn-ATP-Regulation	12
2.4. Haupt-Regelsystem der Gehirn-ATP-Regulation	14
2.6. Cortisol Tagesprofil	15
2.5. LHPA-System als Sub-Regelsystem der Gehirn-ATP-Regulation	16
2.7. Setpoint des LHPA-Systems	17
2.8. Balance und Setpoint	17
2.9. Gleichgewichtszustand	23
3.2. Explizites vs. implizites Eulersche Polygon-Verfahren	35
3.1. Das <code>erk45</code> -Verfahren am Beispiel des Brusselators	36
3.3. Die MATLAB Verfahren <code>ode23</code> und <code>ode23s</code> am Beispiel von Robertson	36
3.4. Stabilitätsgebiete expliziter und impliziter Verfahren	37
3.5. Das <code>erk45</code> -Verfahren am Beispiel von Robertson	39
3.6. Das <code>sdirk34</code> -Verfahren am Beispiel von Robertson	40
3.7. Das <code>row23</code> -Verfahren am Beispiel von Robertson	40
3.8. Steifheitsgrad am Beispiel von Robertson	40
4.1. Reaktionsordnung	45
4.2. Aktivierungsenergie	46
4.3. Enzymreaktion	47
4.4. Verlauf einer Michaelis-Menten-Reaktion auf kurzem Zeitintervall	48
4.5. Verlauf einer Michaelis-Menten-Reaktion auf langem Zeitintervall	48
4.6. Michaelis-Menten-Kinetik	49
4.7. Konzentrationsverlauf einer Gleichgewichtsreaktion	50
4.8. Exakte und inexakte Dynamik einer einfachen Gleichgewichtsbindung	50
4.9. Fehler zwischen exakter und inexakter Bindungsdynamik	50
4.10. Kompetitives Bindungsverhalten	51
4.11. Konzentrationsverlauf einer kompetitiven Bindung	51
4.12. Exakte und inexakte Dynamik einer kompetitiven Bindung	52
4.13. Konzentrationsverlauf einer Dimerisierung	52
4.14. Reaktionsdynamik der Dimerisierung im Vergleich 1	53
4.15. Reaktionsdynamik der Dimerisierung im Vergleich 2	53
5.1. Allgemeiner Regelkreis	56
5.2. Gammaverteilung	57
5.3. Beispiel einer verzögerten Differentialgleichung	60
5.4. Bindungsdynamik und lineare Wirkungskurven	61
5.5. Ackerman Modell mit SIMULINK implementiert	63
5.6. Ackerman Modell Konzentrationsverlauf	63
5.7. Minimalmodell mit SIMULINK implementiert	64
5.8. Ackerman Modell Konzentrationsverlauf	65
5.9. Selfish Brain Glukose Modell mit SIMULINK implementiert	66
5.10. Selfish Brain Glukose Modell Konzentrationsverlauf	66
5.11. Erweitertes Selfish Brain Glukose Modell mit SIMULINK implementiert	68

5.12. Erweitertes Selfish Brain Glukose Modell Konzentrationsverlauf	69
5.13. Modell von Savić und Gajić mit SIMULINK implementiert	71
5.14. Modell von Savić und Gajić Konzentrationsverlauf	71
5.15. Modell von Katzper mit SIMULINK implementiert	73
5.16. Konzentrationsverläufe nach dem Modell von Katzper	73
5.17. SIMULINK Modell von Gonzalez-Heydrich u. a.	75
5.18. Typische Konzentrationsverläufe des Modells von Gonzalez-Heydrich u. a.	75
5.19. Logistische Funktion	76
5.20. Modell von Keenan u. a.	76
5.21. Zellulärer Feedbackprozeß von Cortisol	78
5.22. Vier-Kompartiment SIMULINK Modell des LHPA-Systems	81
5.24. SIMULINK Stimulations-Subsystem des Hypothalamus	81
5.23. SIMULINK Feedback Subsystem des Limbischen Systemes	82
5.25. Konzentrationsverläufe vom Vier-Kompartiment-Modell	83
5.26. Hoch- und niedrigaffine MR und GR Rezeptoren	83
5.27. Feedbackwirkung von MR- und GR-Cortisol-Komplexen	84
5.28. SIMULINK Modell nach verkürztem Selfish Brain Modell	85
5.29. Konzentrationsverläufe vom zwei Kompartiment Modell	85
5.30. Nullstellen der Hilfsfunktion	86
6.1. Abstandsfunktion $d(\theta)$	90
6.2. Schematischer Ablauf eines Parameterschätzverfahrens	90
6.3. Gestörte Zielfunktion	91
6.4. Nelder-Mead-Verfahren	95
6.5. Rosenbrock-Funktion	96
6.6. McKinnon Beispiel	96
6.7. Gewichtetes Nelder-Mead-Verfahren	99
6.8. Mißtrauensbereich	100
6.9. Simplexgradient-Nelder-Mead-Verfahren	101
6.10. Gewichtetes Simplexgradient-Nelder-Mead-Verfahren	102
7.1. CRH Test: Einfluß des exogenen CRHs auf das HPA System	105
7.2. Gitter von Startparametern	106
7.3. CRH Test: ACTH und Cortisol Profile, Kontrolle Männer vs. Kontrolle Frauen	106
7.4. CRH Test: ACTH und Cortisol Modellkurven, Kontrolle Männer vs. Kontrolle Frauen	108
7.5. Zentrales Feedback, Kontrolle Männer vs. Kontrolle Frauen	108
7.6. ACTH und Cortisol Profile, Placebo vs. Canrenoate	109
7.7. ACTH und Cortisol Modellkurven, Placebo vs. Canrenoate	110
7.8. Zentrales Feedback, Placebo vs. Canrenoate	110
7.9. ACTH Profile, Addison vs. Cushing	111
7.10. ACTH Modellkurven, Addison vs. Cushing	112
7.11. Zentrales Feedback, Addison vs. Cushing	113
7.12. CRH Test: ACTH und Cortisol Profile, Kontrolle Männer vs. Adipositas Männer	113
7.13. CRH Test: ACTH und Cortisol Modellkurven, Kontrolle Männer vs. Kontrolle Frauen	114
7.14. Zentrales Feedback, Kontrolle Männer vs. Adipositas Männer	114

Tabellenverzeichnis

3.1. Stufenzahlen und maximale Ordnung	30
3.2. Koeffizienten des Runge-Kutta-Verfahrens RK5(4)	34
7.1. Charakteristiken der Probanden	104
7.2. Konstanten, Parameter und Funktionen des Parameterschätzverfahrens	107
7.3. Geschätzte Parameter	111
7.4. Prinzip der Homöostase verschiedener Liganden	115

1. Einleitung



„In der Wissenschaft gleichen wir alle nur den Kindern, die am Rande des Wissens hie und da einen Kiesel aufheben, während sich der weite Ozean des Unbekannten vor unseren Augen erstreckt.“

Isaac Newton (1643–1727)

Wie versorgt sich der Organismus mit Energie? Der Begriff *Energie* leitet sich von dem griechischen Wort *ενεργεω* (wirksam sein „energeo“) ab und beschreibt die einem Objekt innewohnende Wirksamkeit. Bildlich gesprochen ist Energie die Fähigkeit eines Körpers, Arbeit zu verrichten. Eine wesentliche Arbeit, die ein Organismus verrichtet, ist die Aufrechterhaltung seiner Körper- und Lebensfunktionen. Nahrungsaufnahme führt einem Organismus Energie zu. Die Frage, wie sich ein Organismus mit Energie versorgt, führt direkt zu der Frage, auf welche Weise der vom Wesen her inhomogene Körper die innewohnende Energie verteilt. Die effiziente Distribution der Energieressourcen besitzt hierbei höchste Priorität. Evolutionär wird sich so ein hoch ökonomisch und effizienter Mechanismus herausgebildet haben.

Die Energieverteilung im Organismus muß aktiv durch ein Organ gesteuert sein und sich den jeweiligen inneren und äußeren Lebenssituationen adaptiv anpassen. Hierbei hat das regelnde Organ die Aufgabe, je nach Priorität die zur Verfügung stehende Energie auf- und den jeweiligen Organen zuzuteilen. Dieses zwingt das regelnde Organ, in direkter Verbindung mit jedem Organ zu stehen. Die Kommunikation muß hierzu in beide Richtungen verlaufen können: Das regelnde Organ muß Zuteilungsanweisungen geben und Statusinformationen der einzelnen Organe abrufen können. Oberste Priorität, die Energieversorgung des Organismus' aufrechtzuerhalten, ist demnach die Funktionsweise der regulierenden Instanz sicherzustellen, sprich mit ausreichend Energie zu versorgen. Für das regulierende Organ bedeutet dieses, sich gegenüber den übrigen Organen eigensüchtig zu verhalten.

Die geführten kausalen Deduktionen bilden einen Rahmen, denen biologische Abläufe zur Energieversorgung eines Organismus' folgen müssen.

Die Auswirkungen einer unbalancierten Energieversorgung sind z. B. in den Industrienationen in einer epidemieartigen Entwicklung zu beobachten. Übergewicht (Adipositas) ist eine übermäßige Speicherung an Energiereserven und stellt somit eine solche Dysbalance dar. Übergewicht und ebenfalls diabetische Erkrankungen nehmen rasant zu. In den USA hat sich die Prävalenz von Adipositas von Männern und Frauen zwischen 20 und 74 Jahren innerhalb von 20 Jahren mehr als verdoppelt (von 15.1 % (1980) auf 30.9 % (2000)) [siehe Ehrsam u. a., 2004]. Folgeerkrankungen wie Bluthochdruck, Arthrose und Herzleiden lassen Gesundheitskosten immens anwachsen [siehe WHO – Department of Noncommunicable Disease Management, 2003].

Ein medizinisches und biologisches Verständnis der Energieversorgung ist für Behandlungsmethoden einer unbalancierten Energieversorgung unentbehrlich.

Bisherige Ansätze, den Energiehaushalt zu erklären, beruhen auf dem Paradigma, daß die Energiereserven (Körpermasse) des Organismus' konstant gehalten werden und die bereitgestellte Energie im Blutkreislauf in engen Grenzen geregelt ist. Diese Ansätze sind jedoch nicht widerspruchsfrei. Die Dissonanz zwischen den Paradigmen und der Wirklichkeit entstehen durch verschiedenste Beobachtungen. So zeigen klinische Erfahrungen z. B. einerseits einen Anstieg der Körpermasse in der dritten Lebensdekade oder andererseits ein Anstieg des Körpergewicht nach einer Diät nicht auf den ursprünglichen, sondern auf einen höheren Wert [Brownell und Rodin, 1994].

Die Tatsache, daß die bisherigen Annahmen nur ein unzureichendes Bild der Energieverteilung wiedergeben, bestärkte uns in unseren Bestreben, die Mechanismen, auf welche Weise der Organismus seine Energie verteilt, grundlegend neu zu überdenken.

Wir schlagen in dieser Arbeit mit der Selfish Brain Theorie ein neues Erklärungsmodell der Energieversorgung eines Organismus' vor und werden diese mit mathematischen Methoden testen. In

unseren Ausführungen werden wir dem Grundsatz „der Charme des Schlichten“ (engl. the beauty of simplicity) folgen und uns auf wesentliche Elemente der Beschreibung, Modellierung und Überprüfung der Selfish Brain Theorie konzentrieren.

Ist die Selfish Brain Theorie eine wissenschaftliche Theorie und können wir diese überprüfen? Nach K. R. Popper (1902–1994) kann eine Theorie nur dann wissenschaftlich genannt werden, wenn sie geeignet ist, durch gültige Aussagen über mögliche oder tatsächliche Beobachtungen widerlegt zu werden. Eine Theorie, die diese Eigenschaft besitzt, wird nach K. R. Popper *falsifizierbar* genannt. Es kann nach diesem Verständnis nicht von einer richtigen oder falschen Theorie, sondern nur von einer Theorie gesprochen werden, die einen höheren oder niedrigeren Erklärungswert besitzt [siehe Höffe, 2001, Seite 327f]. Auf welche Weise läßt sich die Selfish Brain Theorie auf Falsifizierbarkeit testen. Das empirische Vorgehen, eine Theorie zu testen, gliedert sich grob aber in strikt voneinander getrennte Punkte. *Beobachtungen* sind ein wesentlicher Bestandteil. Die *Beobachtungen* müssen objektiv und reproduzierbar sein. Die *Hypothesenbildung* ist ein weiterer Punkt. Hypothesen müssen vorurteilslos, logisch, widerspruchsfrei und ebenfalls revidierbar sein. Die *Methoden* bilden den empirischen Nachweis der Hypothese. Hierbei sind Methoden zu verwenden, die reproduzierbare Kausalitätsaussagen ermöglichen. Wir werden in dieser Arbeit die Selfish Brain Theorie mit Methoden der Mathematik empirischen nachweisen.

Die vorliegende Arbeit gliedert sich – entsprechend obiger Bemerkungen – in diese vier Punkte auf (siehe Abbildung 1.1). Die Referenzen im Kapitel 2 schildern eine Vielzahl von Beobachtungen, die verschiedenste Arbeitsgruppen über Jahrzehnte hinweg erarbeitet haben. Diese Literaturverweise bilden die Basis unserer Beobachtung. Aus diesen bildeten wir die Selfish Brain „Hypothese“, die wir ausführlich in Kapitel 2 erläutern werden. Die mathematischen Methoden, die unsere Hypothese testen, prägen den Schwerpunkt dieser Arbeit; in den Kapiteln 3 – 6 werden wir diese detailliert vorstellen. Als mathematische Methoden werden die gewöhnlichen Differentialgleichungen (Kapitel 3), die Beschreibung von Reaktionsdynamiken (Kapitel 4), mathematische Modelle (Kapitel 5) und Parameterschätzverfahren (Kapitel 6) dienen. Die „Gültigkeit“ der Selfish Brain „Hypothese“ werden wir in Kapitel 7 anhand klinisch erhobener Daten testen. Die vorgestellten Methoden stellen die

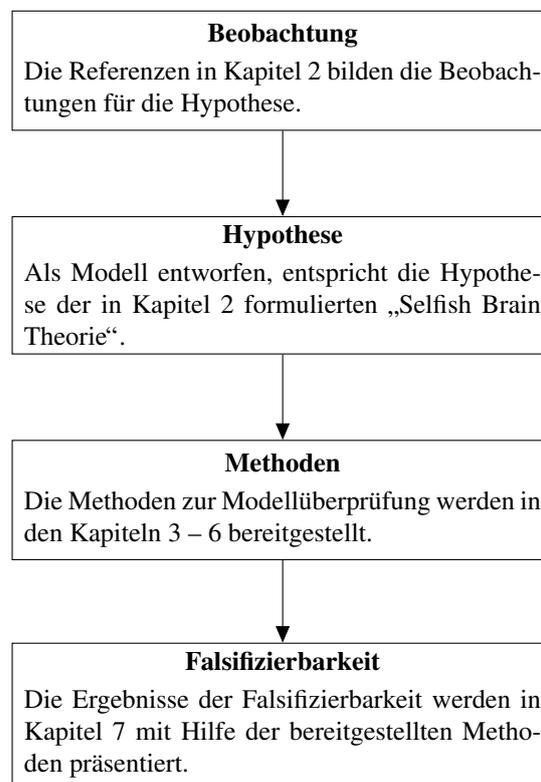


Abbildung 1.1.: Wissenschaftliches Vorgehen für die Falsifizierbarkeit einer Hypothese. Das Vorgehen zeichnet sich durch vier Schritte aus: Aus Beobachtungen wird eine Hypothese formuliert, die anhand von anerkannter Methoden getestet werden.

Falsifizierbarkeit der Selfish Brain Theorie sicher.

Eine Besonderheit der vorliegenden Arbeit ist, daß verschiedene wissenschaftliche Disziplinen vereint werden. In Kapitel 2 wird die neue Selfish Brain Theorie präsentiert, die den Energiehaushalt höherer Organismen beschreibt. Es beinhaltet Themengebiete der Physiologie, der Neurophysiologie und im speziellen der klassischen Endokrinologie. Während sich das Kapitel 3 mit der klassischen Numerik gewöhnlicher Differentialgleichungen beschäftigt, werden in Kapitel 4 wiederum Inhalte aus der theoretischen Biologie und organischen Chemie verwendet. Die Modellierungen in Kapitel 5 behandeln im Unterschied dazu Regelungstechnik sowie numerische und analytische Methoden der Mathematik. In dem Kapitel 6 über Parameterschätzverfahren finden vornehmlich Methoden der numerischen Optimierung ihre Anwendung. Die präsentierten Ergebnisse in Kapitel 7 stellen wieder einen deutlichen Bezug zu dem Gebiet der Physiologie her.

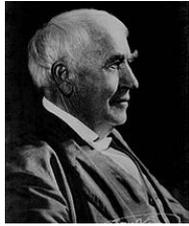
Die Interdisziplinarität dieser Arbeit läßt eine klare Einordnung in eines der klassischen Gebiete, wie numerische Mathematik, Endokrinologie, theoretische

sche Biologie nicht mehr zu. Das interdisziplinäre Gebiet der „rechenbetonten Lebenswissenschaften“ (engl. computational life science) befindet sich als eigene Disziplin erst im Aufbau. Die Arbeit richtet sich im besonderen an Leser, die mit dem Gebiet der numerischen Mathematik vertraut sind und ihr Anwendungsgebiet in den Lebenswissenschaften sehen.

Der Umstand der Interdisziplinarität – das Verzahnen der zuvor erwähnten Gebiete – ist das außergewöhnliche Merkmal der vorliegenden Arbeit. Durch diese Arbeit hat sich ein fachübergreifendes Forschungsgebiet aufgetan, das zu klinischen, aber auch biologischen und mathematischen Fragestellungen Lösungen anbieten kann. So ist es erstmals möglich, durch mathematische Methoden auf essentielle klinische Fragestellungen wie „Wie entsteht Übergewicht?“ eine Antwort zu geben. Wir verknüpfen physiologisches Wissen mit schlichten mathematischen Modellen und formen so neue analytische Methoden, die zu aussagekräftigen und klinisch relevanten Erkenntnissen führen.

Technisches: MATLAB und SIMULINK sind eingetragene Warenzeichen der Firma „The MathWorks, Inc.“. Unser Angaben zu MATLAB und SIMULINK beziehen sich auf die Studentenversion *Release 14* mit *Service Pack 3*. Mehr Informationen zu MATLAB und SIMULINK sind unter der Internetadresse von MathWorks Inc. (www.mathworks.com, Stand 14. August 2006) zu erhalten. Desweiteren verwenden wir die Angabe von Gleitkommazahlen nach internationalem Standard. Wir setzen einem Punkt, statt in deutsch üblich ein Komma, also z. B. 0.5 statt 0,5 für $\frac{1}{2}$. Die enthaltenen Photographien und Bilder wurden entweder selbständig erzeugt oder unterliegen der Gemeinfreiheit und entstammen vornehmlich der freien Online-Enzyklopädie WIKIPEDIA (www.wikipedia.de, Stand 14 August 2006).

2. Selfish Brain Theorie



„The chief function of the body is to carry the brain around.“

Thomas Alva Edison (1847–1931)

Die Bereitstellung von Energie ist das zentrale Element in der Aufrechterhaltung nahezu jeglicher Funktion in lebenden Organismen. Der Organismus hat dabei die Aufgabe, die Ressource Energie auf die Organe und deren unterschiedlichen Körperfunktionen je nach Dringlichkeit zu verteilen. Die Prioritäten können sich hierbei je nach inneren oder äußeren Einflüssen, auf die der Organismus flexibel zu reagieren hat, ändern. In höheren Lebensformen haben sich die Bereitstellungsmechanismen der Energie durch evolutionäre Prozesse über Jahrmillionen zu einem komplexen und hoch effizienten System entwickelt. Bisherige theoretische Vorstellungen, wie der Energiehaushalt des menschlichen Organismus' arbeitet, führen zu nicht erklärba- ren Widersprüchen. Die „Theorie des eigensüchtigen Gehirns“ (engl. „Selfish Brain Theory“) bietet erstmals umfassend eine neue Sichtweise diese Prozesse und Mechanismen des Energiehaushaltes adäquat zu erklären und zu verstehen. Die Ausführungen dieses Kapitels folgen der „Theorie des eigensüchtigen Gehirns“ und fußen auf der Veröffentlichung „The selfish brain: competition for energy resources.“ von A. Peters u. a. von 2004 [Peters u. a., 2004]. Dieses Kapitel legt die medizinischen Grundlagen für die in Kapitel 5 folgenden neue Modellierungsansätze.

2.1. Überblick

Wie regelt nun der menschliche Organismus seine Energieversorgung? Die Antwort auf diese Frage ist der Schlüssel zur Behandlung vieler Erkrankungen: dazu gehören die Adipositas (Übergewicht) und das so genannte Metabolische Syndrom mit Diabetes mellitus, Fettstoffwechselstörung, arteriellem Hypertonus (Bluthochdruck) und Erkrankungen des Blutkreislaufes (kardiovaskuläres System). Aber auch bei gynäkologischen Erkrankungen, wie dem Syndrom der polyzystischen Ovarien, oder bei

psychischen Erkrankungen, wie den Depressiven Störungen oder den Eßstörungen, ist die Regulation der Energieversorgung gestört.

Wir unterscheiden zwei verschiedene Prozesse, die den Energiestoffwechsel regulieren:

1. Ingestion (Appetit, Nahrungsaufnahme) und
2. Allokation (Zuteilung).

Die verschiedenen Organe müssen dabei um Allokation limitierter Energieressourcen konkurrieren.

Das Gehirn nimmt unter allen Organen bezüglich des Energiestoffwechsels eine Sonderstellung ein. Es ist das zentrale Organ der Regulation der Energieversorgung. Es hat die Möglichkeit, über periphere (z. B. hepatische, die Leber betreffende) Sensoren und seine afferenten Nervenbahnen Informationen über die peripheren Organe zu erhalten. Umgekehrt kann es über seine efferenten Nervenbahnen die Funktionen vieler peripherer Organe, z. B. der Skelettmuskulatur, des Herzens, des Magendarmtraktes oder der Sexualorgane kontrollieren. Es ist wahrscheinlich, daß sich diese Kontrolle nicht allein auf die körperliche Bewegung und die Funktion vieler innerer Organe beschränkt, sondern auch den Energiestoffwechsel mit einschließt. Die neuronale Entladung und die Freisetzung von Neurotransmittern und Neuropeptiden erfordert außerordentlich große Mengen an Energie [Attwell und Laughlin, 2001]. Der Energieverbrauch des Gehirns bezogen auf seinen geringen Anteil an der Gesamtkörpermasse, ist um ein Vielfaches höher als der Energieverbrauch aller übrigen Organe (z. B. Muskel). Das Gehirn ist durch die Blut-Hirn-Schranke von der generellen Zirkulation abgeschlossen. Spezifische Substrate (wie Glukose und Laktat) oder hormonelle Signale (wie Insulin) oder Leptin werden ausschließlich mit Hilfe von spezifischen Transportermolekülen über die Blut-Hirn-Schranke transportiert [Pardridge, 1986; Gjedde, 1992]. Damit ist der Übertritt von Substraten und Hormonen in das Gehirn aufs strengste kontrolliert. Die Kapazität des Gehirns, Energie zu speichern, ist demgegenüber sehr begrenzt. Gleichzeitig ist die Aufrechterhaltung der Energieversorgung des Gehirns für das Überleben des gesamten Organismus' von

höchster Bedeutung. Vor diesem Hintergrund ist es verständlich, daß der Energiegehalt, der dem Gehirn unmittelbar zur Verfügung steht, nämlich Adenosin Triphosphat (ATP), in sehr engen Grenzen strikt reguliert wird. Das Gehirn ist fast ausschließlich auf die Metabolisierung von Glukose angewiesen. Damit ist die Substratauswahl des Gehirns hochspezifisch, während periphere Organe (z. B. Muskel) unspezifisch sowohl Glukose als auch Fette oder Proteine metabolisieren können. Fettsäuren können die Blut-Hirn-Schranke nicht überschreiten. Nur in besonderen Situationen wie bei Mangel- oder Überernährung erzeugt der Organismus eine maßgebliche Menge an alternativen Substraten wie Ketonkörper oder Laktat, welche die Blut-Hirn-Schranke passieren und einen Teil der Energieversorgung des Gehirns übernehmen. Desweiteren ist das Gehirn in der Lage auf äußere Einflüsse adaptiv zu reagieren und Informationen langfristig zu speichern. Dieses kann als Plastizität oder auch Gedächtnisbildung verstanden werden.

Insgesamt ist die Sonderstellung des Gehirns gekennzeichnet durch

1. seine Abgegrenztheit,
2. seinen hohen Energie-Verbrauch,
3. seine geringe Energie-Speicherkapazität,
4. seine Substratspezifität,
5. seine Plastizität und Gedächtnisbildung sowie
6. seine Fähigkeit, Informationen aus den peripheren Organen aufzunehmen und diese Organe zu kontrollieren.

Um den Besonderheiten der Energieversorgung des Gehirns und der Bedeutung dieser Besonderheiten für den Gesamtorganismus Rechnung zu tragen, schlagen wir hier ein neues Paradigma zur Regulation der Energieversorgung im Organismus vor: Das Gehirn reguliert zuerst seine eigene ATP-Konzentration, indem es sein Streßsystem belastet und somit dem Körper um Energieressourcen konkurriert (Allokation). Anschließend verändert das Gehirn den Appetit bzw. die Nahrungsaufnahme (Ingestion), so daß es das Streßsystem wieder entlasten kann und dieses in seine Ruhelage zurückkehrt.

Bei diesem neuen Paradigma ist das Gehirn zugleich oberste regulatorische Instanz und der Verbraucher mit der höchsten Priorität. Das Gehirn versorgt sich selbst zuerst. In Streß und Mangelsituationen sichert es seine eigene Versorgung sogar zu Lasten aller

übrigen Organe. Die Aufgabe des Gehirns, in einem zweiten Schritt sein Streßsystem zu entlasten und zu ermöglichen, daß dieses in seine Ruhelage zurückkehren kann, ist dabei nicht trivial. Wir gehen von der kontroll-theoretischen Vorstellung aus, daß das Streßsystem auf einen Setpoint eingeregelt wird, in dem es sich in der Ruhelage befindet. Das Gehirn verfolgt in einem zweiten Schritt somit das Ziel, seine eigenen energetischen Bedürfnisse und die des Gesamtorganismus' langfristig auf möglichst ökonomische Art und Weise zu befriedigen. Die Regulation der Masse verschiedener Körperkompartimente wie des Fettgewebes wird in diesem Paradigma zu einem sekundären Ziel herabgestuft.

2.2. Lipostatische und glukostatische Hypothese

Nach den traditionellen Paradigmen reguliert das Gehirn die Körpermasse, indem es die Nahrungsaufnahme verändert. Ferner ist die Aufrechterhaltung der Blutglukose in engen Grenzen für die Gesundheit entscheidend. Die „lipostatische“ Hypothese wurde ursprünglich von G. G. Kennedy 1953 formuliert [Kennedy, 1953]. Mit der Entdeckung von Leptin im Jahre 1994 wurde diese Hypothese weiter unterstützt [Zhang u. a., 1994]. Mit Leptin wurde ein Hormon aus dem Fettgewebe und der Muskulatur entdeckt, welches ein Feedback Signal an das Gehirn sendet und damit das Gehirn über den derzeitigen Ist-Zustand der peripher gespeicherten Energie informiert. Die meisten Forscher sehen darin ein geschlossenes Regelsystem, in dem die Nahrungsaufnahme der Regler ist, die Körpermasse die geregelte Größe und das Leptin das Feedback-Signal. Bei der „glukostatischen“ Hypothese wird die Blutglukose als regulierte Größe ins Zentrum des Regulationssystems gestellt und angenommen, daß endokrine Veränderungen (z. B. Insulin, Glukagon, Cortisol) und Verhaltensveränderungen primär die Aufgabe haben, die Konzentration von Glukose im Blut in engen Grenzen konstant zu halten. Die „glukostatische“ Hypothese wurde zuerst von J. Mayer 1952 formuliert [Mathai u. a., 2004]. Gemeinsam ist der glukostatischen und der lipostatischen Hypothese die implizite Annahme, daß sich durch das Konstanthalten der Fettreserven bzw. der Blutglukose zwangsläufig auch eine ausreichende Energieversorgung des Gehirns ergibt. Gemeinsam ist beiden Hypothesen auch die Annahme, daß bei der Adipositas ein Defekt in dem geschlossenen Regelsystem zu suchen ist. Tatsächlich läßt sich zeigen, daß bei den meisten übergewichtigen Menschen

Leptin nicht in der Lage ist, die Nahrungsaufnahme zu begrenzen. Dieses Phänomen wird als „Leptin-Resistenz“ bezeichnet. Eine derartige Leptin-Resistenz findet sich sowohl als vererbtes Phänomen bei monogenetischen Defekten [Igel u. a., 1997; Clément u. a., 1998] als auch als erworbenes Phänomen nach Überernährung [El-Haschimi u. a., 2000]. Eine Vielzahl an Neurotransmittern, Neuropeptiden und deren Rezeptoren, welche die Leptin-Wirkung im Gehirn vermitteln, z. B. Anorexigene wie „Melanozyten-stimulierendes Hormon“ (α -MSH), sind in den letzten Jahren ausführlich untersucht worden [Schwartz u. a., 2000]. Das Phänomen der Leptin-Resistenz ist damit zwar beschrieben, jedoch bleibt seine Entstehung ungeklärt.

Die glukostatische und die lipostatische Hypothese sind explizit oder implizit die Grundlage einer Vielzahl von Forschungsstrategien und therapeutischen Interventionen bei Diabetes mellitus, Adipositas und weiteren Erkrankungen. Gleichzeitig hat sich eine Reihe von Beobachtungen angesammelt, die mit diesen Hypothesen und Forschungsansätzen nicht oder nicht ausreichend zu erklären sind. Werden gesunde Menschen zu einer erheblichen Überernährung über Monate veranlaßt, so nehmen sie zwar während dieser Zeit erheblich an Körpermasse zu, jedoch haben sie einige Monate später wieder ihre ursprünglichen Körpermasse erreicht [Bouchard u. a., 1996]. Die klinische Erfahrung zeigt andererseits, daß viele Menschen zwar zu Beginn ihres Lebens eine gut regulierte Körpermasse haben, dann aber in einer Lebensphase, z. B. der dritten Lebensdekade, an Körpermasse zunehmen. Wenn diese Menschen dann wieder versuchen, durch Diäten ihre Körpermasse zu reduzieren, tritt häufig der so genannte „Jojo-Effekt“ auf, und man hat den Eindruck, als wenn das Körpergewicht auf einen neuen, erhöhten virtuellen Setpoint einreguliert wird [Brownell und Rodin, 1994]. Phänomene wie der „Jojo-Effekt“ weisen darauf hin, daß das System der Gewichtsregulation komplexer als angenommen ist. Läge nämlich nur ein einfacher Defekt innerhalb des Regelsystems der Gewichtsregulation vor, so müßten diese Personen bei der gewohnten Ernährung nach einer Diät wieder ihr ursprüngliches Körpergewicht erreichen und halten. Dieses steigt häufig aber noch über das bisherige Maximum an. Die Tatsache, daß es offensichtlich nur wenigen Personen gelingt, ihr ursprüngliches Körpergewicht zu erreichen und zu halten, läßt die traditionelle Sichtweise, daß eine Veränderung innerhalb des angenommenen Körpermassen-Regulationssystems zu suchen sei, als zu simpel und unzureichend für eine Erklärung

erscheinen.

Die Erforschung von metabolischen, endokrinologischen und Verhaltens-Phänomenen bei wiederholten Hypoglykämien zeigt, daß das Gehirn über Mechanismen verfügt, trotz abweichend niedriger Konzentrationen von Glukose im Blut seine Funktionsfähigkeit in einem gewissen Rahmen aktiv zu schützen. Die Energieversorgung des Gehirns ist also nicht nur ein Nebenprodukt der Energieversorgung des Gesamtorganismus'. Wenn die Energieversorgung des Gehirns bedroht ist, spielen lipostatische Signale keine wesentliche Rolle für die Verhaltensregulation: Heißhunger bei Hypoglykämie tritt unabhängig von der Fettmasse des jeweiligen Organismus' auf. Traumatisierungen und psychische Störungen, wie depressive Störungen und Eßstörungen, führen zu Veränderungen im Streßhormonsystem und in verschiedenen zentralen Transmittersystemen. Sie können zu erheblicher Zunahme aber auch Reduktion der Körperfettmasse führen, ohne daß dabei bisher Defekte grundsätzlicher Mechanismen von Lipostase oder Glukostase beobachtet worden wären. Diese Beobachtungen lassen an der Priorität insbesondere lipostatischer Signale zweifeln. Genetische Defekte konnten trotz intensiver Forschung und jetzt verfügbarer hervorragender Methodik bisher nur einen kleinen Anteil der Fälle von Adipositas und Diabetes aufklären. Dem gegenüber steht die Beobachtung einer Epidemie von Adipositas in der gesamten industrialisierten Welt [Friedman, 2003]. Die Beobachtung, daß Menschen mit ähnlichem genetischen Hintergrund unter definierten Umweltbedingungen normalgewichtig bleiben oder aber frühzeitig massives Übergewicht entwickeln (z. B. Nauruaner und Pima-Indianer) stützt die Annahme einer wesentlichen Rolle genetischer Risikofaktoren [Diamond, 2003]. Die traditionelle Sichtweise läßt jedoch die Möglichkeit außer acht, daß eine Störung auch außerhalb des Regelkreises der Gewichtsregulation liegen könnte, beispielsweise in einem hierarchisch übergeordneten Regelsystem.

2.3. Fishbone-Modell

Das von uns vorgeschlagene Paradigma stellt die Regulation der ATP-Konzentration des Gehirns in den Mittelpunkt. Das Gehirn reguliert zuerst seine eigene ATP-Konzentration, indem es sein Streßsystem belastet und mit dem Körper um Energieressourcen konkurriert. Anschließend verändert das Gehirn das Eßverhalten, so daß es das Streßsystem wieder entlasten kann und dieses in

seine Ruhelage zurückkehren kann. Das Paradigma findet seine schematische Darstellung in dem so genannten „Fishbone-Modell“ (siehe Abbildung 2.1) [Peters u. a., 2002].

Das Fishbone-Modell hat eine einfache, jedoch nicht triviale Struktur: Es stellt ein hierarchisch angeordnetes System dar, mit einem Vorwärtspfad (ähnlich dem Rückgrat eines Fisches) und multiplen paarweise angeordneten stimulatorischen und inhibitorischen Feedback-Pfaden (Fischgräten). Diese besondere Modellstruktur eignet sich, folgendermaßen mit unterschiedlichen Graden von Komplexität umzugehen.

Eine Sichtweise mag beispielsweise sein, daß das vorgelegte Modell zu einfach sei. Es seien beispielsweise wichtige Signale und Hormone, wie Resistin oder Ghrelin, nicht erwähnt und damit würde man der wahren Komplexität des Energiestoffwechsels nicht gerecht. In der Literatur finden sich oft zwei oder mehrere biologische Mechanismen für jede einzelne Komponente im Fishbone-Modell, so daß die Glukoseregulation hochgradig redundant erscheint. Redundante Signalpfade können zum Fishbone-Modell hinzugefügt werden (neue Gräten), ohne die grundlegende Modellstruktur zu verändern. Unter zahlreichen Beispielen für redundante Signalpfade sei hier die Aktivierung des sympathischen Nervensystems durch Leptin und Insulin genannt. In dem hier vorgestellten Modell übermittelt das Hormon Leptin dem Gehirn die Nachricht, daß Glukose in peripheren Organen, insbesondere im Fettgewebe, abgespeichert worden sei und damit als Substrat fürs Gehirn derzeit nicht zur Verfügung stehe. Dementsprechend übermittelt Leptin ein Signal an bestimmte hypothalamische Neuronen [Spanswick u. a., 1997] und bewirkt damit eine Steigerung des sympathischen Nervensystems und eine vermehrte Zuteilung von Glukose zum Gehirn. Insulin übermittelt in Analogie dazu eine ähnliche Nachricht. Insulin teilt dem Gehirn mit, daß soeben Glukose abgespeichert wird und damit nicht für die Hirnversorgung zur Verfügung steht. Dementsprechend kann Insulin die gleichen hypothalamischen Neurone auf gleich Art und Weise beeinflussen [Spanswick u. a., 2000], damit das sympathische Nervensystem stimulieren und die Bereitstellung von Glukose für das Gehirn sichern. Dieses Beispiel zeigt, daß Leptin und Insulin verwandte Signale ans Gehirn übertragen. Der stimulatorische Insulin-Feedbackpfad kann in das Fishbone-Modell integriert werden, ohne seine grundsätzliche Struktur zu verändern. Durch die Ergänzung ändert sich lediglich der Grad der

Redundanz des Modells.

Eine andere Sichtweise mag sein, daß das Modell zu komplex, zu explizit und detailliert mit seinen anatomischen und funktionellen Zuordnungen beschrieben sei. Wir haben uns hier entschlossen, jedem Signalpfad im Modell nur einen einzigen funktionellen Mechanismus und nur eine einzige anatomische Struktur aus der bekannten Literatur zuzuordnen. Leptin steht beispielsweise als Stellvertreter für eine Klasse von Signalen, die u. a. Insulin enthält, und welche alle die im Modell beschriebene Funktion erfüllen können. Es mag möglicherweise eine bessere Auswahl an Stellvertretern existieren oder es mögen Hormone in Zukunft entdeckt werden, welche eine größere biologische Relevanz besitzen. Das Fishbone-Modell beschreibt jedoch das Grundprinzip und bildet somit das Gleichgewicht der gegensätzlichen Vorstellungen von einem großem Geltungsbereich und einer geringen Komplexität.

2.4. Gehirn-ATP-Regulation

Es stellt sich die Frage, auf welche Weise das Gehirn seine ATP Konzentration auf einem bestimmten Level hält. Als Antwort schlagen wir hier ein Prinzip vor, bei dem das Gehirn diesen Level mit Hilfe von hoch-affinen und niedrig-affinen ATP-sensitiven Kaliumkanälen regelt. ATP-sensitive Kaliumkanäle (K_{ATP}) gehören zu einer besonderen Klasse von Ionenkanälen, welche den bioenergetischen Metabolismus mit der Membran-Exzitabilität verknüpfen [Aguilar-Bryan und Bryan, 1999; Ashcroft und Ashcroft, 1990]. Die K_{ATP} -Kanäle sind nicht nur auf Neuronen und neuroendokrinen Zellen vorhanden, sondern auch auf vielen anderen Zelltypen, wie z. B. denen der Skelettmuskulatur und der glatten Muskulatur [Lazdunski, 1994; Ashcroft, 1988]. Diese K_{ATP} -Kanäle werden durch intrazelluläres ATP geschlossen. Die K_{ATP} -Kanäle stellen eine membranständige molekulare Struktur dar, welche die regel-theoretischen Kriterien eines „Energiesensors“ erfüllen kann.

Bei ausreichender intrazellulärer Energiereserve sind die membranständigen K_{ATP} -Kanäle geschlossen. Durch die geschlossenen K_{ATP} -Kanäle wird ein Kalium-Efflux (Ausstrom) aus der Zelle über diesen Ionenkanal verhindert, was eine Depolarisation ermöglicht. Kalzium strömt in das Zellinnere. Das Neuron setzt Neurotransmitter (wie die exzitatorische Aminosäure Glutamat) oder Neuropeptide (wie das Neurotrophin „brain-derived

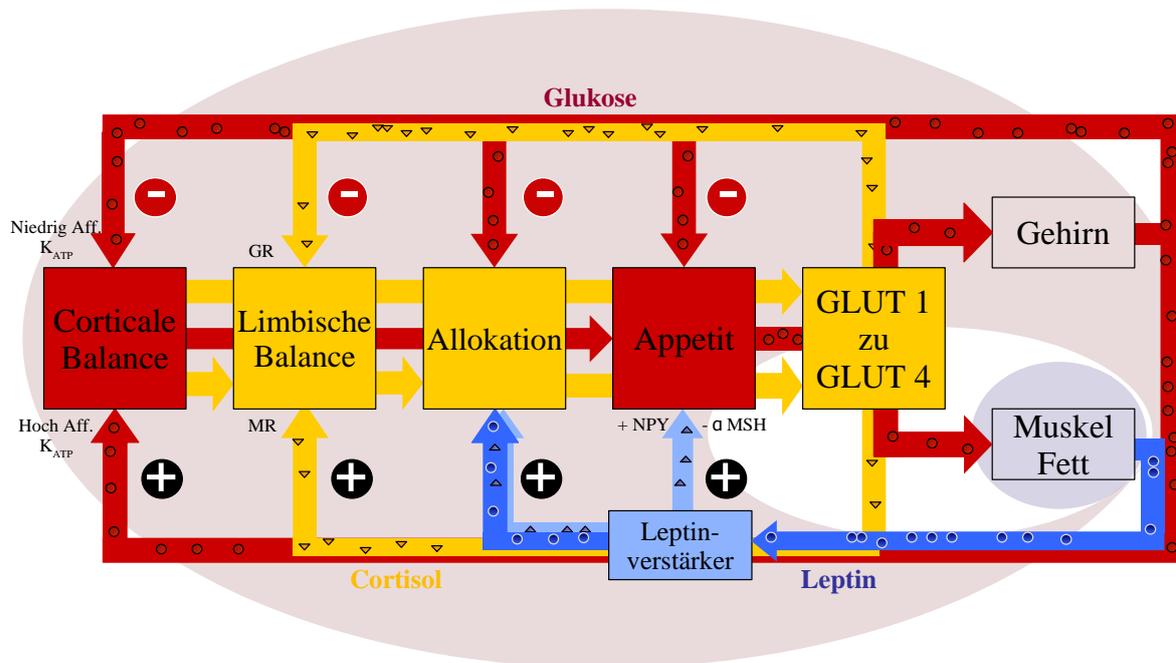


Abbildung 2.1.: Das „Fishbone-Modell“ des Glukose-Metabolismus'. Der cerebrale Cortex sendet das Signal „Energie auf Abfrage“ an die untergeordneten Regelsysteme: 1. Das Allokations-Subsystem teilt Glukose über den GLUT1 Transporter dem Gehirn zu, hingegen über den GLUT4 Transporter dem Muskel- und Fettgewebe. 2. Das Appetit-regulierende Sub-Regelsystem kontrolliert die Gesamtmenge an Glukose, die für die Allokation zur Verfügung steht. Das LHPA-System spielt eine entscheidende Rolle in der Allokation von Glukose. Feedback-Signale über den Energiestatus in Gehirn (Glukose), den Energiestatus der peripheren Organen (Leptin) und über die Aktivität des LHPA-Systems (Cortisol) wirken zurück auf die verschiedenen hierarchischen Ebenen des Systems: den cerebralen Cortex, das Limbische System und die hypothalamischen Zentren für Glukose-Allokation (VMH) und Nahrungsaufnahme (LH)

Corticale Balance: Ist das Gehirn-ATP zu niedrig, wird im cerebralen Cortex über hoch-affine ATP-sensitive Kaliumkanäle das Signal „Energie auf Abfrage“ stimuliert; ist das Gehirn-ATP zu hoch, wird es über niedrig-affine ATP-sensitive Kaliumkanäle gedämpft. Damit strebt das System eine Balance an, bei der die Effekte der hoch-affinen und der niedrig-affinen K_{ATP} -Kanäle gleich groß sind. Diese modifizierte Abbildung ist der Arbeit [Peters u. a., 2004] entnommen.

Limbische Balance: Ist das Serum-Cortisol zu niedrig, wird das LHPA-System über hoch-affine Gehirn-Corticosteroid-Rezeptoren (MR) stimuliert; ist das Serum-Cortisol zu hoch, wird es über niedrig-affine Gehirn-Corticosteroid-Rezeptoren (GR) gedämpft, womit das LHPA-System eine Balance anstrebt.

Allokation: Ist der Energiegehalt im Muskel- und Fettgewebe zu groß, aktiviert Leptin den VMH, der Glukose dem Gehirn zuteilt; ist der Energiegehalt des Gehirns zu groß, dämpft das Gehirn-ATP den VMH, so daß Glukose vermehrt der Muskulatur und dem Fettgewebe zugeteilt wird. So strebt das Allokations-Subsystem eine Balance an, bei dem die Feedback-Signale aus dem Gehirn und der Körperperipherie gleich groß sind.

Appetit: Ist der Energiegehalt in peripheren Geweben zu klein, wird über Neuropeptid NPY der Appetit-stimulierende LH stimuliert; ist der Energiegehalt in peripheren Geweben zu groß, wird der LH über α -MSH gehemmt. Das entscheidende Feedback-Signal für die Regulation der Nahrungsaufnahme ist die Gehirn-Glukose. Stehen die stimulatorischen und inhibitorischen Feedback-Signale im cerebralen Cortex, im LHPA-System und in den hypothalamischen Zentren in Balance, so hat der Organismus eine energetische Homöostase erreicht

neurotrophic factor“; BDNF) aus seinen Nervenendigungen frei. Bei ausreichendem Energiegehalt des Neurons ermöglichen die K_{ATP} -Kanäle eine neuronale Exzitation. Kommt es hingegen zum Abfall des intrazellulären ATP-Gehalts, werden die K_{ATP} -Kanäle geöffnet, das Neuron wird hyperpolarisiert und damit elektrisch stabilisiert, und es stellt seine Funktion ein. Damit haben K_{ATP} -Kanäle eine zytoprotektive Funktion: bei Energiemangel wird die Funktion der Zelle abgeschaltet und die

verbleibende Restenergie für den strukturellen Erhalt der Zelle aufgespart [Heurteaux u. a., 1993; Yamada u. a., 2001; Garcia de Arriba u. a., 1999].

Interessanterweise gibt es zwei unterschiedliche Typen von K_{ATP} -Kanälen: die mit hoch-affinen und die mit niedrig-affinen ATP-Bindungsstellen. Bei niedrigem intrazellulären ATP-Gehalt sind vorwiegend die hoch-affinen ATP-sensitiven Kaliumkanäle besetzt, die dadurch geschlossen bleiben.

Diese hoch-affinen ATP-sensitiven Kaliumkanäle finden sich im Cortex und in vielen anderen Hirnregionen auf exzitatorischen Neuronen [Karschin u. a., 1997; Lee u. a., 1996]. Derartige Neuronen sind damit in der Lage, bei niedrigem ATP-Gehalt elektrisch aktiv zu sein. Fällt allerdings die ATP-Konzentration in einen sehr niedrigen und damit kritischen Bereich für das Überleben des Neurons ab, binden auch diese hoch-affinen ATP-sensitiven Kaliumkanäle nicht mehr ausreichend. Die entsprechenden K_{ATP} -Kanäle werden dann geöffnet und die Zellfunktion wird abgestellt. Die hoch-affinen ATP-sensitiven Kaliumkanäle im Neocortex (Großhirnrinde, siehe Abbildung 2.2) spielen eine wesentliche Rolle in der Protektion gegen Krämpfe und neuronale Schäden [Hernández-Sánchez u. a., 2001].

Im Gegensatz dazu sind bei hohem intrazellulären ATP-Gehalt auch zusätzlich die niedrig-affinen ATP-sensitiven Kaliumkanäle besetzt. K_{ATP} -Kanäle gibt es im gesamten Cortex [Garcia de Arriba u. a., 1999; Lee u. a., 1995; Ohno-Shosaku und Yamamoto, 1992; Dunn-Meynell u. a., 1998; Holemans u. a., 1994; Freiman u. a., 2001], wo sie sowohl präsynaptisch als auch postsynaptisch lokalisiert sind [Luhmann und Heinemann, 1992]. In einigen Gehirnregionen reduzieren präsynaptische K_{ATP} -Kanäle die Freisetzung von γ -Amino-Buttersäure (GABA): im Hippocampus [Ohno-Shosaku u. a., 1993] und in der Substantia Nigra [Amoroso u. a., 1990; Ye u. a., 1997; Watts u. a., 1995; During u. a., 1995]. Es ist bemerkenswert, daß im humanen Neocortex sowohl niedrig-affine als auch hoch-affine ATP-sensitive Kaliumkanäle nachgewiesen worden sind [Jiang und Haddad, 1997]. Zwar ist es nicht in einem Einzelexperiment gezeigt, aber wir vermuten auf Grund der hier gezeigten Datenlage, daß es auch im humanen Neocortex derartige präsynaptische, niedrig-affine ATP-sensitive Kaliumkanäle gibt, die den GABA-ergen Tonus reduzieren. Diese Annahme wird außerdem durch die klinische Beobachtung gestützt, daß bei fortgeschrittenem Energiemangel im Gehirn zunächst ein exzitatorisches Stadium mit erhöhter Krampfbereitschaft durchlaufen wird, gefolgt von einer Ruhigstellung des Cortex. Diese Befunde sind vereinbar mit einem präsynaptisch vermittelten GABA-ergen Tonus, der bei leichtem Energiemangel über niedrig-affine ATP-sensitive Kaliumkanäle aufgehoben wird [During u. a., 1995].

Geht man davon aus, daß die hoch-affinen ATP-sensitiven Kaliumkanäle auf den exzitato-

rischen Neuronen, während die niedrig-affinen ATP-sensitiven Kaliumkanäle auf inhibitorischen Neuronen lokalisiert sind, so führt dieses Verteilungsmuster zu folgendem dynamischen Verhalten: Bei kritisch niedrigem ATP sind beide, sowohl die exzitatorischen als auch die inhibitorischen Neuronenpopulationen funktionell inaktiv. Dieses Phänomen ist als „global silencing“ des cerebralen Cortex beschrieben [Mobbs u. a., 2001]; sein klinisches Korrelat ist das „hypoglykämische“ oder besser das „neuroglukopenische“ Koma. Bei niedrigem aber unkritischen ATP-Gehalt in beiden Neuronenpopulationen bindet ATP fast ausschließlich an die hoch-affinen ATP-sensitiven Kaliumkanäle, d. h. an die auf den exzitatorischen Neuronen, die Glutamat freisetzen. Hingegen werden bei hohen ATP-Konzentrationen im Gehirn auch die inhibitorischen Neuronen aktiv, welche ihrerseits eine hemmende Funktion auf die exzitatorische Population ausüben. Zusammengefaßt ergibt sich für die exzitatorische Neuronenpopulation ein biphasisches Aktivitätsmuster in Abhängigkeit vom intrazellulären ATP-Gehalt (siehe Abbildung 2.3). Entscheidend ist dabei, daß sich die Balance zwischen exzitatorischen und inhibitorischen Neuronenpopulationen mit der Höhe der Gehirn-ATP-Konzentration verändert. Bei niedrigem Gehirn-ATP ist die glutamaterge Population dominant aktiv, bei hohen ATP-Konzentrationen die GABA-erge Population.

Ein effektives Regulationssystem für Gehirn-ATP kann mit folgendem allgemeinen Prinzip beschrieben werden. Bisher haben wir gezeigt:

1. ATP bindet an hoch- und niedrig-affine ATP-sensitive Kaliumkanäle.
2. Gebundene hoch-affine ATP-sensitive Kaliumkanäle ermöglichen glutamaterge Neuronenaktivität, gebundene niedrig-affine ATP-sensitive dagegen Kaliumkanäle GABA-erge.

Zum einfacheren Verständnis greifen wir an dieser Stelle auf das vor, was wir in folgenden Kapiteln erläutern werden:

3. Glutamaterge Neuronen erhöhen das Gehirn-ATP, GABA-erge Neuronen senken es.

Diese drei einfachen Regeln des Zusammenspiels von ATP, den beiden unterschiedlich affinen ATP-sensitiven Kaliumkanälen und den glutamatergen und GABA-ergen Neuronenpopulationen beschreiben ein sicheres Regelsystem, welches das Gehirn-ATP auf einem bestimmten Level ausbalanciert. Diesen Level kann man als „homöostatischen

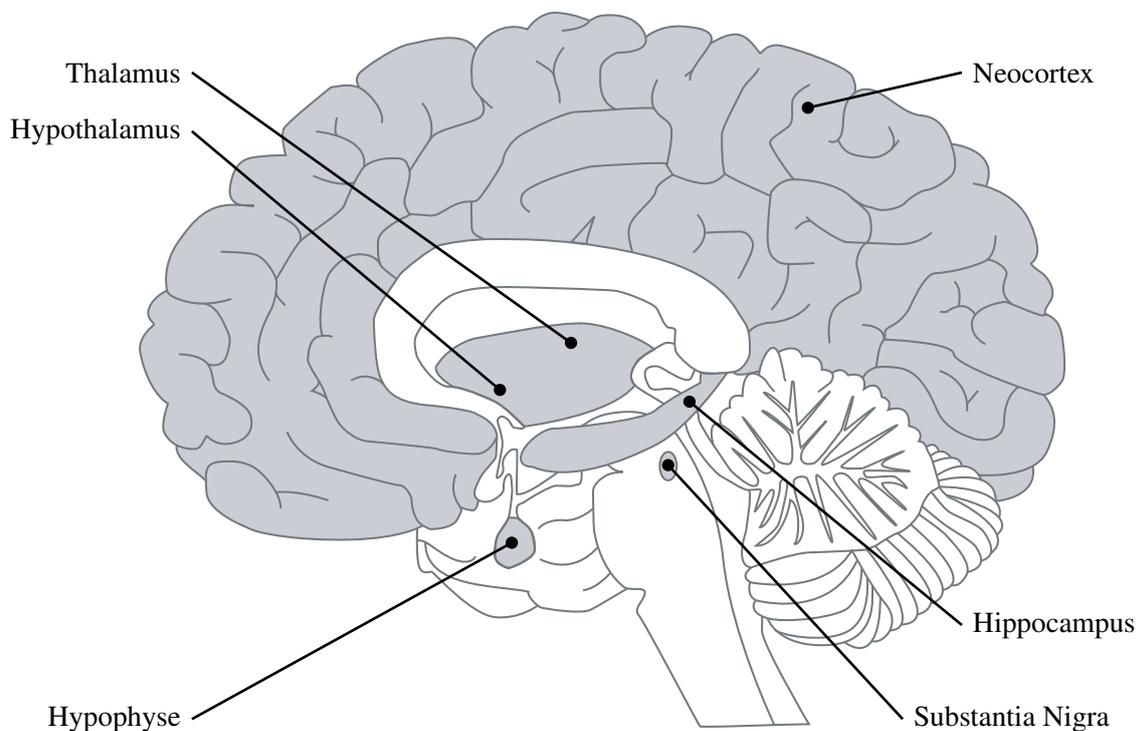


Abbildung 2.2.: Gehirnareale, die für die Regulation des Energiestoffwechsels im menschlichen Organismus eine wesentliche Rolle spielen.

Setpoint“ für Gehirn-ATP bezeichnen. Das beschriebene Prinzip werden wir als allgemeines *Prinzip der Homöostase* (engl. principle of homeostasis) in Abschnitt 2.11 vorstellen.

Das Gehirn kann sich selbst versorgen, indem es Energie erstens aus der Körperperipherie oder zweitens aus der Umwelt anfordert. Dabei muß das Gehirn oft einen erheblichen Aufwand betreiben, z.B. seine Streßsysteme aktivieren oder neue Nahrungsressourcen erschließen, um die angeforderte Energie auch tatsächlich zu erhalten. Gibt es wie in Hungersnöten kein ausreichendes Nahrungsangebot, bleibt dem Gehirn keine andere Möglichkeit, als innerhalb des Organismus' um Energieressourcen zu konkurrieren.

Das Gehirn kontrolliert die Allokation von Glukose zwischen Gehirn einerseits und Muskulatur und Fettgewebe andererseits. Um sich selbst Glukose zuzuteilen, kann das Gehirn die Blut-Hirn-Schranke für Glukose öffnen und im Gegenzug die peripheren Gewebe verschließen.

Wie oben aufgeführt ist es gerade die glutamaterge Neuronenpopulation, welche die Allokation von Glukose zum Gehirn aktiviert. Zwar verbrauchen alle Neuronen unabhängig von der Art ihres freigesetzten Neurotransmitters (Glutamat oder GABA)

Energie, aber nur für die glutamaterge Population ist nachgewiesen, daß sie für Energienachschub sorgt [Magistretti u. a., 1999]. Die GABA-ergen Neuronen hingegen betreiben keine derartige Allokation von Glukose zum Gehirn [Chatton u. a., 2003], hemmen stattdessen aber mit Hilfe ihres Transmitters die glutamatergen Neuronen und verbrauchen selber nur Energie.

Auf die Kaskade aus molekularen Ereignissen, die einen direkten Mechanismus für die Koppelung zwischen der synaptischen Glutamat-Freisetzung und der Allokation von Glukose - über Blut-Hirn-Schranke und Astrozyten - zum Neuron darstellt, möchten wir an dieser Stelle nicht genauer eingehen. Dieses Prinzip der Energieversorgung wird auch „Energie auf Abfrage“ (engl. energy on demand) genannt. Die Arbeitsgruppen um P. J. Magistretti und L. Pellerin beschäftigen sich mit diesen Mechanismen und lieferten bereits bedeutende Forschungsergebnisse zu diesem Thema [Pellerin und Magistretti, 1994; Bittar u. a., 1996].

2.5. Ingestion

Wie ruft das Gehirn Energieressourcen aus der Umwelt ab? Das Gehirn kontrolliert den Appetit und das Eßverhalten. Vom lateralen Hypothalamus (LH) ausgehende Signale erreichen andere Hirn-

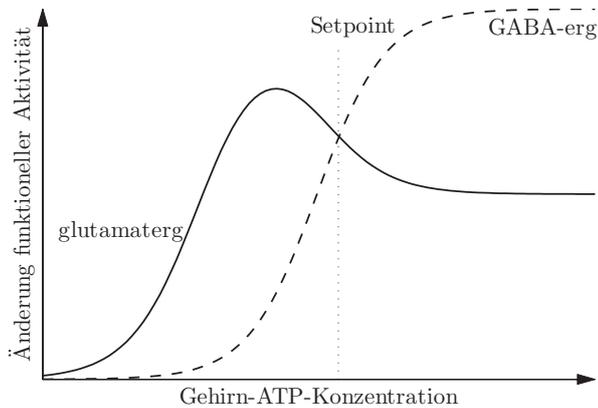


Abbildung 2.3.: Die Änderung der funktionellen Aktivitäten von glutamatergen und GABA-ergen Neuronen (in der Zeit) in Abhängigkeit vom der Gehirnatp-Konzentration. Hoch-affine ATP-sensitive Kaliumkanäle auf glutamatergen Neuronen werden bei niedrigen Gehirnatp-Konzentrationen geschlossen, so daß diese funktionell aktiv sein können (durchgezogene Kurve). Niedrig-affine ATP-sensitive Kaliumkanäle auf GABA-ergen Neuronen erlauben eine funktionelle Aktivität erst bei höheren Gehirnatp-Konzentrationen (gestrichelte Kurve). Da die GABA-ergen Neuronen inhibitorisch auf die glutamatergen Neuronen wirken, kommt es bei höheren Gehirnatp-Konzentrationen zu einer Abnahme der glutamatergen Neuronenaktivität (blaue Funktion). Bei niedrigen Gehirnatp-Konzentrationen sind vornehmlich die glutamatergen Neuronen aktiv, die Glukose mobilisieren und damit den Gehalt an Gehirnatp erhöhen; bei hohen Gehirnatp-Konzentrationen sind vorwiegend die GABA-ergen Neuronen aktiv, die nur Energie verbrauchen und somit zu einer Senkung des Gehirnatp-Gehalts führen. Der Setpoint für die Gehirnatp-Regulation findet sich im Schnittpunkt der blauen und roten Funktionen; hier ist die Änderung der Gehirnatp-Konzentration gleich null und das Regelsystem in seiner Ruhelage.

reale [Watts, 2000]. Nahrungsaufnahme und Fasten werden jedoch nicht nur durch ein hypothalamisches Zentrum gesteuert, sondern vielmehr durch ein Netzwerk von Neuronen, das an zahlreichen verschiedenen Orten lokalisiert ist (u. a. Thalamus, Hypothalamus und Hirnstamm).

In dem hier vorgestellten Modell sehen wir den lateralen Hypothalamus als eine maßgebliche anatomische Struktur für die funktionelle Komponente des „Appetits“. Der laterale Hypothalamus (LH) ist dasjenige Zentrum im Gehirn, welches den Appetit und das Eßverhalten kontrolliert [Ananda und Brobeck, 1951].

Glutamat ist ein potenter Stimulus, der Neuronen im lateralen Hypothalamus erregt, die den Appetit steigern und die Nahrungsaufnahme initiieren [Stan-

ley u. a., 1993a;b]. Der laterale Hypothalamus steht aber auch unter dem direkten Einfluß des limbischen Systems. Bei corticaler Exzitation wird die glutamaterge Information „Energie auf Abfrage“ im limbischen System integriert und umgeschaltet: ein Signal wird über Nervenbahnen zum Allokationszentrum (VMH), das andere Signal zum Appetitzentrum (LH) weitergeleitet. Das limbische System koordiniert, in welcher Reihenfolge VMH oder LH aktiviert werden. Das Allokationszentrum (VMH) mobilisiert innerhalb von Sekunden Glukose für das Gehirn; eine Aktivierung des Appetitzentrums (LH) führt erst mit einer Zeitverzögerung und nur bei ausreichendem Nahrungsangebot zu einer Steigerung der Glukoseversorgung des Gehirns. Das limbische System leitet daher das Signal „Energie auf Abfrage“ zuerst an den VMH weiter, der LH wird durch dieses Signal gehemmt [Oomura u. a., 1970]. Ist der Output zum VMH schwach, wird hingegen das Appetitzentrum (LH) enthemmt. Das Allokationszentrum (VMH) steht somit hierarchisch höher als das Appetitzentrum (LH), wobei diese beiden Zentren reziproke Aktivitäten haben [Oomura u. a., 1964; Bray, 1991; Sakaguchi u. a., 1988]. Die aktivierten Neuronen des lateralen Hypothalamus geben daraufhin „orexigene“ (das heißt Appetit-steigernde) Neuropeptide über Projektionen in verschiedenen Hirnarealen ab [Cai u. a., 1999]. Diese Orexigen-sezierenden Neuronen steigern den Antrieb zur Nahrungsaufnahme und haben letztlich auch Einfluß auf komplexe Verhaltensmuster (z. B. Kaufverhalten in Bezug auf Lebensmittel), die für die Nahrungsaufnahme bedeutsam sind.

2.6. Allokation

Auf welche Weise können glutamaterge Neuronen nun die Glukoseaufnahme in Muskulatur und Fettgewebe verhindern? Durch die Aktivierung des „Limbisch-Hypothalamisch-Hypophysen-Nebennieren-Systems“ (engl. limbic-hypothalamic-pituitary-adrenal-system), kurz LHPA-System, kann die periphere Glukoseaufnahme limitiert werden. Das LHPA-System ist ein neuroendokrines System, welches bei Säugetieren aufs engste mit Streß verknüpft ist [López u. a., 1998]. Dieses System ermöglicht eine schnelle Reaktion auf streßvolle Stimuli und gewährleistet letztlich durch komplexe Feedback-Mechanismen eine Rückkehr zur Homöostase. Das limbische System stellt dabei hierarchisch gesehen die höchste Instanz in der Kontrolle der Streßreaktionen dar. Im limbischen System sind es zwei Kerngebiete, welche diese Kontrolle ausüben: Die Amygdala (der so genannte

„Mandelkern“) und der Hippocampus. Diese limbischen Neuronen projizieren mit Axonen direkt oder über den ventromedialen Hypothalamus (VMH) zum Paraventriculären Nucleus (PVN). Hier wird einerseits das Sympathische Nervensystem aktiviert, und andererseits werden Neuropeptide, wie das corticotropin-releasing hormone (CRH) und das Vasopressin (AVP) gebildet und freigesetzt. Diese Releasing-Hormone stimulieren in der Hypophyse die Adrenocorticotropin ACTH-Freisetzung in die generelle Blutzirkulation. Das Hormon ACTH stimuliert schließlich in der Nebennierenrinde die Ausschüttung von Cortisol. Das Sympathische Nervensystem projiziert mit seinen efferenten Nervenbahnen zum Nebennierenmark und stimuliert dort die Freisetzung von Adrenalin. Der Sympathikus projiziert ebenfalls zur pankreatischen β -Zelle [Gerendai und Halász, 2000; Jansen u. a., 1997] und unterdrückt dort die Freisetzung von Insulin [Dunning u. a., 1988; Chapman u. a., 1999; Chan u. a., 1991]. Weiter projiziert der Sympathikus zur Muskulatur und zum Fettgewebe, wo es die Aufnahme von Glukose unterbindet [Baron u. a., 1987; Deibert und DeFronzo, 1980; Lembo u. a., 1994]. Damit kann das LHPA-System vermehrt Glukose im Blut bereitstellen. In Einklang damit steht der Befund, daß Tiere mit Läsionen des Hippocampus erniedrigte Blutglukose-Konzentrationen aufweisen [Bratt u. a., 2001].

Wie zuvor erwähnt übernimmt das LHPA-System die Allokation der Glukose, doch wie reguliert das Gehirn die Aktivität des LHPA-Systems? Wir schlagen vor, daß es diese mit Hilfe von hoch-affinen und niedrig-affinen Gehirn-Corticosteroid-Rezeptoren reguliert. Es sind zwei Typen von Corticosteroid-Rezeptoren im Gehirn bekannt. Beginnend im Jahr 1968 mit der Arbeit von B. McEwen [McEwen u. a., 1968] ist es seitdem einer Vielzahl von Forschern gelungen, die beiden Gehirn-Rezeptortypen biochemisch und funktionell zu charakterisieren. Der Typ I- oder MR (Mineralocorticoid-Rezeptor) im Gehirn ähnelt dem MR in der Niere und hat eine hohe Spezifität, selektiv Cortisol, das hauptsächlich aktive Glucocorticoid beim Menschen, zu binden [De Kloet u. a., 1998]. Im Gehirn ist der MR am dichtesten im Hippocampus und in der Amygdala lokalisiert und bindet Cortisol mit hoher Affinität. Im Gegensatz dazu bindet der Typ II- oder GR (Glucocorticoid-Rezeptor) das Cortisol mit niedriger Affinität. GR-Rezeptoren sind in vielen Hirnregionen nachweisbar, einschließlich Hippocampus, Hypothalamus und Hypophyse. MR bindet Cortisol mit einer 10-fach höheren Affinität als GR. Diese Rezeptoreigenschaften ermögli-

chen MR und GR die LHPA-System-Aktivität zu regulieren. Der MR ist bei niedrigen Cortisol-Konzentrationen gebunden und entfaltet seine Wirkung hauptsächlich am abendlichen Tiefpunkt des Cortisol-Tagesprofils. Bei hohen Cortisol-Konzentrationen, z. B. nach dem morgendlichen Erwachen oder während eines streßreichen Vorfalles, binden zwar auch die MR das Cortisol, aber die gebundenen GR dominieren in ihrer Wirkung und sind entscheidend dafür, daß das LHPA-System zur Homöostase zurückkehrt. Tatsächlich zeigte diese Arbeitsgruppe drei Jahre später, daß die periphere Gabe einer höheren Dosis von Glucocorticoiden die neuronale Aktivität im Hippocampus verringert [Pfaff u. a., 1971].

Die Pyramidenzellen im Hippocampus und der Amygdala exprimieren sowohl MR- als auch GR-Rezeptoren [Patel u. a., 2000]. Eine bekannte Funktion dieser limbischen MR- und GR-Rezeptoren ist die Modifikation der Gedächtnisbildung und Abfrage der gespeicherten Informationen [Roosendaal u. a., 2001; 2003]. Beide Rezeptoren werden im Zellkern gebildet und anschließend ins Cytosol des Neurons abgegeben. Cortisol passiert die äußere Zellmembran des Neurons ohne spezifischen Transporter und bindet im Cytosol mit hoher Affinität an MR und mit niedriger Affinität an GR. Die Cortisol-Konzentration sowie die Zahl der im Cytosol vorhandenen MR und GR bestimmen, wie viele Cortisolmoleküle an MR und wie viele an GR binden. Nur Cortisol-gebundene MR- und GR-Komplexe können die nukleare Membran passieren und in den Zellkern gelangen. Hier bilden die Cortisol-gebundenen Rezeptoren untereinander Dimere [Liu u. a., 1995; Ou u. a., 2001; Trapp u. a., 1994]: MR-MR-Homodimere, MR-GR-Heterodimere und GR-GR-Homodimere. Die MR-MR-Homodimere binden am Genom an ein „Glucocorticoid-responsives Element“ (GRE). Die anderen Dimer-Typen konkurrieren mit den MR-MR-Homodimeren um diese GRE-Bindungsstellen am Genom und verhindern deren Wirkung.

Es stellt sich die Frage des Einfluß von MR und GR auf die Aktivität des LHPA-Systems und damit auf die Cortisol-Sekretion. Wir gehen davon aus, daß die Cortisol-gebundenen MR das LHPA-System stimulieren, während die Cortisol-gebundenen GR diese Stimulation verhindern. Unterstützt wird diese Annahme durch eine einmalige Untersuchung, die Cortisol-Effekte über einen extrem breiten Cortisol-Konzentrationsbereich aufzeigt [Fehm u. a., 1977]. Hierzu wurde Patienten mit Morbus Cushing, denen die Nebennieren vollständig entfernt worden waren,

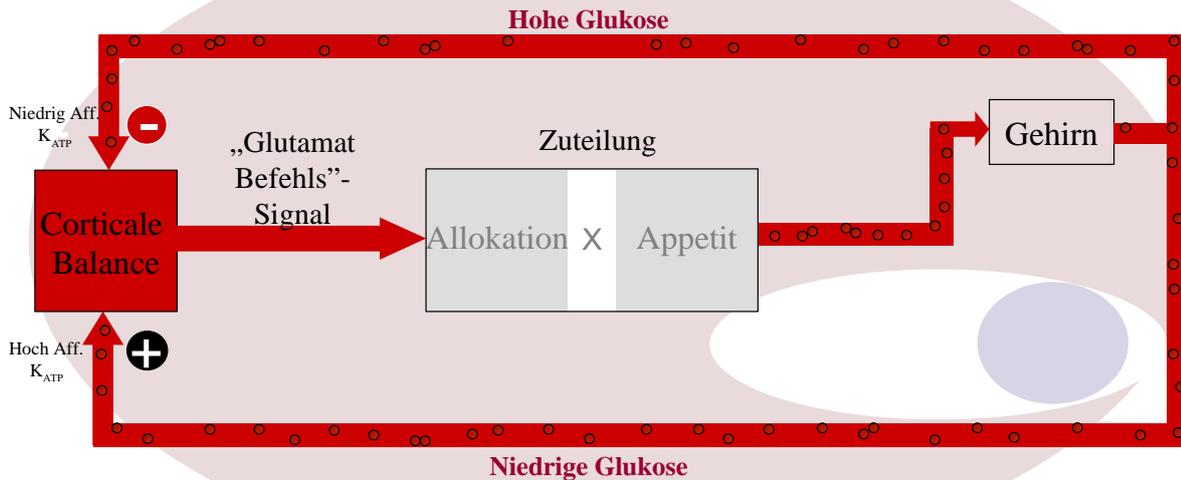


Abbildung 2.4.: Corticale glutamaterge Neuronenpopulationen setzen bei Exzitation Glutamat frei. Glutamat transferiert dabei das Signal „Energie auf Abfrage“ an das Limbische System. Von dort wird die Information an den Hypothalamus weitergeleitet. Hier werden das „Allokationszentrum“ (VMH) und das „Appetitzentrum“ (LH) stimuliert. Das Allokationszentrum erhöht den Anteil an zirkulierender Glukose, welche dem Gehirn zugeteilt wird, während das Appetitzentrum darauf abzielt, den Gesamtanteil an zirkulierender Glukose zu erhöhen. Allokation und Nahrungszufuhr bestimmen damit den Anteil an Glukose, die das Gehirn sich selber zuteilt. Die Menge an Glukose, die dem Gehirn zur Verfügung steht, beeinflusst ihrerseits die Menge an zur Verfügung stehendem ATP. Bei niedrigem ATP im Gehirn werden vornehmlich die hoch-affinen ATP-sensitiven Kaliumkanäle geschlossen, die die Erregung glutamaterger Neuronenpopulationen ermöglichen, welche weitere Energie anfordern. Ist das Gehirn-ATP hingegen hoch, werden auch die niedrig-affinen ATP-sensitiven Kaliumkanäle geschlossen, und die GABA-ergen Neuronenpopulationen vermindern das Signal „Energie auf Abfrage“. Damit ergibt sich ein Regelsystem, welches an das Prinzip von Angebot und Nachfrage in der freien Marktwirtschaft erinnert und in der Lage ist, das Gehirn-ATP auf einen bestimmten homöostatischen Setpoint einzuregulieren. Diese modifizierte Abbildung ist der Arbeit [Peters u. a., 2004] entnommen.

Cortisol infundiert. Während der Infusion stieg das Serum-Cortisol ausgehend von sehr niedrigen bis zu sehr hohen Konzentrationen kontinuierlich an. Bei niedrigen Cortisol-Konzentrationen war ein ausgeprägter Anstieg der ACTH-Sekretion, bei hohen Cortisol-Konzentrationen ein ausgeprägter Abfall zu beobachten. Dieser Befund ist vereinbar mit einer MR-vermittelten Stimulation und einer GR-vermittelten Suppression des LHPA-Systems. Wie hier am Menschen eine glockenförmige Dosiswirkungs-Beziehung von Cortisol auf die ACTH-Sekretion gezeigt wurde, wurde in weiteren zahlreichen Experimenten glockenförmige Dosiswirkungs-Beziehungen von Cortisol auf die Exzitabilität von Neuronen im Hippocampus nachgewiesen [De Kloet u. a., 1998; Joëls, 2001].

Es wird aktuell diskutiert, ob limbische MR eine inhibitorische oder exzitatorische Rolle im LHPA-System spielen. Pharmakologische Interventionen

mit MR-Inhibitoren führten zu erhöhten basalen Glucocorticoid-Konzentrationen, was auf eine inhibitorische Funktion der MR schließen lassen könnte [van Haarst u. a., 1997]. Hierbei muß jedoch bedacht werden, daß bei einer derartigen Intervention der zugrundeliegende Prozeß nicht auf einer einfachen Liganden-Rezeptoren Interaktion beruht, sondern daß „Heterodimerisation“ und „Autoregulation“ (siehe unten) der MR und GR zu paradoxen Effekten führen können, wie es auch bereits in der Literatur beschrieben wurde [Camiñón u. a., 1999; 2002]. Daher könnten Schlußfolgerungen aus pharmakologischen Inhibitionen irreführend sein. Heterodimerisation wie Autoregulation sind „nicht-lineare“ Prozesse und es ist gerade diese „nicht-lineare“ Beschaffenheit, welche die experimentelle Analyse erschwert aber zugleich das LHPA-System besonders stabil halten kann [DiStefano, III u. a., 1990].

Neuronen des limbischen Systems (im Hippocampus, aber auch in der Amygdala) bilden bekanntermaßen den Ausgangspunkt für die Stimulation des LHPA-Systems. Hier regulieren MR und GR die Expression und Transkription einer großen Zahl von Genen. Eine Gen-Gruppe steuert das Verhalten von Ionenkanälen (z. B. Kalzium-Kanälen), eine zweite Gen-Gruppe reguliert Liganden-gebundene Ionenkanäle (z. B. Glutamat Rezeptor gekoppelte Kanäle), und eine weitere Gen-Gruppe beeinflusst G-Protein-gekoppelte Rezeptoren. Ronald de Kloet und Marian Joëls an der Universität Amsterdam/Leiden, Niederlande, haben viele derartige Corticosteroid-Effekte aufgedeckt und in ausführlichen Übersichtsarbeiten dazu dargestellt [De Kloet u. a., 1998; Joëls, 2001]. Damit haben MR über die Expression und Transkription diverser Genprodukte die Möglichkeit, die Exzitabilität von limbischen Neuronen zu beeinflussen. MR und GR modulieren unter anderem den Glutamat-vermittelten Zufluß [Joëls und de Kloet, 1993].

Fokussieren wir hier die Effekte von MR und GR auf exzitatorische limbische Neuronen, die stimulatorisch auf die hypothalamischen Zentren wirken. MR stimulieren diese Neuronen, während GR ihre elektrische Aktivität hemmen. Die Neuronen stimulieren über direkte oder indirekte Nervenbahnen die hypothalamische Freisetzung von CRH und Vasopressin. Letztere Releasing-Hormone aktivieren in der Hypophyse die Bildung des ACTHs. Hypophysäres ACTH wird sezerniert und stimuliert die adrenale Cortisol-Freisetzung. Zusammengefaßt fördern in unserem Modell MR die Cortisol-Freisetzung aus der Nebenniere, GR hemmen sie.

Zirkulierendes Cortisol wird mit einer Halbwertszeit von etwa 120 Minuten in der Leber metabolisiert und eliminiert. Der Abbau von Cortisol entspricht einer Elimination 1. Ordnung, d. h. die Cortisol-Abbaurrate ist proportional zur Cortisol-Konzentration. Je höher Cortisol im Serum ist, desto höher ist auch seine hepatische Elimination. ACTH hat eine Halbwertszeit von etwa 20 Minuten und CRH eine Halbwertszeit von etwa 9 Minuten. Menschen, die keine Nebenniere mehr haben, z. B. Patienten mit Morbus Addison, produzieren selber kein Cortisol mehr nach; bei jenen wird Cortisol entsprechend seiner Halbwertszeit aus der Zirkulation entfernt: nach 2, 4, 6 Stunden auf die Hälfte, auf ein $\frac{1}{4}$ bzw. $\frac{1}{8}$. Das bedeutet, daß ohne adrenale Nachproduktion und Sekretion von Cortisol schon nach 6 Stunden mehr als 85 % des Cortisols aus der Zirkulation eliminiert

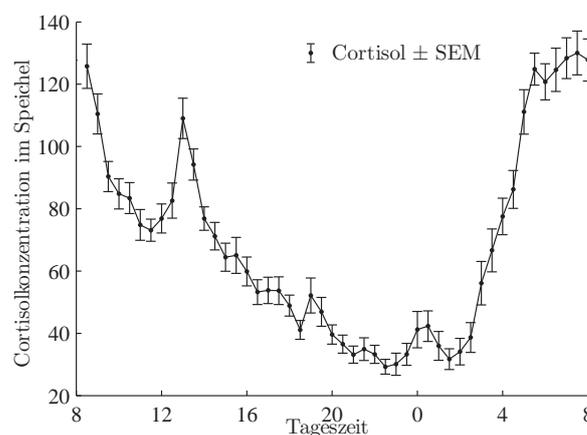


Abbildung 2.6.: Typisches Cortisol Tagesprofil von 29 gesunden männlichen Probanden. Beginnend mit einer hohen Wert am Morgen fällt die Cortisol-Konzentration im Laufe des Tages immer weiter ab. Lediglich zu den Mahlzeiten (z. B. Mittagsspitze) steigt die Konzentration von Cortisol im Speichel deutlich an. Während der zweiten Nachthälfte erfährt das LHPA-System eine Stimulation durch die innere Uhr und Cortisol steigt bis in die Morgenstunden kontinuierlich an.

worden sind. Im Cortisol-Tagesprofil fällt Cortisol kontinuierlich vom morgendlichen Maximum beim Aufwachen bis zum Minimum am Abend ab (siehe Abbildung 2.6). Jedoch ist diese Abfallrate deutlich langsamer als die des hepatischen Cortisol-Abbaus. Der langsame Abfall von Cortisol über den Tag erfordert also eine ständige Freisetzung von Cortisol aus der Nebenniere, welche den Abfall von Cortisol verzögert. Man erkennt, daß das Limbische System die hypothalamischen Zentren ständig stimulieren muß, um einen steilen Abfall des Serum-Cortisols zu verhindern. Die stimulatorische Wirkung des Limbischen Systems muß zudem noch größer sein, wenn man bedenkt, daß auf den hierarchisch niedrigeren Ebenen CRH, ACTH und Cortisol noch einer GR-vermittelten Feedback-Hemmung unterliegen.

Wir schlagen das folgende allgemeine Prinzip vor, wie die Aktivität das LHPA-Systems reguliert wird:

1. Cortisol bindet mit hoher Affinität an MR und mit niedriger Affinität an GR.
2. Cortisol-gebundene MR und GR bilden 3 Formen von Dimeren: MR-MR, MR-GR oder GR-GR.
3. MR-MR-Homodimere stimulieren das LHPA-System und damit die Cortisol-Sekretion, während GR diese Wirkung hemmen.

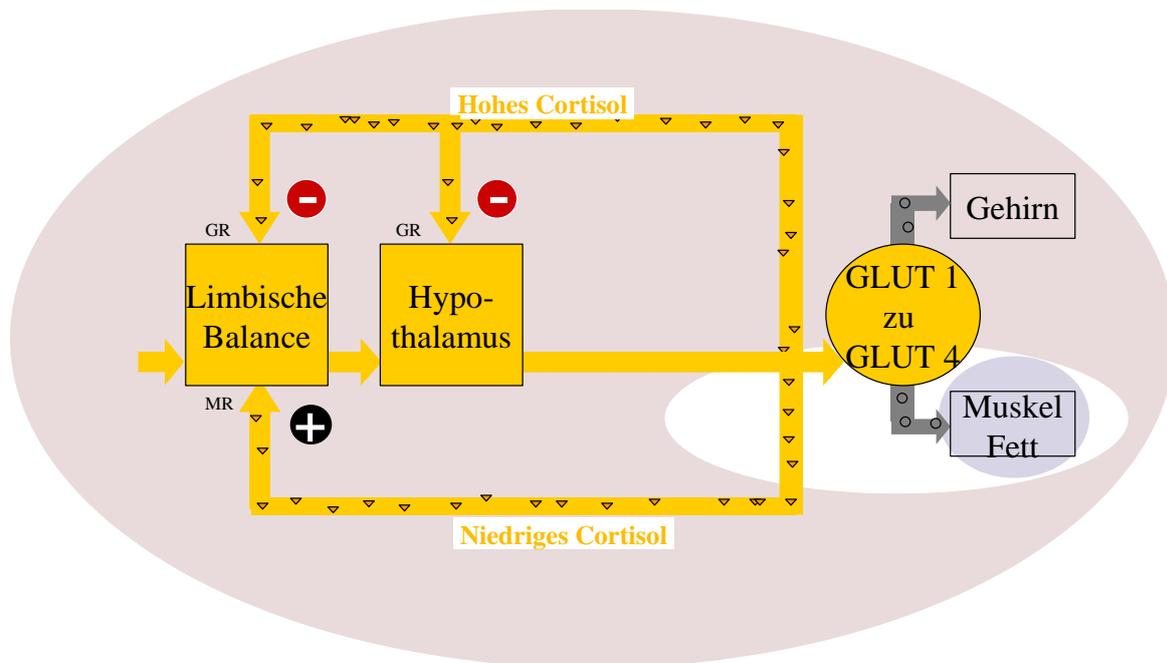


Abbildung 2.5.: Das LHPA-System begrenzt die GLUT4-vermittelte Glukoseaufnahme in Muskulatur und Fettgewebe und steigert damit die GLUT1-vermittelte Glukoseaufnahme des Gehirns. Cortisol ist das Feedback-Signal des LHPA-Systems. Cortisol bindet im Limbischen System an hoch-affine (MR) und niedrig-affine (GR) Corticosteroid-Rezeptoren. Bei niedrigen Cortisol-Konzentrationen stimulieren MR das LHPA-System, bei hohen Cortisol-Konzentrationen dämpfen GR seine Aktivität. Im hierarchisch untergeordneten Hypothalamus (PVN) gibt es nur GR-Rezeptoren, die bei hohen Cortisol-Konzentrationen inhibitorisch wirken. Die Aktivität des LHPA-Systems bestimmt die Zuteilung von Glukose zum Gehirn und zur Peripherie. Damit definiert das LHPA-System den Setpoint für die Regulation der Körpermasse. Diese modifizierte Abbildung ist der Arbeit [Peters u. a., 2004] entnommen.

Diese drei einfachen Regeln des Zusammenspiels von Cortisol, den beiden unterschiedlich affinen Rezeptoren MR und GR und den verschiedenen MR- und GR-Homo- und Heterodimeren beschreiben ein Regelsystem, das die Cortisol-Sekretion auf einen Setpoint regelt. Diesen Level, der in der Regel beim Menschen in den Abendstunden erreicht wird, kann man als homöostatischen Setpoint für die Aktivität des LHPA-Systems bezeichnen. Es ist zu bemerken, daß das zu Grunde liegende Regulationsprinzip *Prinzip der Homöostase* der Gehirn-ATP-Regulation und der LHPA-System-Regulation das Gleiche ist. Es würde nicht verwundern, wenn in der Evolution ein sicheres und einfaches Regelprinzip, das sich an einer Stelle des Stoffwechsels bewährt hat, an anderer Stelle des Stoffwechsels wieder repliziert würde.

2.7. Gehirn-ATP und LHPA-System in Balance

Die hierarchischen Stellungen der Gehirn-ATP-Regulation und der LHPA-Regulation sind unterschiedlich. Die Regulation von Gehirn-ATP hat

biologisch höchste Priorität. Deshalb stellt sie das Hauptregelsystem dar. Dieses Hauptregelsystem der ATP-Regulation des Gehirns operiert mit dem Signal „Energie auf Abfrage“. Dieses Signal wird an seine zwei Sub-Regelsysteme weitergegeben: 1. an das LHPA-System und 2. an das Appetit-regulierende Zentrum im Hypothalamus. Das LHPA-System bestimmt die Allokation von Glukose zum Gehirn bzw. in die Körperperipherie, während das Appetitzentrum das Eßverhalten bestimmt. Damit stehen dem Gehirn prinzipiell zwei Möglichkeiten zur Verfügung, seinen Energiebedarf zu decken. Einerseits kann es die Glukose-Allokation verändern, d.h. den prozentualen Anteil an Glukose, der über die Blut-Hirn-Schranke transportiert wird, oder andererseits die Nahrungsaufnahme verändern, d.h. die absolute Menge an Glukose, welche für die Aufteilung zur Verfügung steht. Stehen dem Organismus hinreichend Energieressourcen zur Verfügung, so kann das Gehirn sowohl über sein Sub-Regelsystem Allokation als auch über sein Sub-Regelsystem Appetit Energie abfragen. Das bedeutet: je mehr die Allokation zum Gehirn aktiviert ist, desto weniger Nahrungsaufnahme ist notwendig oder umgekehrt,

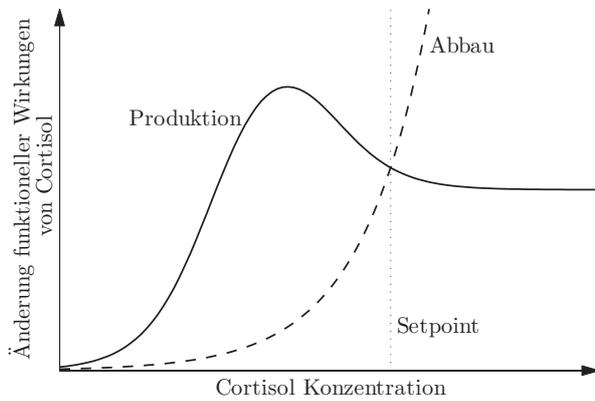


Abbildung 2.7.: Die Änderung der funktioneller Wirkungen von Cortisol im Bezug auf die Produktion und Abbaurrate des Cortisol (in der Zeit). Hoch-affine Corticosteroid-Rezeptoren (MR) sind bei niedrigen Cortisol-Konzentrationen aktiv, stimulieren das LHPA-System und damit die adrenale Cortisol-Produktion und Freisetzung. Niedrig-affine Corticosteroid-Rezeptoren (GR) werden erst bei hohen Cortisol-Konzentrationen aktiv und hemmen das LHPA-System, so daß die adrenale Cortisolproduktion und Sekretion vermindert wird (durchgezogene Kurve). Die hepatische Abbaurrate von Cortisol ist abhängig von der Cortisol-Konzentration selber (gestrichelte Kurve). Der Setpoint der LHPA-Achse findet sich im Schnittpunkt der grünen und roten Funktion; hier ist die Änderungsrate von Cortisol gleich null und das LHPA-System in seiner Ruhelage.

je mehr Nahrung der Organismus aufnimmt, desto weniger Allokation ist erforderlich. Diese reziproke Beziehung zwischen Allokation und Nahrungsaufnahme, die erforderlich ist, um den Energieansprüchen des Gehirns zu genügen, läßt sich graphisch wie in Abbildung 2.8 darstellen.

Sei b die Glukoseaufnahme ins Gehirn ($g \min^{-1} kg^{-1}$) und m die Glukoseaufnahme in Muskel und Fett ($g \min^{-1} kg^{-1}$), so gilt für die Allokation zum Gehirn $a = b/m$. Bezeichnet man mit B die Masse des Gehirns (kg) und mit M die Muskel/Fettmasse (kg), so ergibt sich die erforderliche Nahrungsaufnahme $N = bB + mM = b \cdot (B + \frac{M}{a})$. Geht man davon aus, daß das Gehirn seinen ATP-Gehalt konstant hält, so ist b in sehr engen Grenzen reguliert und wird nahezu konstant gehalten. Die Masse des Gehirns B ist eine konstante Größe. Das Verhältnis erforderliche Nahrungsaufnahme zur Allokation $N(a) = b \cdot (B + \frac{M}{a})$ ist in Abbildung 2.8 exemplarisch dargestellt. Alle Werte dieser Funktion sind dadurch charakterisiert, daß die Gehirn-ATP-Konzentration auf einem Level konstant gehalten wird, in welchem die hoch- und niedrig-affinen ATP-sensitiven Kaliumkanäle in Balance stehen. Je nach Grad, den das Gehirn

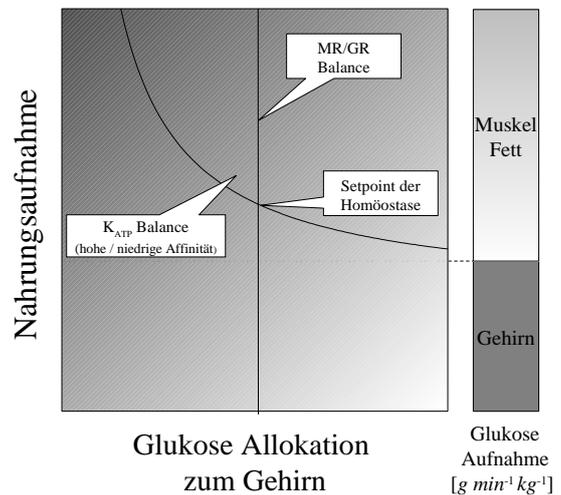


Abbildung 2.8.: Die für die Gehirnversorgung erforderliche Nahrungsaufnahme (Ordinate) ist abhängig von der Glukoseallokation zum Gehirn (Abszisse). Der reziproke Zusammenhang beschreibt, wie viel Nahrungsaufnahme erforderlich ist, um bei gegebener Glukose-Allokation zum Gehirn eine adäquate Energieversorgung des Gehirns zu erreichen. Bei adäquater Energieversorgung des Gehirns stehen die Wirkungen der hoch- und niedrig-affinen ATP-sensitiven Kaliumkanäle in Balance. Als Glukose-Allokation bezeichnen wir das Verhältnis aus der Glukoseaufnahme des Gehirns zur Glukoseaufnahme von Muskel- und Fettgewebe. Je höher die Allokation, desto mehr Glukose wird dem Gehirn zugeteilt. Bei sehr hoher Glukoseallokation wird die Glukose fast vollständig dem Gehirn zugeteilt, so daß die Nahrungsaufnahme fast ausschließlich die Energiebedürfnisse des Gehirns decken muß (gestrichelte Linie). Bei sehr niedriger Glukose-Allokation wird der größte Teil der Glukose der Muskulatur und dem Fettgewebe zugeteilt, so daß eine große Nahrungsaufnahme erforderlich ist, um die Gehirnversorgung sicherzustellen. Das LHPA-System bestimmt die Glukose-Allokation zum Gehirn und strebt unter dem Einfluß des Corticosteroid-Feedbacks in seine Ruhelage (Setpoint) zurück. Der Setpoint des LHPA-Systems (senkrechte Gerade) ist durch die MR-/GR-Balance bestimmt. Der Schnittpunkt der reziproken Funktion und der senkrechten Gerade kennzeichnet den Setpoint der Homöostase: Hier ist die Gehirn-ATP-Konzentration adäquat und das LHPA-System in seiner Ruhelage. Diese modifizierte Abbildung ist der Arbeit [Peters u. a., 2004] entnommen.

für Allokation aufwendet, ergibt sich eine Nahrungsmenge, die das Gehirn benötigt, um seinen Energiebedarf zu decken.

Zwischen den beiden Sub-Regelsystemen Allokation und Nahrungsaufnahme besteht ein wesentlicher Unterschied. Die Ingestion weist wenig Flexibilität auf. Das LHPA-System, das die Allokation bestimmt, läßt sich in besonderen Krisensituationen, z. B. bei Nahrungsmangel, belasten, jedoch strebt

es stets wieder in seine Ruhe-Balance zurück. Diese Ruhe-Balance ist durch die so genannte MR-GR-Gehirn-Corticosteroidbalance gekennzeichnet. In Abbildung 2.8 sind durch die Gerade alle Punkte dargestellt, in denen sich für das LHPA-Subsystem MR und GR in Balance befinden.

Es gibt also eine besondere Situation, in welcher sowohl hoch- und niedrig-affine ATP-sensitive Kaliumkanäle in Balance stehen, d. h. daß sowohl Gehirn-ATP konstant ist, als auch MR und GR in Balance stehen. In genau diesem Schnittpunkt findet sich die Homöostase des Energiestoffwechsels, graphisch als Schnittpunkt in Abbildung 2.8 dargestellt. Befinden sich Gehirn-ATP-Regulation und LHPA-System-Regulation in Balance, so ergibt sich daraus eine bestimmte erforderliche Nahrungsaufnahme. Ist diese Nahrungsaufnahme möglich, kann der Organismus stabil in dieser metabolischen homöostatischen Situation verharren. Durch diese Balance ist jedoch die Körpermasse bereits hinreichend festgelegt. Die Vorstellung von einem eigenständigen System, welches die Körpermasse reguliert, wird damit überflüssig.

Grundsätzlich beschreibt dieser homöostatische Setpoint eine ideale Gleichgewichtssituation, die selten erreicht wird. Stattdessen wird der Organismus ständig Belastungen ausgesetzt. Das Nahrungsangebot ist variabel, so daß der Organismus immer wieder dahin strebt, diesen idealen Balancezustand zu erreichen.

2.8. Stressoren, Plastizität und Schlaf

Vom Standpunkt der Konkurrenz um Energieressourcen sind zwei Belastungen möglich: ein drohender Energiemangel im Gehirn und eine übermäßige Glukose-utilisierende Körpermasse. Nach der „Selfish-Brain-Hypothese“ muß das Gehirn kontinuierlich über das Ausmaß dieser beiden Stressoren durch Feedback-Signale informiert werden. Dazu erhalten seine integrierenden Zentren einerseits Feedback-Signale aus allen Hirnregionen und andererseits aus den Glukose-utilisierenden Organen Muskulatur und Fettgewebe. Das Feedback-Signal aus dem Gehirn selber ist ATP, während das Feedback-Signal aus Muskulatur und Fettgewebe das Hormon Leptin ist [Schwartz u. a., 2000]. Leptin wird im Fettgewebe und in der Muskulatur eng gekoppelt an die Glukoseaufnahme gebildet und sezerniert [Wellhoener u. a., 2000; Mueller u. a., 1998]. Das Leptin vermittelt ein

Signal über die Menge an peripher gespeicherter Energie; es korreliert eng mit der Körpermasse. Aus der Sicht des neuen Paradigmas kann Leptin als „Stressor-Signal“ verstanden werden, welches das Gehirn über die Größe des metabolischen Stressors, d. h. der um Glukose konkurrierenden Muskel- und Fettmasse, informiert. Ist dieses „Stressor-Signal“ unterbrochen, wie z. B. bei einem Leptin-Rezeptor-Defekt, so fehlt ein entscheidender Stimulus für die Glukose-Allokation zum Gehirn.

Je mehr Nahrung der Organismus zu sich nimmt, desto größer wird die periphere Masse, mit der das Gehirn um Glukose konkurrieren muß. Mit wachsender Körpermasse steigt Leptin als Indikator dieses „metabolischen Stressors“ an. Leptin stimuliert im Hypothalamus das Sympathische Nervensystem und damit die Glukose-Allokation zum Gehirn [Sato u. a., 1999; Tang-Christensen u. a., 1999; Haynes u. a., 1997]. Dieser funktionelle Feedback-Zusammenhang zwischen Nahrungsaufnahme und Glukose-Allokation wird also über die Feedback-Wirkung von Leptin vermittelt.

Das Limbische System hat eine Schlüsselrolle in der Kommunikation zwischen cerebralem Cortex und der Körperperipherie. Limbische Neuronen modulieren und vermitteln das corticale Signal „Energie auf Abfrage“ an Muskulatur und Fettgewebe. Sie kontrollieren nicht nur die Aktivität des LHPA-Systems, sondern verfügen über einen Informationsspeicher mit zeitlicher Tiefe. Mit Hilfe der molekularen Mechanismen der Langzeitpotenzierung (LTP, engl. long term potentiation) sind sie in der Lage, langfristig Informationen zu speichern. Durch diese Eigenschaften sind limbische Neuronen prinzipiell in der Lage, Erfahrungen abzuspeichern und damit den Setpoint des LHPA-Systems persistierend zu verändern. Eine derartige Setpoint-Verstellung des LHPA-Systems hat erhebliche Langzeitkonsequenzen für die Glukoseallokation zum Gehirn und zur Körperperipherie.

Über seine allgemeine Erholungsfunktion hinausgehend dient Schlaf dazu, Gedächtnis zu konsolidieren. Die Definition von Gedächtnis bezieht sich dabei auf eine fundamentale Funktion geregelter biologischer Systeme, innerhalb derer sich Gedächtnis in der Konsolidierung bzw. Stabilisierung von Setpoints abbildet. In der Wachphase werden Setpoints im Rahmen adaptiver Interaktionen des Organismus' mit der Umwelt neu erworben (lernen); bestehende (angeborene wie erlernte) Setpoints sind destabilisierenden Ein-

flüssen ausgesetzt (Stressoren). Im Gegensatz zur Wachphase repräsentiert der Schlaf eine Phase, die die Konsolidierung von Gedächtnis optimiert. Bei minimaler Reagibilität auf Umweltreize ermöglicht der Schlaf über die Stabilisierung von Setpoints die Neuausrichtung einer inneren Homöostase und damit eine überdauernde „strategische“ Adaptation an Stressoren.

Die Konsolidierung von Gedächtnis findet im Tiefschlaf statt [Born und Fehm, 1998]. In dieser Schlafphase, die typischerweise in der ersten Nachthälfte liegt, werden spezifische Gedächtnisinhalte oder Programme, z. B. Überlebensstrategien, entweder verfestigt (LTP) oder verworfen (LTD, engl. long term depression). Im Tiefschlaf werden dabei die neuronalen Informationspfade, die tagsüber besonders aktiviert worden sind, noch einmal reaktiviert in einem Prozeß, der als „Replay“ (Wiederholung) bezeichnet wird. Ein neuronales limbisches Erregungsmuster oder Programm, welches bei der Exposition einem Stressor gegenüber zu einem spezifischen Lösungsverhalten geführt hat, wird auf diese Weise in der Tiefschlafphase reaktiviert.

Cortisol moduliert die synaptische Transmission und Plastizität. Die Effekte von Cortisol im limbischen System werden durch die Interaktionen von MR und GR beeinflusst. Zunächst zeigten verschiedene Arbeitsgruppen, daß Cortisol-gebundene MR [Chao u. a., 1998; Luttge u. a., 1989; Kalman und Spencer, 2002; Hansson und Fuxe, 2002] und GR [Reul u. a., 1987; 1989; Erdeljan u. a., 2001; Peiffer u. a., 1991; Kalinyak u. a., 1987] einer „Autoregulation“ unterliegen, das heißt jeweils ihre eigene Nachproduktion herunterregulieren. B. McEwen und Kollegen gelang der Nachweis, daß MR die LTP verstärken und GR diese abschwächen [Pavlidis u. a., 1995; 1996; Pavlidis und McEwen, 1999].

Der Erfolg dieses spezifischen neuronalen Erregungsmusters bzw. des daraus folgenden Verhaltenskorrelates, läßt sich unter anderem am Ende des Tages an einem „ausgewogenen“ Cortisol-Level ablesen. Wäre Cortisol stattdessen am Ende des Tages zu hoch, würde dieses zeigen, daß die spezifischen neuronalen Erregungsmuster und Verhaltenskorrelate nicht mit einer Rückkehr zur Homöostase einhergegangen sind.

Wenn bestimmte Programme tagsüber aktiviert werden und der Organismus abends zur Homöostase (MR-GR-Balance) zurückkehrt, dann werden

diese Programme im Tiefschlaf konsolidiert. Diese Strategie ist für das Überleben des Organismus vorteilhaft. Genauso vorteilhaft ist es, wenn Programme, deren Aktivierung nicht mit einer Rückkehr zur Homöostase einhergeht, gelöscht werden. Sowohl zu hohes als auch zu niedriges Cortisol in den Abendstunden hat einen ungünstigen Effekt auf den Tiefschlaf [Born u. a., 1991] und stört damit potentiell die Konsolidierung von Gedächtnisinhalten [Born u. a., 1991]. Somit findet man optimale Voraussetzungen für den Tiefschlaf bei „ausgewogenem“ Cortisol-Level in der ersten Nachthälfte.

Die MR-GR-Balance kann als Indikator für den Setpoint des LHPA-Systems aufgefaßt werden. Diese MR-GR-Balance ist genetisch vorprogrammiert, kann jedoch durch frühe Erfahrung in der Postnatalperiode [Ladd u. a., 2000] und durch Erfahrung im späteren Leben verändert werden [López u. a., 1998]. Eine einmalige traumatische Erfahrung beispielsweise kann zu persistierenden Veränderungen im LHPA-System führen. Israel Liberzon und Mitarbeiter vom Mental Health Research Institute in Ann Arbor konnten aufzeigen, daß eine verstärkte negative Cortisol-Feedback-Wirkung, wie man sie bei der „posttraumatic stress disorder“ (PTSD) beobachtet, durch die Anwendung eines so genannten „single prolonged stress“-Paradigmas induziert werden kann [Liberzon u. a., 1999]. Die Arbeitsgruppe verwendete im Tierexperiment verschiedene Stressoren während einer einzigen verlängerten Sitzung, ließ danach ein streßfreies Intervall vergehen und untersuchte eine Woche später postmortem die MR-GR-Balance. Eine Woche nach der Stressor-Exposition zeigte sich eine Reduktion des MR-GR-Verhältnisses im Hippocampus. Diese Veränderungen persistierten auch 14 Tage nach der Stressor-Exposition. Es ist bemerkenswert, daß eine einmalige streßreiche Episode zu lang anhaltenden, wenn nicht dauerhaften Veränderungen in der MR-GR-Balance führen kann.

2.9. Pathologische Glukoseregulation

Welche Erkrankungen entstehen, wenn der Setpoint des LHPA-Systems verstellt ist und sich infolgedessen die Glukose-Allokation zum Gehirn ändert? Vor dem Hintergrund dieser Fragestellung diskutieren wir die Entstehung von Anorexia nervosa, Adipositas und Typ 2 Diabetes.

Anorexia nervosa

Die Anorexia nervosa, häufig auch als Mager-sucht bezeichnet, ist ein Krankheitsbild, die sich durch niedriges Körpergewicht und dessen strikter Kontrolle sowie der Angst vor Gewichtszunahme äußert. Hierbei wird Anorexia nervosa unter anderem durch langanhaltende psychisch-soziale Belastungen (Stressoren) hervorgerufen. Eine solche chronische Exposition mit verschiedenartigen psychischen Stressoren führt zu einer Belastung des LHPA-Systems [Duclos u. a., 1999; Putignano u. a., 2001]. Selbst eine milde dauerhafte Stimulation des LHPA-Systems hat Auswirkungen auf die Glukose-Allokation: Die Allokation von Glukose zum Gehirn wird gesteigert und die zur Körperperipherie vermindert. Das aktivierte Allokationszentrum (VMH) steht hierarchisch höher als das Appetit-regulierende Zentrum (LH) und hemmt es (Feed-forward-Signalpfad). Zusätzlich unterliegen beide, VMH und LH, unabhängig voneinander der Hemmung durch das Gehirn-ATP (Feed-backward-Signalpfad). Da der VMH unter einem dauerhaften stimulatorischen Einfluß des Limbischen Systems steht, wird die Nahrungsaufnahme soweit gedrosselt, bis die Gehirn-ATP-Konzentrationen ausbalanciert sind (hoch- und niedrig-affine ATP-sensitive Kaliumkanäle in Balance). Damit steht für die Glukose-Allokation eine geringere Glukosemenge zur Verfügung. Infolgedessen wird die Glukoseaufnahme in Muskulatur und Fettgewebe reduziert. Die Körpermasse nimmt langfristig ab, die durch ein zentral vorgegebenes Verhältnis von Gehirn-Glukoseaufnahme und peripherer Glukoseaufnahme vorgegeben wird.

Das Modell der Gehirn-ATP-Regulation sagt voraus, daß es unter chronischer Stressor-Exposition nicht nur zur Belastung des LHPA-Systems sondern sogar zu einer limbischen Verstärkung des Signals „Energie auf Abfrage“ kommt. Eine chronische Dauerstimulation des LHPA-Systems führt typischerweise zu einem Hypercortisolismus. In Tierexperimenten konnte gezeigt werden, daß die Kortikosteron (Wirkung ähnlich dem menschlichen Cortisol) Applikation zu einer erhöhten CRH-mRNA Expression, vermehrtem angst-assoziiertem Verhalten und einer verstärkten Streß-Antwort der HPA-Achse führt [Shepard u. a., 2000; 2003]. Bei Hypercortisolismus verringert sich die Zahl der GR aufgrund der Autoregulation der Corticosteroid-Rezeptoren im Gehirn. Im Gegenzug erhöht sich die Zahl der MR. Ist der Hypercortisolismus nur mild, bleibt die Schlafarchitektur im wesentlichen erhalten. Im Tiefschlaf kommt es unter

dem verstärkten MR-Einfluß zur LTP. Wird das LHPA-System chronisch stimuliert, kann dieses dazu führen, daß sich der Setpoint des Systems erhöht.

Geht man von einer Setpoint-Erhöhung des LHPA-Systems bei chronischer psychischer Streßexposition aus, so ist zu verstehen, daß die Glukose-Allokation zum Gehirn gesteigert und die Allokation zur Körperperipherie vermindert ist. Damit würde die Stärke des Signals „Energie auf Abfrage“ die niedrige Körpermasse festlegen. Ist das Signal „Energie auf Abfrage“ des Gehirns sehr groß oder wird es im Limbischen System verstärkt, so resultiert ein für das Überleben kritischer Verlust an Körpermasse. Bei anhaltender Nahrungskarenz kommt es in der Leber zur Ketonbildung. Diese Ketonkörper können vom Gehirn anstelle von Glukose metabolisiert werden. Stellt sich bei progressiver Anorexia nervosa eine Ketonbildung ein, so kommt es an diesem späten Punkt der Krankheitsentwicklung zu einer Keton-vermittelten Hemmung des sympatho-adrenalen Systems im Hypothalamus [Veneman u. a., 1994]. Demzufolge vermindert sich die Glukose-Allokation zum Gehirn. Bislang konnte in den Untersuchungen kein Effekt von Ketonen auf das Hungergefühl nachgewiesen werden [Davis u. a., 1981; Sun u. a., 1997]. Ketone ermöglichen daher, daß wenigstens ein Teil der verfügbaren Glukosemenge der Muskulatur und dem Fettgewebe zugeteilt wird. Deshalb übernehmen Ketone bei progressivem Verlauf der Anorexia nervosa eine wichtige Funktion in der Energieversorgung des Gehirns und ermöglichen damit die Erhaltung und Stabilisierung der Körpermasse.

Die Anorexia nervosa beruht aus dieser neuen Sichtweise auf einer „erlernten“ Setpoint-Erhöhung des LHPA-Systems mit einer inadäquaten Glukose-Allokation zu Muskulatur und Fettgewebe. Infolge der chronischen Belastung konkurriert das Gehirn übermäßig mit der Körperperipherie um Energie-ressourcen.

Adipositas

Kurzfristige Belastung mit einem traumatisierenden Stressor kann eine Setpoint-Erniedrigung des LHPA-Systems hervorrufen [Gold und Chrousos, 2002; Grossman u. a., 2003]. Eine derartige Setpoint-Verstellung hat ihrerseits erhebliche metabolische Konsequenzen. So zeigen Patienten mit atypischer Depression ein ausgesprochenes Vermeidungsverhalten, sind lethargisch, müde, hyperphagisch und hypersomnolent (exzessive Tagesmüdigkeit mit Einschlafneigung). Im Ge-

gensatz zu den endokrinen Veränderungen bei typischer Depression zeigen die Patienten mit atypischer Depression ein wenig aktives LHPA-System, charakterisiert durch CRH-Mangel und Hypocortisolismus [Gold und Chrousos, 2002]. Die Befunde bei atypischer Depression sind vereinbar mit einem verminderten MR/GR-Verhältnis und können damit formal einer Setpoint-Erniedrigung des LHPA-Systems entsprechen.

Geht man von einer Setpoint-Erniedrigung des LHPA-Systems nach einem einmaligen traumatisierenden Erlebnis aus, so ist zu verstehen, daß bei derartig traumatisierten Menschen die Glukose-Allokation zum Gehirn inadäquat ist. Im Gegensatz zur Situation der fortgeschrittenen Hypoglykämie, bei welcher nur wenige Minuten für die Nahrungsaufnahme zur Verfügung stehen, haben die Patienten bei einer Setpoint-Verstellung nach Traumatisierung in der Regel Zeit genug, die Versorgung des Gehirns über eine vermehrte Nahrungsaufnahme zu gewährleisten. Die Kombination von vermehrter Glukose-Allokation zu Muskulatur und Fettgewebe resultiert langfristig in einer deutlichen Zunahme der peripheren Körpermasse. Tatsächlich zeigte sich in der kanadischen Zwilling-Studie, daß niedriges Plasma-Cortisol ein Prädiktor für eine besondere Zunahme der Körpermasse ist [Pritchard u. a., 1998].

Eine Erniedrigung des Setpoints des LHPA-Systems kann auf ein weites Spektrum von Bedingungen und Störungen zurückzuführen sein, die eine Unterbrechung oder Veränderung des Glutamat Signals und des MR-GR-Gleichgewichts bewirken. Diese Bedingungen können extreme Stresssituationen (Neuroglukopenie, Traumatisierung etc.), Hunger, körperliche Anstrengung oder Infektionskrankheiten sein. Auch das Endokrinum störende Chemikalien [McLachlan, 2001], zum Beispiel Substanzen in der Umwelt, die das endokrine System ändern, könnten das limbische MR-GR-Gleichgewicht beseitigen und somit das Körpergewicht beeinflussen. Störungen des LHPA-Systems können ebenso auf hypothalamischer Ebene lokalisiert sein. Adipositas wird auch durch eine Abschwächung der stimulierenden Einflüsse aus der Peripherie (zum Beispiel Leptin aus dem Fettgewebe) in den hypothalamischen Nuclei hervorgerufen [Igel u. a., 1997].

Mit wachsender Körpermasse M wird das Gehirn-ATP-Regelsystem sekundär belastet. Eine größere periphere Fettgewebsmasse ist in der Lage, entsprechend mehr Glukose aufzunehmen und stellt damit

für das Gehirn einen größeren Konkurrenten um Energieressourcen dar. Der Organismus kann auf diese metabolische Belastung mit einer Steigerung der Nahrungsaufnahme oder mit einer Steigerung der Allokation reagieren. Die Feedback-Wirkung von Leptin vermittelt eine Aktivierung der Glukose-Allokation zum Gehirn. Der Organismus reagiert somit auf die Körpermassenzunahme, indem er sekundär das LHPA-System vermehrt belastet.

Zusammenfassend vollzieht sich die Entwicklung einer Adipositas in zwei Schritten: 1. Initiale Setpoint-Erniedrigung und 2. kompensierende Feedback-Antwort des LHPA-Systems. Anders ausgedrückt konkurriert das Gehirn in einer ersten Phase zu wenig mit der Körperperipherie um Energieressourcen. In einer zweiten Phase sieht es sich einem gewachsenen Konkurrenten gegenüber, so daß es letztendlich doch wieder mehr mit der Körperperipherie um Energie konkurrieren muß.

Typ 2 Diabetes

Die Koinzidenz aus traumatischen Ereignissen (physische und psychische Traumata) und Cortisol-Exzeß können zu schwergradigen physischen Erkrankungen und einem verminderten Tonus des LHPA-Systems führen. Wie der Organismus auf diese metabolische Belastung reagiert, hängt maßgeblich vom genetischen Hintergrund ab [Bouchard u. a., 1990]. Eine Folge kann der Typ 2 Diabetes sein, der dadurch gekennzeichnet ist, daß permanent eine hohe Glukose-Konzentration im Blut herrscht.

Entwickelt sich bei Menschen mit einem bestimmten genetischen Hintergrund eine Adipositas, der eine Leptin-Verstärkung ermöglicht (d. h. daß die Feedback-Wirkungen des Leptin aus dem peripheren Gewebe verstärkt ist), so ist zu erwarten, daß diese Menschen auf die Adipositas in besonderer Weise reagieren. Einige Gruppen mit genetischen Besonderheiten (Ureinwohner der Insel Naoero, Pima-Indianer) können z. B. ungewöhnlich lange Hungerperioden überleben. Wir stellen die Vermutung auf, daß diese Adaptation aufgrund eines Leptin-Verstärkermechanismus' ermöglicht wird.

Wie verändert sich die Körpermasse bei einer verstärkten Glukose-Allokation zum Gehirn? Eine vermehrte Glukose-Allokation zum Gehirn geht mit einer vermehrten sympatho-adrenal vermittelten Laktat-Bildung im Muskel einher [Waldhäusl u. a., 1987; Goldstein u. a., 1995; Connolly u. a., 1996]. Zusätzliche Glukose und zusätzliches Laktat für

das Gehirn ermöglichen es, die Nahrungsaufnahme zu reduzieren und dabei dennoch die Energieversorgung des Gehirns zu gewährleisten. Eine Verminderung von Appetit und Nahrungsaufnahme führt dazu, daß weniger Energie in Muskulatur und Fettgewebe gelangt. Eine gehemmte Glukoseaufnahme in periphere Gewebe führt dazu, daß die Blutglukose-Konzentrationen ansteigen. Übersteigen die Blutglukose-Konzentrationen die Nierenschwelle, kommt es zur Glukosurie. Damit werden relevante Glukosemengen ausgeschieden. Ein derartiger Glukoseverlust stellt eine zusätzliche Belastung des Regelsystems dar. Somit geht eine verstärkte Allokation zum Gehirn sowohl mit Appetithemmung als auch mit Glukosurie einher, welche beide zu einer negativen Energiebilanz führen. Tatsächlich zeigt eine populationsbasierte Studie aus Arizona, daß nach der Diagnosestellung eines Typ 2 Diabetes bei den Patienten, die nicht mit Insulin behandelt worden sind, eine langandauernde Gewichtsabnahme zu beobachten ist [Looker u. a., 2001].

Zusammenfassend kann ein Typ 2 Diabetes in zwei Schritten entstehen: 1. Initiale Setpoint-Erniedrigung und 2. verstärkte Feedback-vermittelte Regelantwort des LHPA-Systems. Das Gehirn konkurriert in einer ersten Phase zu wenig mit der Körperperipherie, es entsteht eine Adipositas. Bei bestimmter genetischer Prädisposition reagiert das Gehirn in einer zweiten Phase besonders stark auf eine Zunahme der Körpermasse und limitiert so das weitere Anwachsen seines peripheren Konkurrenten. Interessanterweise ergibt sich eine gewisse Analogie zwischen der Entwicklung der Anorexia nervosa und der eines Typ 2 Diabetes. Bei der Anorexia nervosa entlasten Ketonkörper das Regelsystem (zusätzliche Energieträger). Die Ketonkörper verhindern, daß die Körpermasse eine kritische Größe unterschreitet. Bei der Entwicklung eines Diabetes mellitus verliert der Organismus Energie durch Glukosurie (Wegfall von Energieträgern). Das „Hindurchgehen“ (griech. διαβαίνειν „diabainein“) von Energie verhindert, daß die Körpermasse eine kritische Größe überschreitet. Aus dieser Sichtweise sichert ein Typ 2 Diabetes das Primat des Gehirns in seiner Konkurrenz um Energieressourcen.

2.10. Validität der Selfish Brain Theorie

Es gibt vier basale Grundsätze der Selfish Brain Theorie:

1. Das Gehirn setzt die höchste Priorität auf die Anpassung der eigenen ATP-Konzentration. Hoch- und niedrig affine ATP-sensitive Kaliumkanäle regulieren die Gehirn-Selbst-Allokation der Glukose.
2. Die ATP-Regulation des Gehirns ist ein lernfähiger Regelprozeß. Die Selbst-Allokation steht unter kurz- und langfristiger Feedback-Kontrolle durch Cortisol und seiner hoch und niedrig affinen Rezeptoren.
3. Das Gehirn nutzt die Plastizität des limbischen Systems um die Selbst-Allokation langfristig zu stabilisieren. Nach der Erfahrung von Streß könnte eine erneut erlangte Konsolidierung und Stabilisierung des Selbst-Allokations-Prozesses dem Gehirn ermöglichen, seine Energienachfrage-Strategie zu überprüfen.
4. Änderungen der Glukose-Allokation kann durch eine Änderung der Nahrungsaufnahme oder durch die Nutzung alternativer Substrate wie Ketone oder Laktate kompensiert werden.

Alternative Strategien des Gehirns, seine eigenen Energieansprüche abzusichern, können zu Erkrankungen wie Adipositas oder Typ 2 Diabetes führen.

Diese vier Grundsätze fassen die Grundzüge der neuen Theorie zusammen: Die Ablehnung einer dieser Grundsätze sollte zu einer grundsätzlichen Infragestellung der Validität der Theorie führen. Basierend auf diesen Grundsätzen haben wir verschiedene Komponenten dargestellt und versucht, diese jeweils mit molekularen Mechanismen zu erklären. Die Theorie selbst ist nicht an einen einzelnen Mechanismus gebunden, um diese sekundären Aspekte zu erklären. Wir können aber nicht ausschließen, daß ein anderer Mechanismus von größerer Bedeutung ist. In diesem Falle wäre die Theorie nicht gefährdet.

Eine Vielzahl von Beobachtungen physiologischer und pathophysiologischer Situationen bei Belastungen der Energieversorgung des menschlichen Organismus (z. B. die Adaptationsvorgänge bei Hypoglykämie oder die Epidemie von Übergewicht) können das lipostatische und das glukostatische Modell nicht befriedigend erklären. Bisherige Lösungsversuche dieses Dilemmas schlagen eine Erhöhung der Komplexität der angenommenen Regelkreise [Berthoud, 2002] oder die Annahme unkomplexierter Faktoren in der Regulation vor

[de Castro und Plunkett, 2002].

Im Gegensatz zu traditionellen Modellen verändert das von uns vorgeschlagene Paradigma grundsätzlich die Hierarchie der regulierten Größen und stellt den Energiebedarf des Gehirns an die oberste Position. Die Größe der Fettmasse oder Muskelmasse wird damit zu einem Regulationsziel zweiter Ordnung. Gemäß dieses Konzeptes handelt es sich bei Adipositas und Typ 2 Diabetes um Erkrankungen des Gehirns mit Defekten der neuroendokrinen Funktionen. Anstrengungen zur Prävention oder Behandlung der Adipositas können nur dann erfolgreich sein, wenn diese spezifischen Aspekte berücksichtigt werden.

2.11. Prinzip der Homöostase

Unser Organismus hat ständig auf verschiedenste Einflüsse in adäquater Weise zu reagieren. Hierbei ist einerseits Plastizität gefordert, also eine Anpassungsfähigkeit und Lernfähigkeit. Andererseits muß der Organismus Stabilitäten besitzen, um z.B. bei Störungen wieder in ein vorgegebenes Gleichgewicht zurückkehren zu können. In biologischen Systemen werden solche stabilen Zustände auch *Homöostase* genannt, wurden von Walter Cannon schon 1932 beschrieben [Cannon, 1932] und spielen im Organismus eine entscheidende Rolle.

Es stellt sich die Frage, auf welche Weise der Organismus diese Gleichgewichte erzeugt. Man kann annehmen, daß sich durch evolutionäre Prozesse in physiologischen Systemen ein einfacher aber hoch effizienter Mechanismus durchgesetzt haben muß. Wir möchten hier das allgemeine *Prinzip der Homöostase* als jenen Mechanismus vorschlagen, welches homöostatische Zustände physiologischer Systeme erzeugt.

So helfen verschiedenste Hormone, Neuropeptide, Neurotransmitter und Wachstumsfaktoren dem Organismus, immer wieder in einen Gleichgewichtszustand zurückzufinden. Diese Moleküle (z.B. Glucocorticoide, Neurotrophine) binden als Liganden an ihre Rezeptoren und übermitteln so ihre stabilisierenden Signale. Die meisten dieser Liganden – wenn nicht alle – binden dabei an mindestens zwei unterschiedliche Rezeptortypen: Der erste Rezeptortyp bindet den Liganden, selbst wenn dessen Konzentrationen sehr niedrig sind; der zweite Typ hingegen erst dann, wenn die Liganden-Konzentrationen hoch sind (siehe Ab-

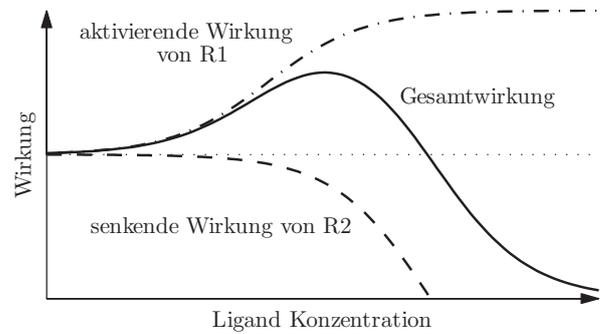


Abbildung 2.9.: Es findet bei niedriger Ligandkonzentration eine Stimulation und bei hoher Konzentration eine Inhibition statt. Bei niedrigen Konzentrationen dominiert die Wirkung von R1 bei hoher Konzentration von R2.

bildung 2.9). Hier formulieren wir das allgemeine *Prinzip der Homöostase*, das beschreibt, wie ein bestimmter Ligand seine eigene Stoffkonzentration in einem Gleichgewichtszustand halten kann.

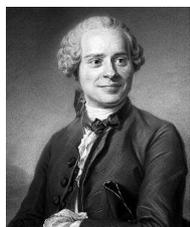
1. Ein Ligand bindet bei niedrigen Konzentrationen an den ersten Rezeptortyp R1, nur bei hohen Konzentrationen an seinen zweiten Typ R2.
2. R1 und R2 wirken gegensätzlich.
3. Der Ligand erhöht seine eigene Konzentration via R1 – während er diese via R2 senkt.

Gemäß diesen Regeln befindet sich der Ligand genau dann in einem stabilen Konzentrations-Gleichgewicht, wenn der stimulatorische Rezeptor genauso stark wirkt wie der inhibitorische Rezeptor.

Wir werden uns in den nächsten Kapiteln damit beschäftigen, die allgemeinen Balanceregeln durch Modellbildung für konkrete Fälle speziell an Hand des HPA Systems zu bestätigen. Dazu wird es nötig sein, verschiedene Elemente der Modellierung genauer zu betrachten und die mathematischen Grundlagen für die Analyse bereitzustellen.

3. Numerik gewöhnlicher Differentialgleichungen

3.1. Historischer Überblick



„Die Mathematik ist eine Art Spielzeug, welches die Natur uns zuwarf zum Troste und zur Unterhaltung in der Finsternis.“

Jean-Baptiste le Rond d'Alembert
(1717–1783)

Die Mathematik hat sich zu viel mehr entwickelt, als es der Ausspruch von Jean-Baptiste le Rond d'Alembert vermuten läßt. Mathematik spendet nicht nur Trost und trägt zur Unterhaltung bei, vielmehr formt dieses Spielzeug ein Abbild der Natur und gibt uns die Möglichkeit, das Wesen der Natur selbst zu „analysieren“. Die Mathematik per se stellt mit dem Gebiet der Differentialgleichungen ein Abbild der Natur bereit. Alle Naturwissenschaften bedienen sich heutzutage der Methoden und Beschreibungsweisen der Differentialgleichungen. Die „natürliche“ Art macht diese so flexibel einsetzbar, obwohl die Komplexität dieses Gebietes der Mathematik nicht zu leugnen ist.

Ungeachtet dieser Art ist es umso erstaunlicher, daß sich die Theorie der Differentialgleichungen eher aus geometrischen Überlegungen vor ungefähr dreihundert Jahren entwickelt hat. Die Anfänge sind auf G. W. Leibniz (1646–1716) und I. Newton (1643–1727) zurückzuführen und entwickelten sich nahezu zeitgleich mit den Grundlagen der Differential- und Integralrechnung. Erst mit der Herausbildung des Funktionsbegriffs, der zuerst von J. Bernoulli (1667–1748) und später von seinem Schüler L. Euler (1707–1783) maßgeblich geprägt wurde, war es möglich, Differentialgleichungen im heutigen Sinne genauer zu untersuchen. So benutzte J. Bernoulli (1655–1705) die Differentialgleichungen zur Bestimmung der Planetenbahnen, und L. Euler erkannte als erster die Bedeutung der Exponential- sowie den Zusammenhang zu Logarithmus- und Trigonometrischen Funktionen für diese Theorie. Diese Entwicklung führte zur Trennung der Bereiche Analysis und Geometrie. J. L. Lagrange (1736–1813) erwarb sich große Verdienste in der gründlichen Analyse der Differentialgleichungen. Die Einführung komplexwertiger

Funktionen durch C. F. Gauß (1777–1855) trug weiter zur Entfaltung dieser Disziplin bei. Begriffe wie Konvergenz, Stetigkeit, Differenzierbarkeit und Konvergenz von Funktionenfolgen wurden von A. L. Cauchy (1789–1857) und K. Weierstraß (1815–1897) präzisiert und führten zu einer Blütezeit der gewöhnlichen Differentialgleichungen im 19. Jahrhundert. Der Fortschritt in den Natur- und Technikwissenschaften befruchtete diese Entwicklung zusätzlich durch neue Anwendungsgebiete. Durch Impulse aus der Variationsrechnung setzte im 20. Jahrhundert eine Weiterentwicklung auf dem Gebiet der Randwertaufgaben und der partiellen Differentialgleichung zum Beispiel durch D. Hilbert (1862–1943) und seinem Schüler R. Courant (1888–1972) ein. Zu erwähnen sind noch F. Bashforth (1819–1912) und C. Runge (1857–1927), die erste effiziente numerische Lösungsverfahren entwickelten. Die Forschung auf dem Gebiet der Differentialgleichungen ist heute sehr vielfältig. Die Numerik hat durch den technologischen Fortschritt einen klaren Schwerpunkt gewonnen. Aber auch die Analyse dynamischer Systeme hinsichtlich ihres Stabilitäts- und Bifurkationsverhaltens, sowie die Untersuchung verzögerter und stochastischer Differentialgleichungen sind Gegenstände der Forschung.

Ziel dieses Kapitels ist es, numerische Differentialgleichungslöser zur Verfügung zu stellen, welche die Differentialgleichungen, die uns in Kapitel 4 und 5 begegnen werden, effizient lösen. Bezüglich verschiedener „Klassen“ von Differentialgleichungen weisen Differentialgleichungslöser eine unterschiedlich hohe Effizienz auf. Da die Differentialgleichung aus den Kapiteln 4 und 5 in diese unterschiedlichen Klassen fallen, werden wir im wesentlichen zwei Algorithmen vorstellen, die problemangepaßt die Differentialgleichung effizient numerisch lösen.

In Abschnitt 3.2 werden wir kurz über die Existenz und Eindeutigkeit einer analytischen Lösung einer Differentialgleichung berichten. In den folgenden Abschnitten werden wir uns nach einer kurzen Einleitung über Einschrittverfahren (Abschnitt 3.3) mit den expliziten und impliziten Runge-Kutta-Verfahren beschäftigen (Abschnitt 3.4). Kon-



G. W. Leibniz



I. Newton



J. Bernoulli



L. Euler



J. L. Lagrange



C. F. Gauß



A. Cauchy



R. Lipschitz



C. Runge



D. Hilbert

vergenzaussagen dieser Verfahren werden wir in Abschnitt 3.5 tätigen, bevor wir mit Hilfe einer Schrittweitensteuerung in Abschnitt 3.6 einen ersten Modellalgorithmus eines expliziten Runge-Kutta-Verfahrens vorstellen werden. Im darauffolgenden Abschnitt 3.7 werden wir die Klasse der „steifen Differentialgleichungen“ kennenlernen, bei denen explizite Runge-Kutta-Verfahren eine schlechte Effizienz aufweisen. Nachdem wir den Begriff der Stabilität eines numerischen Differentialgleichungslösers eingeführt haben (Abschnitt 3.8), werden wir in Abschnitt 3.9 einen Algorithmus eines impliziten Runge-Kutta-Verfahrens sowie einen modifizierten Algorithmus vorstellen, die ein effizientes Lösungsverhalten gegenüber steifen Differentialgleichungen zeigen.

3.2. Existenz und Eindeutigkeit

Bevor die Frage gestellt werden kann, auf welche Weise Differentialgleichungssysteme wie in Kapitel 4 und 5 gelöst werden können, stellen sich eine Reihe vorangehender Fragen, wie „Was ist ein Differentialgleichungssystem?“, „Existiert eine Lösung eines gegebenen Differentialgleichungssystems?“ „Ist die Lösung eindeutig?“ und „Was ist überhaupt eine Lösung eines Differentialgleichungssystems?“, usw. Klare Definitionen und Aussagen sind für die weitere Betrachtungen substantiell.

Allgemein kann man sagen, daß eine *Differentialgleichung* eine Gleichung ist, die eine unbekannte Funktion y in Zusammenhang mit deren Ableitungen bringt. Von einer *gewöhnlichen Differentialgleichung* sprechen wir, sofern die unbekannte Funktion y nur von einem eindimensionalen Argument t abhängig ist. Eine Differentialgleichung besitzt die *Ordnung* ℓ , falls in der Differentialgleichung eine Ableitung des höchsten Grades ℓ auftritt. Ist desweiteren die Gleichung nach dieser höchsten Ableitung aufgelöst, so heißt die Differentialgleichung *explizit*.

Da uns in dieser Arbeit nur eine spezielle Klasse von Differentialgleichungen begegnet – werden wir den Bedürfnissen angepaßt – die Differentialgleichungen dementsprechend vereinfacht einführen

können. Eine ausführliche Einführung von gewöhnlichen Differentialgleichungen ist zum Beispiel in [Werner und Arndt, 1986] nachzuschlagen.

Definition 3.2.1. Die Funktion $y : [a, b] \rightarrow \mathbb{R}^n$ mit $t \mapsto y(t)$ und $n \in \mathbb{N}$ sei auf dem Intervall $[a, b]$ differenzierbar und die Ableitung erfülle für $t \in [a, b]$ die Bedingung

$$\frac{dy(t)}{dt} = f(t, y(t)), \quad (3.1)$$

wobei $f : D \rightarrow \mathbb{R}^n$ eine stetige Funktion, auf der offenen Teilmenge $D \subset \mathbb{R} \times \mathbb{R}^n$ sei. Dann heißt die Gleichung (3.1) explizite gewöhnliche Differentialgleichung erster Ordnung.

Zur Notation und zur weiteren Charakterisierung wollen wir einige kurze Anmerkungen zur Definition 3.2.1 geben.

1. Die unabhängige Variable t ist in unseren Anwendungen stets als *Zeit* zu interpretieren.
2. Jede stetig differenzierbare Funktion y , die die Gleichung (3.1) auf D erfüllt, nennen wir *Lösung* der Differentialgleichung (3.1).
3. Gilt $n > 1$, so sprechen wir bei Gleichung (3.1) auch von einem *Differentialgleichungssystem*.
4. Für die Ableitung der Funktion y verwenden wir die Schreibweise $\frac{dy}{dt}$ gelegentlich aber auch $y'(t)$, wobei wir das Argument t der Funktion y zumeist auslassen werden.
5. Jedes System expliziter gewöhnlicher Differentialgleichungen beliebiger Ordnung läßt sich als System expliziter gewöhnlicher Differentialgleichungen erster Ordnung schreiben [siehe z. B. Werner und Arndt, 1986, Seite 10].
6. Eine gewöhnliche Differentialgleichung heißt *autonom*, wenn das sogenannte *Vektorfeld* f nicht explizit von dem Argument t abhängt, in Gleichung (3.1) also $f(t, y) = f(y)$ gilt.

Wir möchten in dieser Arbeit unter dem Begriff Differentialgleichung stets eine gewöhnliche Differentialgleichung verstehen. Im allgemeinen besitzt eine gewöhnliche Differentialgleichung unendlich viele

Lösungen. Um eindeutig bestimmte Lösungen zu garantieren, müssen wir weitere Bedingungen festlegen. Dieses führt uns zu folgender Definition.

Definition 3.2.2. Sei eine Differentialgleichung der Form (3.1) und zusätzlich eine Anfangsbedingung $(t_0, y_0) \in D$ mit $y(t_0) = y_0$ gegeben, so nennen wir dieses eine Anfangswertaufgabe oder ein Anfangswertproblem und schreiben hierfür kurz

$$\frac{dy}{dt} = f(t, y) \quad \text{mit} \quad y(t_0) = y_0. \quad (3.2)$$

Unter Einschränkungen an die Funktion f kann die Existenz und Eindeutigkeit der Lösung gezeigt werden.

Satz 3.2.3 (Existenz- und Eindeutigkeitssatz von Picard-Lindelöf). Erfüllt die Funktion f auf dem „Streifen“ $a \leq t \leq b$ eine globale Lipschitz-Bedingung bezüglich y , so besitzt die Anfangswertaufgabe (3.2) für jedes $y_0 \in \mathbb{R}^n$ eine Lösung, die eindeutig bestimmt ist.

Beweis. [Siehe Werner und Arndt, 1986, Seite 59ff]. \square

Zur Definition der Lipschitz-Bedingung [siehe Meyberg und Vachenauer, 2001, Seite 52]. Alle betrachteten Anfangswertaufgaben unserer folgenden Überlegungen erfüllen die Voraussetzungen des Satzes 3.2.3 auf den gegebenen Zeitintervallen und besitzen auf diesen somit eindeutige Lösungen.

Im allgemeinen sind Lösungen von Anfangswertaufgaben mit analytischen Lösungsmethoden nicht anzugeben, daher werden wir uns auf die numerische Approximation von Anfangswertaufgaben (die häufig nicht ganz zutreffend Differentialgleichungslöser genannt werden) konzentrieren. Nachzulesen sind elementare analytische Lösungsmethoden von Differentialgleichungen unter anderem in [Amann, 1983; Werner und Arndt, 1986].

3.3. Einschrittverfahren

Um die folgenden numerischen Methoden für eine Anfangswertaufgabe sinnvoll einsetzen zu können, verlangen wir, daß die Voraussetzungen des Existenz- und Eindeutigkeitssatzes von Picard-Lindelöf 3.2.3 erfüllt sind und somit die Anfangswertaufgabe eine eindeutige Lösung auf einem Intervall $I = [a, b]$ mit $t_0 \in I$ besitzt; von dem Vektorfeld f fordern wir zusätzlich eine hinreichend häufige Differenzierbarkeit. Die Anfangswertaufgabe (3.2) besitze im folgenden stets eine eindeutige Lösung. Für die Lösung von (3.2)

schreiben wir auch kurz $y(\cdot; t_0, y_0)$.

Für die Approximation $u : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}^n$ an die Lösung y des Anfangswertproblems werden Näherungen u_0, u_1, \dots, u_m mit $m \in \mathbb{N}$ auf einem Gitter $T_h := \{t_0, t_1, \dots, t_m\}$ mit den Stützstellen $a = t_0 < t_1 < \dots < t_m \leq b$ berechnet. Aus den Näherungen u_j mit $j = 0, \dots, m$ kann gegebenenfalls durch geeignete Interpolations- und Approximationsmethoden die Funktion u mit $u(t_j) \approx u_j$ gewonnen werden. Die Schrittweiten sind durch $h_j := t_{j+1} - t_j$ für $j = 0, \dots, m-1$ und der Schrittweitenvektor als $\tilde{h} := (h_0, h_1, \dots, h_{m-1})^\top$ definiert. Hinter den numerischen Betrachtungen einer Anfangswertaufgabe steht stets die Motivation, mit numerisch geringem Aufwand eine hohe „Approximationsgüte“ zu erzielen.

Die Idee hinter den Einschrittverfahren ist die sukzessive Kalkulation der Näherungswerte u_j , $j = 0, \dots, m$ an die Funktionswerte $y(t_j)$, $j = 0, \dots, m$ ausgehend von einem Startwert u_0 (typischerweise $u_0 := y_0$), wobei u_{j+1} aus der Näherung u_j gewonnen wird. Die Einschrittverfahren lassen sich durch die sogenannte *Verfahrensvorschrift*

$$u_{j+1} = u_j + h_j \cdot \Phi(t_j, u_j, h_j), \quad j = 0, \dots, m, \quad (3.1)$$

charakterisieren. Die Funktion Φ wird *Verfahrensfunktion* genannt. Einschrittverfahren charakterisieren sich durch die Verwendung unterschiedlicher Verfahrensfunktionen Φ .

Einschrittverfahren werden *explizit* genannt, wenn die Verfahrensfunktion $\Phi(t_j, u_j, h_j)$ in jedem Schritt j keine Abhängigkeit von u_{j+1} besitzt. Ist diese Abhängigkeit, die zum Lösen eines impliziten Gleichungssystem führt, gegeben, so spricht man von einem *impliziten* Einschrittverfahren.

Gehört f zur Klasse der p -fach stetig differenzierbaren Funktionen \mathcal{C}^p , so liegt die Idee der Taylorapproximation vom Grade p nahe. Mit der Definition des Differentials k -ter Ordnung von f im Punkte u [vergleiche hierzu Königsberger, 1993, Kap. 2.5] erhalten wir die Klasse der sogenannten Taylor-Verfahren p -ter Ordnung [siehe Demailly, 1994, Kap. 8.1].

$$u_{j+1} = u_j + h_j \cdot \sum_{k=1}^p \frac{1}{k!} h_j^{k-1} D_y^{k-1} f(t_j, u_j).$$

Obwohl Verfahren dieses Typs bei höherer Ordnung ein „gutes“ Approximationsverhalten vorweisen können (was eine „gute“ Approximation ist,

werden wir noch in Abschnitt 3.5 besprechen), werden Taylor-Verfahren in der Praxis nicht verwendet. Verfahren dieser Art verfügen über entscheidende Nachteile. Zum einen ist die Berechnung der Differentiale D_y^k rechen- und damit zeitaufwendig – man erhält schon bei kleinem p viele Vektormultiplikationen und additive Terme. Zum anderen wird a priori vorausgesetzt, daß die Funktion f hinreichend glatt ist; hierbei läuft man Gefahr, daß einige Ableitungen von f Unstetigkeiten aufweisen und die Näherung an die Lösung y einen großen Fehler aufweist.

3.4. Runge-Kutta-Verfahren

Ein Ansatz für Einschrittverfahren liegt darin, die Differentiation der Funktion f zu vermeiden. Ausgehend von einem t_j wird ein Näherungswert für die folgende Stützstelle t_{j+1} berechnet. Diese ergibt sich durch Linearkombination von Werten der Funktion f , die – wie im folgenden beschrieben – durch rekursives Einsetzen von f in sich selbst hervorgehen und somit Informationen höherer Ordnung beinhalten.

Definition 3.4.1 (Explizite Runge-Kutta-Verfahren). *Ein explizites s -stufiges Runge-Kutta-Verfahren ($s \in \mathbb{N}$) mit gegebenen u_0 hat die Gestalt*

$$\left. \begin{aligned} t_{j+1} &= t_j + h_j \\ u_{j+1} &= u_j + h_j \cdot \Phi(t_j, u_j, h_j) \end{aligned} \right\} j=0, 1, \dots, m-1,$$

wobei sich die Verfahrensfunktion

$$\Phi(t, u, h) := \sum_{k=1}^s b_k v_k(t, u, h) \quad (3.1)$$

als Linearkombination der Größen

$$\begin{aligned} v_1(t, u, h) &:= f(t, u) \\ v_2(t, u, h) &:= f(t + c_2 \cdot h, u + h \cdot a_{21} v_1(t, u, h)) \\ &\vdots \\ v_s(t, u, h) &:= f\left(t + c_s \cdot h, u + h \cdot \sum_{i=1}^{s-1} a_{si} v_i(t, u, h)\right) \end{aligned} \quad (3.2)$$

darstellen läßt. Hierbei sind die Parameter a_{ki} , b_k und c_k geeignet gewählte reelle Zahlen, die das Verfahren vollständig festlegen. Üblich ist die Darstellung der Parameter im sogenannten Butcher-Tableau

0					
c_2	a_{21}				
c_3	a_{31}	a_{32}			
\vdots	\vdots		\ddots		
c_s	a_{s1}	a_{s2}	\cdots	a_{ss-1}	
	b_1	b_2	\cdots	b_{s-1}	b_s

Häufig werden die Parameter a_{ki} , b_k und c_k der Verfahrensvorschrift kurz durch die Vektoren b , c und die Matrix A repräsentiert. Die Koeffizienten b_k , $k = 1, \dots, s$ kann man sich als Gewichte vorstellen, während die c_k z.B. die Wahl der Stützpunkte beeinflussen. Auf die geeignete Wahl der Koeffizienten a_{ki} , b_k und c_k werden wir in Satz 3.5.5 eingehen. Beispiele expliziter Runge-Kutta-Verfahren sind das *Eulersche Polygon-Verfahren* mit dem Butcher-Tableau

$$\begin{array}{c|c} 0 & \\ \hline & 1 \end{array},$$

das *verbesserte Euler-Verfahren*, das *Euler-Cauchy-Verfahren*, das *Verfahren von Heun*, die *3/8-Formel* oder das *klassische Runge-Kutta-Verfahren* [Werner und Arndt, 1986, Seite 134ff].

Definition 3.4.2 (Implizite Runge-Kutta-Verfahren). *Ein implizites s -stufiges Runge-Kutta-Verfahren ($s \in \mathbb{N}$) mit gegebenen u_0 hat die Gestalt*

$$\left. \begin{aligned} t_{j+1} &= t_j + h_j \\ u_{j+1} &= u_j + h_j \cdot \Phi(t_j, u_j, h_j) \end{aligned} \right\} j=0, 1, \dots, m-1,$$

wobei sich die Verfahrensfunktion

$$\Phi(t, u, h) := \sum_{k=1}^s b_k v_k(t, u, h)$$

als Linearkombination der Größen

$$\begin{aligned} v_1(t, u, h) &:= f\left(t + c_1 \cdot h, u + h \cdot \sum_{i=1}^s a_{1i} v_i(t, u, h)\right) \\ v_2(t, u, h) &:= f\left(t + c_2 \cdot h, u + h \cdot \sum_{i=1}^s a_{2i} v_i(t, u, h)\right) \\ &\vdots \\ v_s(t, u, h) &:= f\left(t + c_s \cdot h, u + h \cdot \sum_{i=1}^s a_{si} v_i(t, u, h)\right) \end{aligned} \quad (3.3)$$

darstellen läßt. Hierbei sind die Parameter a_{ki} , b_k und c_k geeignet gewählte reelle Zahlen, die das

Verfahren vollständig festlegen. Die Parameter lassen sich im Butcher-Tableau wiedergeben.

c_1	a_{11}	a_{12}	\cdots	a_{1s-1}	a_{1s}
c_2	a_{21}	a_{22}	\cdots	a_{2s-1}	a_{2s}
c_3	a_{31}	a_{32}	\cdots	a_{3s-1}	a_{3s}
\vdots	\vdots	\vdots	\ddots	\vdots	\vdots
c_s	a_{s1}	a_{s2}	\cdots	a_{ss-1}	a_{ss}
	b_1	b_2	\cdots	b_{s-1}	b_s

Beispiele für implizite Runge-Kutta-Verfahren sind das implizite Eulersche Polygon-Verfahren mit dem Butcher-Tableau

$$\begin{array}{c|c} 1 & 1 \\ \hline & 1 \end{array},$$

die implizite Mittelpunkt-Regel und verschiedenen stufige Kutzmann & Butcher Methoden.

Man beachte, daß bei impliziten Verfahren das nichtlineare Gleichungssystem (3.3) gelöst werden muß. Der Satz über implizite Funktionen sagt aus, daß unter gewissen Voraussetzungen eine eindeutige Lösung existiert; der Satz ist jedoch nicht konstruktiv [siehe z.B. Blatter, 1992, Seite 98ff]. Daher wird man dieses Gleichungssystem numerisch mit Hilfe von iterativen Methoden lösen. Dieses verursacht zusätzlichen Rechenaufwand und eröffnet die Frage, ob nicht z.B. explizite den impliziten Verfahren vorzuziehen sind. Auf diese Frage wird Abschnitt 3.7 eine Antwort geben.

Sollten Runge-Kutta-Verfahren – implizit oder explizit – höherer Ordnung einen Nutzen bringen, so müßte das Approximationsverhalten hier der entscheidende Vorteil sein. Dieses bringt uns zur Frage der Konvergenzordnung, der wir uns nun widmen wollen.

3.5. Konvergenzordnung

Was bedingt nun das Approximationsverhalten eines Einschrittverfahrens gegen die exakte Lösung? Zum einen wird ein lokaler Fehler, welcher in jedem einzelnen Schritt j des Verfahrens hervorgerufen wird, einen Einfluß besitzen. Um „Konvergenz“ zu erreichen, dürfen sich zum anderen diese lokalen Fehler während der rekursiven Vorschrift des Verfahrens nicht unkontrolliert „aufschaukeln“.

Definition 3.5.1. Es sei y Lösung der Anfangswertaufgabe (3.2). Ferner sei ein Einschrittverfahren

mit der Verfahrensvorschrift $u_{j+1} = u_j + h_j \cdot \Phi(t_j, u_j, h_j)$, $j = 0, \dots, m-1$ zu einem Gitter T_h mit $h_{\max}^m := \max\{h_0, \dots, h_{m-1}\}$ gegeben.

1. Der globale Fehler ist definiert als

$$\varepsilon(T_h) := \max_{j=0, \dots, m} \|u_j - y(t_j)\|.$$

2. Streben sowohl $(\varepsilon(T_h))$ als auch (h_{\max}^m) für $m \rightarrow \infty$ gegen 0, so heißt das Verfahren konvergent.

3. Das Verfahren besitzt die Konvergenzordnung $p > 0$ genau dann, wenn

$$\varepsilon(T_h) = \mathcal{O}((h_{\max}^m)^p)$$

gilt, wobei $f \in \mathcal{C}^p$ gelte und \mathcal{O} das Landau-Symbol ist [zum Landau-Symbol siehe Blatter, 1991, Seite 239].

Für das Verständnis des lokalen Einflusses geben wir die folgende Definition

Definition 3.5.2. Es sei y Lösung der Anfangswertaufgabe (3.2). Ferner sei ein Einschrittverfahren mit der Verfahrensvorschrift $u_{j+1} = u_j + h_j \cdot \Phi(t_j, u_j, h_j)$, $j = 0, \dots, m-1$ zu einem Gitter T_h mit $h_{\max}^m := \max\{h_0, \dots, h_{m-1}\}$ gegeben.

1. Sei $u_j = y(t_j)$ für ein $j \in \{0, \dots, m-1\}$, so bezeichnet

$$e_j := \|u_{j+1} - y(t_{j+1})\|$$

den lokalen Verfahrensfehler oder auch Konsistenzfehler in t_j .

2. Streben sowohl $(\sum_{j=0}^m e_j)$ und $(\|u_0 - y_0\|)$ als auch (h_{\max}^m) für $m \rightarrow \infty$ gegen 0, so heißt das Verfahren konsistent.

3. Sei $f \in \mathcal{C}^p$. Das Verfahren besitzt die Konsistenzordnung $p > 0$ genau dann, wenn

$$\|u_0 - y_0\| = \mathcal{O}((h_{\max}^m)^p) \quad \text{und}$$

$$\sum_{j=0}^m e_j = \mathcal{O}((h_{\max}^m)^p)$$

gilt.

Definition 3.5.3. Ein Verfahren wird verfahrensstabil genannt, wenn es eine Konstante $S \geq 0$ gibt, so daß für alle Folgen (u_j) , (\tilde{u}_j) , welche als

$$u_{j+1} = u_j + h_j \Phi(t_j, u_j, h_j)$$

$$\tilde{u}_{j+1} = \tilde{u}_j + h_j \Phi(t_j, \tilde{u}_j, h_j) + \varepsilon_j$$

Stufenzahl s	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	$s \geq 10$
maximale Ordnung p	1	2	3	4	4	5	6	6	7	7	8	$p \geq s - 3$

Tabelle 3.1.: Ein Vergleich zwischen der Stufenzahl s eines Runge-Kutta-Verfahrens und der maximal erreichbaren Konsistenzordnung p .

definiert sind, gilt

$$\max_{j=0, \dots, m} \|\tilde{u}_j - u_j\| \leq S \left(\|\tilde{u}_0 - u_0\| + \sum_{j=0}^m \|\varepsilon_j\| \right).$$

Demnach bedeutet die Verfahrensstabilität des rekursiven Verfahrens, daß sich der Gesamtfehler bei kleinem Anfangsfehler $\|\tilde{u}_0 - u_0\|$ und Rundungsfehlern ε_j kontrollieren läßt. Wenn wir den lokalen Verfahrensfehler und die rekursiven Fehler kontrollieren können, legt das die Annahme nahe, daß wir eine Konvergenz des Verfahrens erreichen können. Wir erhalten folgenden Satz.

Satz 3.5.4. *Ist ein Einschrittverfahren sowohl verfahrensstabil als auch konsistent, so ist es konvergent. Besitzt das Verfahren darüberhinaus die Konsistenzordnung $p > 0$, so ist das Verfahren konvergent mit der Ordnung p .*

Beweis. Siehe [Demailly, 1994, Seite 223 und 239] und [Grüne, 2005, Seite 26]. \square

Satz 3.5.5. *Gegeben sei die Anfangswertaufgabe (3.2), so sind die expliziten Runge-Kutta-Verfahren verfahrensstabil. Die impliziten Runge-Kutta-Verfahren sind verfahrensstabil, wenn das Gleichungssystem (3.3) eine eindeutige Lösung besitzt. Dieses folgt aus der hinreichenden Bedingung*

$$h_{\max}^m L \max_{i=1, \dots, s} \sum_{k=1}^s |a_{ik}| < 1$$

an die maximale Schrittweite h_{\max}^m . Hierbei bezeichnet L die Lipschitz-Konstante des Vektorfeldes f bezüglich y .

Beweis. siehe [Werner und Arndt, 1986, Seite 139] und [Demailly, 1994, Seite 224]. \square

Satz 3.5.6. *Ein explizites Runge-Kutta-Verfahren ist konsistent zu einer Anfangswertaufgabe der Form (3.2) genau dann, wenn die Bedingung*

$$\sum_{k=1}^s b_k = 1$$

erfüllt ist, womit das Verfahren auch konvergent ist und mindestens die Konvergenzordnung $p = 1$ besitzt.

Beweis. siehe [Werner und Arndt, 1986, Seite 125f]. \square

Bei den expliziten Runge-Kutta-Verfahren überträgt sich nach diesem Satz 3.5.5 die Konsistenzordnung auf die Konvergenzordnung. Für ein s -stufiges explizites Runge-Kutta-Verfahren lassen sich durch geeignete Wahl der Koeffizienten a_{ki}, b_k, c_k höhere Konvergenzordnungen erzielen [siehe z. B. Grüne, 2005].

Um mit Hilfe eines expliziten Runge-Kutta-Verfahrens eine Konvergenzordnung $p > 4$ zu erreichen, sind mehr und mehr nichtlineare Gleichungen einzuhalten. Um eine Konvergenzordnung von $p = 10$ zu erhalten, müssen schon 1205, bei $p = 20$ immerhin 20247374 Bedingungen erfüllt sein [Grüne, 2005, Seite 30]. Da der Rechenaufwand mit der Stufe s des Verfahrens steigt, ist es wünschenswert, eine hohe Konsistenzordnung p mit möglichst kleiner Stufe s zu erzielen. Hierzu gibt Tabelle 3.1 Aufschluß.

Die Analyse impliziter Runge-Kutta-Verfahren ist im Vergleich zu den expliziten Verfahren komplizierter, beruht aber auf denselben Ideen, wobei zusätzlich der Satz über implizite Funktionen eine Rolle spielt. Ebenso wie bei den expliziten Verfahren ist es wünschenswert, eine hohe Konsistenzordnung p bei niedriger Stufenzahl s zu erreichen. Man kann zeigen, daß bei s -stufigen impliziten Runge-Kutta-Verfahren eine maximale Konsistenzordnung von $p \leq 2s$ erreicht werden kann. Bei den impliziten Verfahren ist es wesentlich einfacher, Verfahren zu entwickeln, welche die maximale Konsistenzordnung $p = 2s$ erzielen. Es ist zu beachten, daß mit Hilfe von iterativen numerischen Methoden das nichtlineare Gleichungssystem (3.3) zu lösen ist. Die iterative Methode muß ebenfalls sicherstellen, daß die Konsistenzordnung eingehalten wird.

3.6. Schrittweitensteuerung

Äquidistante Stützstellen t_j mit einer konstanten Schrittweite $h_j := h$, für $j = 0, \dots, m$ präsentieren sich als erste naheliegende Idee der Schrittweitenwahl. Jedoch bietet eine solche starre Vorgabe dem numerischen Verfahren keine Möglichkeit,

sich spezifische Eigenschaften der vorliegenden Anfangswertaufgabe zunutze zu machen. Die Wahl der Schrittweiten h_j sollte durch zwei anti-polare Zielvorstellungen gekennzeichnet sein: einerseits eine gute Näherung des Verfahrens an die exakte Lösung y der Anfangswertaufgabe, z. B. durch eine vorgegebene Fehlerschranke η , und andererseits einen schnellen numerischen Löser zur Verfügung zu stellen. Auf Rundungsfehler möchten wir hier nicht eingehen [siehe z. B. Werner und Arndt, 1986, Kapitel 4 §2]. Wir gehen wieder davon aus, daß das Vektorfeld f hinreichend oft differenzierbar sei. Das numerische Verfahren soll in jedem Schritt j die aus den Schritten $0, \dots, j$ gewonnenen Informationen adaptiv verwenden, um einen Schrittweitevorschlag für den nächsten Schritt $j + 1$ zu machen. In jedem Schritt gilt die Ungleichung

$$\|u_{j+1} - y(t_{j+1}; t_0, y_0)\| \leq \|u_{j+1} - y(t_{j+1}; t_j, u_j)\| + \|y(t_{j+1}; t_j, u_j) - y(t_{j+1}; t_0, y_0)\|, \quad (3.1)$$

wobei $y(t_{j+1}; t_j, u_j)$ wie auf Seite 27 die exakte Lösung y der Differentialgleichung zum Zeitpunkt t_{j+1} mit der Anfangsbedingung $y(t_j) = u_j$ bezeichnet. In der Ungleichung (3.1) ist der zweite Term der rechten Seite als Fehlereinfluß der Schritte $0, \dots, j - 1$ zu interpretieren. Da die Schritte $u_i, i = 0, \dots, j - 1$ unangetastet bleiben sollen, ist eine Schrittweitensteuerung mit Hilfe einer Fehlerschätzung nur durch den ersten Term der rechten Seite aus Ungleichung (3.1) durchzuführen. Wir fordern für eine vorgegebene Fehlertoleranz $\eta > 0$

$$\|u_{j+1} - y(t_{j+1}; t_j, u_j)\| \leq \eta. \quad (3.2)$$

Es sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, daß durch eine vorgegebene Fehlerschranke η nicht der globale Fehler kontrolliert werden kann. Eine Kontrolle des globalen Fehlers ist zu aufwendig und wird in effizienten Verfahren nicht verwendet. Da die exakte Lösung $y(t_{j+1}; t_j, u_j)$ nicht bekannt ist, verwenden wir einen *Fehlerschätzer*, um den Ausdruck $\|u_{j+1} - y(t_{j+1}; t_j, u_j)\|$ abzuschätzen. Ein Fehlerschätzer ist wie folgt definiert.

Definition 3.6.1. Eine numerisch berechenbare Größe $\bar{\varepsilon}$ heißt Fehlerschätzer für den tatsächlichen Fehler ε eines numerischen Verfahrens, falls von $\bar{\varepsilon}$ und ε unabhängige Konstanten $\kappa_1, \kappa_2 > 0$ existieren, so daß die Abschätzung

$$\kappa_1 \varepsilon \leq \bar{\varepsilon} \leq \kappa_2 \varepsilon$$

gilt.

Den Fehlerschätzer gewinnt man beispielsweise aus dem Vergleich zweier Einschrittverfahren mit unterschiedlicher Konsistenzordnung.

Satz 3.6.2. Seien zwei Einschrittverfahren mit den Verfahrensfunktionen Φ und $\hat{\Phi}$ und mit den maximalen Konsistenzordnungen p und \hat{p} mit $\hat{p} \geq p + 1$ gegeben. Dann ist

$$\bar{\varepsilon}_j := \left\| h_j \left(\Phi(t_j, u_j, h_j) - \hat{\Phi}(t_j, u_j, h_j) \right) \right\|$$

für hinreichend kleine Schrittweiten h_j ein Fehlerschätzer für

$$\|u_{j+1} - y(t_{j+1}; t_j, u_j)\|.$$

Beweis. Siehe [Grüne, 2005, Seite 46f]. \square

Man beachte, daß die Gültigkeit des Fehlerschätzers entscheidend von den Konsistenzordnungen der verwendeten Verfahren und der Schrittweite h_j abhängt. Mit der hinreichend häufigen Differenzierbarkeit von f und der Konvergenzabschätzung mit Hilfe einer Taylorentwicklung ergibt sich mit dem unbekanntem Taylorkoeffizient c_j

$$\|u_{j+1} - y(t_{j+1}; t_j, u_j)\| \approx c_j \cdot h_j^{p+1}.$$

Für kleine Schrittweiten und mit den Erkenntnissen aus Satz 3.6.2 gilt $\bar{\varepsilon}_j \approx \|u_{j+1} - y(t_{j+1}; t_j, u_j)\| \approx c_j \cdot h_j^{p+1}$. Definieren wir $\bar{c}_j := \frac{\bar{\varepsilon}_j}{h_j^{p+1}}$, so ist \bar{c}_j ein Schätzwert für die Konstante c_j . Zu der Fehlerschranke η existiert nun eine Schrittweite \bar{h}_j , die mit

$$\bar{h}_j := \left(\frac{\eta}{\bar{\varepsilon}_j} \right)^{\frac{1}{p+1}} \cdot h_j \approx (\eta \cdot c_j)^{\frac{1}{p+1}} \quad (3.3)$$

die gewünschte Fehlertoleranz η (approximativ) erfüllt. Hierbei ist \bar{h}_j also eine Schrittweitemtschätzung für den Verfahrensschritt $j + 1$, so daß (3.2) approximativ erfüllt ist. Ist die Bedingung $\bar{\varepsilon} \leq \eta_j$ nicht erfüllt, d. h. die Fehlerschranke wird im Schritt j (approximativ) nicht erreicht, so ist die Schrittweite h_j im Schritt j zu grob gewählt. Zu zwei gegebenen Einschrittverfahren mit den Verfahrensfunktionen Φ und $\hat{\Phi}$ und Konsistenzordnungen p und \hat{p} , wobei $\hat{p} \geq p + 1$, könnte ein Modellalgorithmus wie folgt aussehen.

Algorithmus 3.6.3.

Initialisierung:

Gegeben sei ein Vektorfeld f auf einem Zeitintervall $[t_0, b]$ mit der Anfangsbedingung (t_0, y_0) ; ein Schrittweitevorschlag h_0 und eine Fehlertoleranz η . Setze $u_0 = y_0$ und $j = 0$.

Wiederhole:

- (a) Gilt $t_j = b$, gehe direkt zur Ausgabe, gilt $t_j + h_j > b$, setze $h_j = b - t_j$.
- (b) Berechne die expliziten Verfahrensfunktionen $\Phi(t_j, u_j, h_j)$ und $\hat{\Phi}(t_j, u_j, h_j)$, den Fehlerschätzer $\bar{\varepsilon}_j$ und den Schrittweitevorschlag \bar{h}_j .
- (c) Gilt $\bar{\varepsilon}_j > \eta$, setze $h_j = \bar{h}_j$ und gehe zu (b).
- (d) Gilt $\bar{\varepsilon}_j \leq \eta$, setze $u_{j+1} = u_j + h_j \Phi(t_j, u_j, h_j)$ und $h_{j+1} = \bar{h}_j$ und setze $t_{j+1} = t_j + h_j$ und $j = j + 1$, und gehe zu (a).

Ausgabe:

Werte u_j und t_j , $j = 0, \dots, m$.

Bemerkung. Im Modellalgorithmus 3.6.3 bestimmt (a) das Abbruchkriterium des numerischen Differentialgleichungslösers und in Punkt (b) werden die Verfahrensfunktionen des expliziten Runge-Kutta-Verfahrens berechnet, die den Kern des Algorithmus bilden. Im Verringerungsschritt (c) ist der Schätzfehler $\bar{\varepsilon}_j$ größer als die vorgegebene Fehlertoleranz η , und der Schritt wird abgelehnt. Der Iterationsschritt j wird mit der neuen Schrittweite \bar{h}_j , die notwendigerweise kleiner ist als h_j (vergleiche Gleichung (3.3)), wiederholt. Der Punkt (d) beschreibt die „Update“-Technik des Verfahrens. Der Modellalgorithmus 3.6.3 läßt sich in einigen Stellen präzisieren.

1. In den meisten implementierten Algorithmen wird für die Schrittweitensteuerung die numerisch am wenigsten aufwendige Maximumsnorm verwendet.
2. Zur Berechnung der Schrittweitemenschätzung \bar{h}_j wird ein Sicherheitsfaktor $0 < \delta < 1$ eingeführt, der eine Schätzungenauigkeit in Gleichung (3.3) abfangen soll

$$\bar{h}_j := \left(\delta \cdot \frac{\eta}{\bar{\varepsilon}_j} \right)^{\frac{1}{p+1}} \cdot h_j.$$

3. Üblicherweise wird nicht ein Toleranzwert η vorgegeben, sondern zwei Werte $\eta_{\text{abs}} > 0$ und $\eta_{\text{rel}} > 0$. Für diese absoluten und relativen Fehlerschranken η_{abs} und η_{rel} sollen die Bedingungen

$$\bar{\varepsilon}_j \leq \eta_{\text{abs}} \quad \text{und} \quad \frac{\bar{\varepsilon}_j}{\|u_j + h_j \Phi(t_j, u_j, h_j)\|} \leq \eta_{\text{rel}}$$

eingehalten werden. Als Fehlertoleranz wird z. B. vereinfacht die zusammengesetzte Bedingung

$$\frac{\bar{\varepsilon}_j}{\eta_{\text{abs}} + \|u_j + h_j \Phi(t_j, u_j, h_j)\| \cdot \eta_{\text{rel}}} \leq 1$$

verwendet.

4. Der Schrittweitevorschlag \bar{h}_j im Schritt (b) wird durch Schranken h_{max} nach oben und h_{min} unten beschränkt, um Rundungsfehlern vorzubeugen.
5. Gilt $\bar{h}_j \approx h_j$ im Schritt (d), so setzt man in sogenannten Fehlberg-Verfahren $h_{j+1} = h_j$, um Zwischenergebnisse des Schrittes j effizient im Schritt $j + 1$ ausnutzen zu können [Hairer u. a., 1993, Seite 176ff].
6. Im Schritt (d) wird das Verfahren höherer Ordnung zur Aufdatierung verwendet $u_{j+1} = u_j + h_j \hat{\Phi}(t_j, u_j, h_j)$ und nicht das Verfahren niedriger Ordnung. Dieses liegt darin begründet, daß die Fehlerabschätzungen zuvor per se ungenau sind.

Schritt (c) heißt immer eine Verringerung der Schrittweite, während das „Updaten“ niemals eine Verringerung der Schrittweite bedeuten kann (vergleiche Abbildung 3.1).

Die Schrittweitensteuerung erlaubt es, in Bereichen, in denen mit einem kleinen Fehler zu rechnen ist, die Schrittweiten h_j zu vergrößern und in Bereichen mit starker Fehleranfälligkeit die Schrittweiten flexibel zu verringern. Die durch die Schrittweitenadaptation gewonnene Effizienzsteigerung ist mit dem Auswerten zweier Einschnittverfahren pro Iterationsschritt zu bezahlen. Diesen Aufwand so gering wie möglich zu halten, ist Ziel der *eingebetteten Runge-Kutta-Verfahren*. Die Grundidee besteht darin, die zweifachen Auswertungen der Verfahrensfunktionen Φ und $\hat{\Phi}$ zu vermeiden. Das bedeutet, daß die Koeffizienten a_{ki} , \hat{a}_{ki} und c_k , \hat{c}_k beider Verfahrensfunktionen Φ und $\hat{\Phi}$ aus dem Butcher-Tableau identisch zu wählen sind. Der einzige Unterschied der Verfahren ergibt sich aus der Wahl der Gewichte b_k und \hat{b}_k . Solche Verfahren werden auch häufig mit $\text{RK}\hat{p}(p)$ abgekürzt und lassen sich in der Form

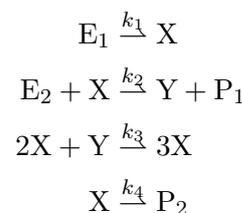
0					
c_2	a_{21}				
c_3	a_{31}	a_{32}			
\vdots	\vdots		\ddots		
c_s	a_{s1}	a_{s2}	\cdots	a_{ss-1}	
	b_1	b_2	\cdots	b_{s-1}	b_s
	\hat{b}_1	\hat{b}_2	\cdots	\hat{b}_{s-1}	\hat{b}_s

darstellen. Da sich die Konsistenzordnungen p und \hat{p} der beiden Verfahren unterscheiden, müssen $\hat{p} \geq p + 1$ und die obigen Bedingungen der Koeffizienten erfüllt sein. Hierzu ist es paradoxerweise notwendig, das Verfahren niedrigerer Ordnung mit einer höheren Stufenzahl als das Verfahren höherer Ordnung zu wählen [siehe Grüne, 2005, Seite 50f]. Eine weitere schon erwähnte Effizienzsteigerung geht auf Fehlberg (Ende der 1960er Jahre) zurück. Er forderte $f(t_j + h_j, \Phi(t_j, u_j, h_j)) = v_s(t_j, u_j, h_j)$, wobei $f(t_j + h_j, \Phi(t_j, u_j, h_j)) = v_1$ des nächsten Schrittes $j + 1$ entspricht. Diese Bedingung ist genau dann erfüllt, wenn $c_s = 1$, $b_s = 0$ und $a_{si} = b_i$ für $i = 1, \dots, s - 1$ und natürlich $h_{j+1} = h_j$ ist. Letztere Bedingung ist selten exakt erfüllt, weswegen Punkt 5 in voriger Bemerkung algorithmisch umgesetzt wird. Im Butcher-Tableau 3.2 ist ein 6-stufiges eingebettetes Runge-Kutta-Verfahren RK5(4) dargestellt.

Dieses Verfahren wurde in den 1980er Jahren von J.R. Dormand und P.J. Prince entwickelt und steht als MATLAB Implementation unter dem Namen `ode45` als ein Standard-Löser zur Verfügung [Shampine und Reichelt, 1997].

Beispiel 3.6.4. Das RK5(4)-Verfahren möchten wir anhand einer Reaktionsgleichung – aufgestellt von Lefever und Nicolis (1971) zur Beschreibung einer oszillierenden Belousov-Zhabotinsky Reaktion [siehe Shanks, 2001] und unter dem Namen *Brusselator* bekannt; ähnliche Reaktionsgleichungen werden uns in Kapitel 4 begegnen – veranschaulichen [vergleiche Hairer und Wanner, 1991, Seite 115f]. Eine MATLAB Implementierung liegt im Anhang unter dem Namen `erk45` (siehe Anhang Abschnitt A.1) vor. Unterliegen die sechs Substrate

E_1, E_2, P_1, P_2, X und Y den Reaktionsgleichung



so ergibt sich die für die entsprechenden Konzentrationen e_1, e_2, p_1, p_2, x und y das Differentialgleichungssystem

$$\begin{aligned} \frac{de_1}{dt} &= -k_1 \cdot e_1 \\ \frac{de_2}{dt} &= -k_2 \cdot e_2 \cdot x \\ \frac{dp_1}{dt} &= k_2 \cdot e_2 \cdot x \\ \frac{dp_2}{dt} &= k_4 \cdot x \\ \frac{dx}{dt} &= k_1 \cdot e_1 - k_2 \cdot e_2 \cdot x + k_3 \cdot x^2 \cdot y - k_4 \cdot x \\ \frac{dy}{dt} &= k_2 \cdot e_2 \cdot x - k_3 \cdot x^2 \cdot y. \end{aligned}$$

Die Substanzen P_1 und P_2 sind nur als Produkte und nicht als Edukte in dem Differentialgleichungssystem enthalten und können somit durch einfache Integration ermittelt werden. Desweiteren nehmen wir an, daß die beiden Edukte E_1 und E_2 konstant gehalten werden und die Konstanten $k_1 = k_2 = k_3 = k_4 = 1$ sind, so ergibt sich das reduzierte Differentialgleichungssystem

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= e_1 + x^2 \cdot y - (e_2 + 1) \cdot x \\ \frac{dy}{dt} &= e_2 \cdot x + x^2 \cdot y. \end{aligned} \quad (3.4)$$

Abbildung 3.1 zeigt die (approximative) Lösung des Differentialgleichungssystems (3.4) mit Hilfe des eingebetteten Runge-Kutta-Verfahrens RK4(5). Wie aus der Abbildung ersichtlich ist, passen sich die Schrittweiten h_j an. Eine äquidistante Schrittweitenwahl würde bei selber Fehlerkontrolle zu sehr kleinen Schrittweiten führen. In diesem Fall betrüge $h \approx 0.0394$, welches mehr als 254 Schritten auf $t \in [0, 10]$ entspräche.

Wir haben nun ein explizites Runge-Kutta-Verfahren zur Verfügung, um Anfangswertaufgaben der Form (3.2) numerisch zu lösen. Allgemein hat sich dieses explizite Runge-Kutta-Verfahren als sehr effizient erwiesen [siehe z. B. Shampine und Reichelt, 1997]. Warum dieses Verfahren jedoch nicht effizient auf alle Differentialgleichungstypen angewandt werden kann, zeigt der nächste Abschnitt 3.7.

0							
$\frac{1}{5}$	$\frac{1}{5}$						
$\frac{3}{10}$	$\frac{3}{40}$	$\frac{9}{40}$					
$\frac{4}{5}$	$\frac{44}{45}$	$-\frac{56}{15}$	$\frac{32}{9}$				
$\frac{8}{9}$	$\frac{19372}{6561}$	$-\frac{25360}{2187}$	$\frac{64448}{6561}$	$-\frac{212}{729}$			
1	$\frac{9017}{3168}$	$-\frac{355}{33}$	$\frac{46732}{5247}$	$\frac{49}{176}$	$-\frac{5103}{18656}$		
1	$\frac{35}{384}$	0	$\frac{500}{1113}$	$\frac{125}{192}$	$-\frac{2187}{6784}$	$\frac{11}{84}$	
	$\frac{35}{384}$	0	$\frac{500}{1113}$	$\frac{125}{192}$	$-\frac{2187}{6784}$	$\frac{11}{84}$	0
	$\frac{5179}{57600}$	0	$\frac{7571}{16695}$	$\frac{393}{640}$	$-\frac{92097}{339200}$	$\frac{187}{2100}$	$\frac{1}{40}$

Tabelle 3.2.: Die Koeffizienten des Runge-Kutta-Verfahrens RK5(4) dargestellt im Butcher-Tableau. Bei diesem Verfahren handelt es sich um ein Fehlberg-Verfahren (siehe Punkt 5).

3.7. Steife Differentialgleichungen

Wie im letzten Abschnitt erwähnt, wird die numerische Lösung von Anfangswertaufgaben durch eine effiziente Schrittweitensteuerung maßgeblich mitbestimmt. Dabei ist es wünschenswert, eine große Schrittweite bei einem geringen Verfahrensfehler zu erreichen. In vielen Anwendungen jedoch läßt sich bei expliziten Einschrittverfahren in Anwendung auf die Klasse der *steifen* Differentialgleichungen eine ineffiziente Schrittweitensteuerung beobachten. Wir betrachten das Testbeispiel

$$\frac{dy}{dt} = \lambda y \quad \text{mit } \lambda < 0 \quad (3.1)$$

mit der Lösung $y(t) = y_0 \cdot e^{\lambda t}$ zu gegebener Anfangsbedingung $y_0 = y(0)$. Lösen wir dieses Anfangswertproblem mit Hilfe des expliziten und impliziten Eulerschen Polygon-Verfahrens, wobei $\lambda = -10$ gewählt wurde (vergleiche Abbildung 3.2), so läßt sich ein unterschiedliches Approximationsverhalten beobachten. Bei konstanten kleinen Schrittweiten h liefern beide Verfahren eine gute Approximation, bei größeren Schrittweiten fällt auf, daß im expliziten Fall die numerische Lösung oszilliert oder gar explodiert, während das implizite Verfahren unabhängig von der Schrittweite ein qualitativ gutes Approximationsverhalten zeigt. Das Beispiel zeigt, daß bei gleicher Fehlerkontrolle das implizite Eulersche Polygon-Verfahren eine größere Schrittweite zuläßt. Für die Testgleichung (3.1) ergibt sich die Diskretisierung für das

1. Explizite Eulersche Polygon-Verfahren: $y_1 = y_0 + h\lambda y_0$, d. h. $y_{j+1} = (1 + h\lambda)y_j = (1 + h\lambda)^{j+1}y_0$,
2. Implizite Eulersche Polygon-Verfahren: $y_1 = y_0 + h\lambda y_1$, d. h. $y_{j+1} = \frac{1}{(1-h\lambda)}y_j = \frac{1}{(1-h\lambda)^{j+1}}y_0$.

Für eine monoton fallende Approximation an die Lösung $e^{\lambda t}$ muß im Fall des expliziten Eulerschen Polygon-Verfahrens $|1 + h\lambda| \leq 1$ gelten, während beim impliziten Eulerschen Polygon-Verfahren wegen $\lambda < 0$ die Ungleichung

$$\left| \frac{1}{1 - h\lambda} \right| \leq 1$$

für alle $h > 0$ gültig ist. Ähnliche Betrachtungen an Differentialgleichungen chemischer Reaktionskinetiken machten schon Curtiss und Hirschfelder, 1952:

„Stiff equations are equations where certain implicit methods [...] perform better, usually tremendously better, than explicit ones“, [Curtiss und Hirschfelder, 1952].

Bei einer großen Klasse von Problemen erweisen sich explizite als wesentlich effizienter als implizite Algorithmen. Bei der Klasse der steifen Probleme ist dieses genau umgekehrt. Daher ist es wünschenswert diese Klasse von Problemen vor der numerischen Berechnung zu charakterisieren. Eine einheitliche Definition des Begriffes der Steifheit liegt jedoch nicht vor, so daß verschiedene Definitionsansätze existieren [siehe z. B. Simeon, 2003].

Eigenwertansatz. Ein Definitionsansatz läßt sich so formulieren: Ein Differentialgleichungssystem $\frac{dy}{dt} = f(t, y)$ wird steif genannt, wenn die Eigenwerte λ_j mit $j = 1, \dots, n$ der Jacobi-Matrix $D_y f(t, y) \in \mathbb{R}^{n \times n}$ von f des linearisierten Differentialgleichungssystems alle negativen Realteile besitzen und sich sehr stark unterscheiden, d. h. der Wert

$$S := \frac{\max_{j=1, \dots, n} |\Re(\lambda_j)|}{\min_{j=1, \dots, n} |\Re(\lambda_j)|} \quad (3.2)$$

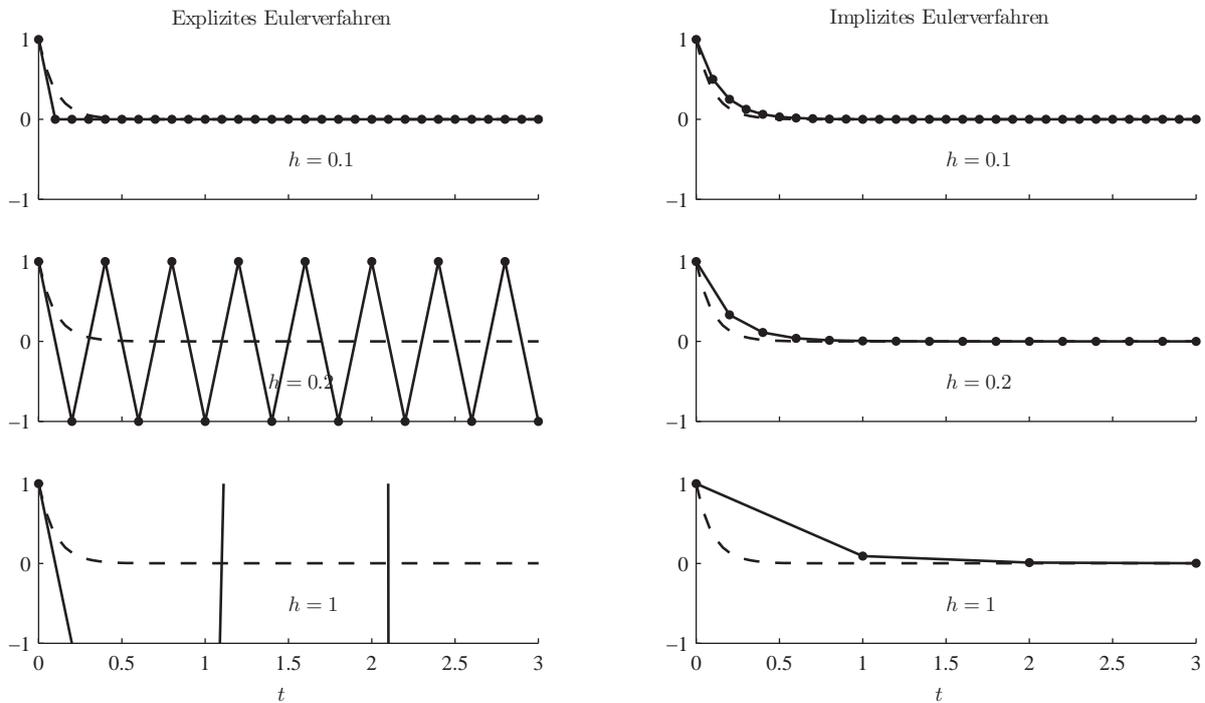


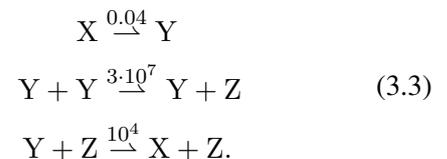
Abbildung 3.2.: Vergleich des expliziten und impliziten Eulerschen Polygon-Verfahrens angewandt auf $\frac{dy}{dt} = -10 \cdot y$ mit $y_0 = 1$, bei konstanten Schrittweite $h = 0.1$, $h = 0.2$ und $h = 1$.

„sehr groß“ ist. Bei linearen autonomen Systemen ist die Steifheit unabhängig vom Zeitpunkt, während im Fall der Zeitabhängigkeit oder der Nichtlinearität die Steifheit vom Zeitpunkt t_k der Integration und der Lösung $y_k = y(t_k)$ abhängig ist, so daß sich S im Verlauf der numerischen Integration stark ändern kann [Schwarz, 1993; Matthies und Steindorf, 1997]. Bei diesem Ansatz werden die Differentialgleichungen und nicht die Verfahren charakterisiert.

Im engen Zusammenhang zur Steifheit einer Differentialgleichung steht der Begriff der Stabilität eines verwendeten numerischen Verfahrens (siehe Abschnitt 3.8).

Die Frage, ob ein steifes Problem vorliegt, spielt bei der Wahl der numerischen Lösungsmethoden eine wichtige Rolle. Speziell bei chemischen Reaktionskinetiken, die gleichzeitig schnelle und langsame Prozesse vereinen (die Eigenwerte der Jacobi-Matrix des linearisierten Systems sind sehr unterschiedlich), können explizite Lösungsmethoden ein Geschwindigkeitshemmnis der Reaktionen sein. Eine solche typische chemische Reaktion beschrieb Robertson 1966 [Robertson, 1966; Hairer und Wanner, 1991; Gobbert, 1996]. Es wurde folgende che-

mische Reaktion zugrunde gelegt:



Aus den Reaktionskonstanten kann man ablesen, daß die erste Reaktion aus Gleichung (3.3) gegenüber der zweiten und dritten Reaktionsgleichung langsamer abläuft. Übersetzen wir diese chemische Reaktion in ein Differentialgleichungssystem [Murray, 2002, Kapitel 6], so erhalten wir die Gleichungen

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= -0.04x + 10^4 yz \\ \frac{dy}{dt} &= 0.04x - 10^4 yz - 3 \cdot 10^7 y^2 \\ \frac{dz}{dt} &= 3 \cdot 10^7 y^2. \end{aligned} \quad (3.4)$$

Wir wählen als Anfangsbedingungen die Konzentrationen $x(0) = 1$ und $y(0) = z(0) = 0$ und das Zeitintervall $t = [0, 0.3]$. Hier läßt sich beobachten, daß die Konzentrationen x und y der Substanzen X und Y ein nahezu lineares Verhalten, während die Substanz Y dieses erst nach einem schnellen Anstieg zeigt. Diese Anfangswertaufgabe lösen wir jeweils mit den MATLAB-Lösern `ode23` und `ode23s` bei unveränderten `odeset`-Einstellungen ($\text{RelTol} = 10^{-3}$, $\text{AbsTol} = 10^{-6}$). Bei der

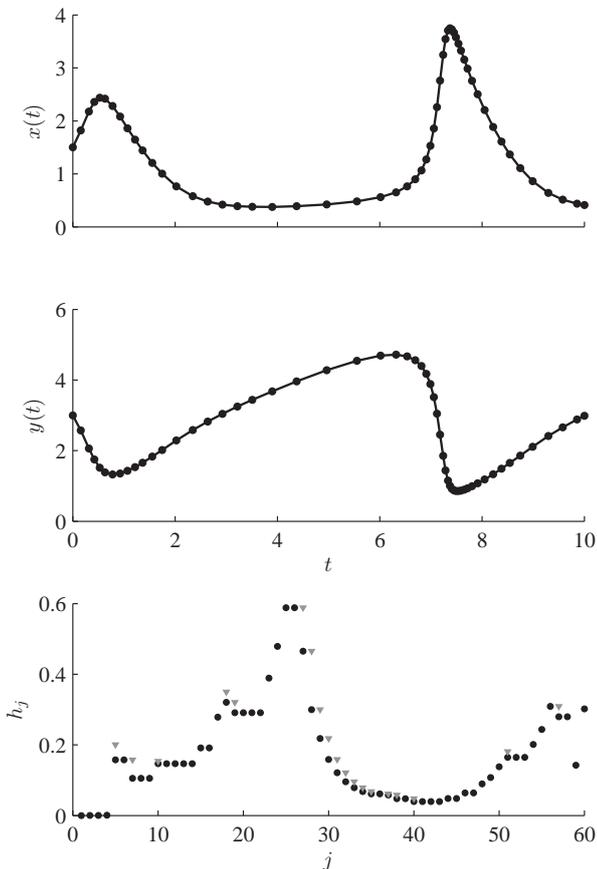


Abbildung 3.1.: Das Differentialgleichungssystem (3.4) mit den Anfangsbedingungen $x_0 = 1.5$, $y_0 = 3$ und den Konstanten $e_1 = 1$ und $e_2 = 3$ numerisch gelöst mit dem expliziten eingebetteten Runge-Kutta-Verfahren `erk45` auf dem Intervall $[0, 10]$. Für den absoluten und den relativen Fehler η_{abs} und η_{rel} wurde jeweils der Wert 10^{-6} und für den Sicherheitsfaktor $\delta = 0.8$ gewählt. Die oberen beiden Graphiken zeigen den zeitlichen Verlauf der Approximationslösungen hier ebenfalls mit x und y bezeichnet. Die untere Graphik zeigt die Wahl der Schrittweiten h_j in den 60 Schritten, wobei insgesamt 490 Auswertungen der Funktion f durchgeführt wurden (abgelehnte Schrittweiten durch das ∇ -Symbol dargestellt).

MATLAB-Funktion `ode23` handelt es sich um ein explizites Runge-Kutta-Verfahren RK2(3) nach Bogacki und Shampine, während es sich bei `ode23s` um ein modifiziertes implizites Rosenbrock-Verfahren zweiter Ordnung handelt [Bogacki und Shampine, 1989; Shampine und Reichelt, 1997]. Mehr Informationen zu diesen Algorithmen sind unter der Internetadresse von MathWorks Inc. (www.mathworks.com/access/helpdesk/help/techdoc/matlab.html, Stand 14. August 2006) zu finden. Beide Einschrittverfahren besitzen eine Schrittweitensteuerung und liefern bezogen auf das Beispiel aus Gleichung (3.4) unterschiedliches Approximationsverhalten (vergleiche hierzu Abbildung 3.3). Während der `ode23`-Löser 260 Schritte benötigt, verwendet `ode23s` nur 18 Schritte. Wählt

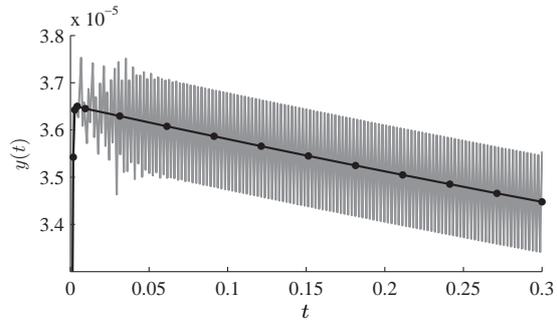


Abbildung 3.3.: Vergleich der numerischen Ergebnisse der MATLAB-Löser `ode23` (grau) und `ode23s` der Anfangswertaufgabe (3.4); hier die Konzentration $y(t)$.

man das Intervall $[0, 5]$, so ergibt sich sogar ein Verhältnis von 4442 zu 18 Schritten!

Die enge Verwandtschaft dieses populären Beispiels zu den Reaktionsgleichungen in Kapitel 4.5 auf Seite 52 hebt die Bedeutung des zu wählenden numerischen Löser einer Anfangswertaufgabe für unsere Problemstellungen hervor.

Weiterführendes zum Thema der steifen Differentialgleichungen ist in verschiedensten Quellen zu finden [Schwarz, 1993, Kapitel 9.3], [Werner und Arndt, 1986, Kapitel 5], [Simeon, 2003, Kapitel 5]. Einen Überblick bietet das Buch von Hairer und Wanner, welches ebenfalls den Zusammenhang zur Stabilität numerischer Verfahren und deren Stabilitätsgebiete ausführlich illustriert [Hairer und Wanner, 1991].

3.8. Stabilität von Runge-Kutta-Verfahren

Für eine Charakterisierung von „Stabilität“ numerischer Verfahren bei steifen Problemen ist eine einfache aber immerhin aussagekräftige Testgleichung für die Verfahrensvorschrift wünschenswert.

Das Differentialgleichungssystem

$$y' = J \cdot y \quad \text{mit } J \in \mathbb{R}^{n \times n}$$

könnte unter anderem durch Linearisierung aus einer allgemeinen Differentialgleichung $y' = f(t, y)$ hervorgegangen sein und als grobe Annäherung verstanden werden [siehe Hairer und Wanner, 1991, Seite 17ff]. Unter der weiteren Annahme, daß J diagonalisierbar ist, existiert eine orthogonale Transformation, so daß sich das entkoppelte Differentialgleichungssystem

$$y' = \text{diag}(\lambda_1, \dots, \lambda_n) \cdot y$$

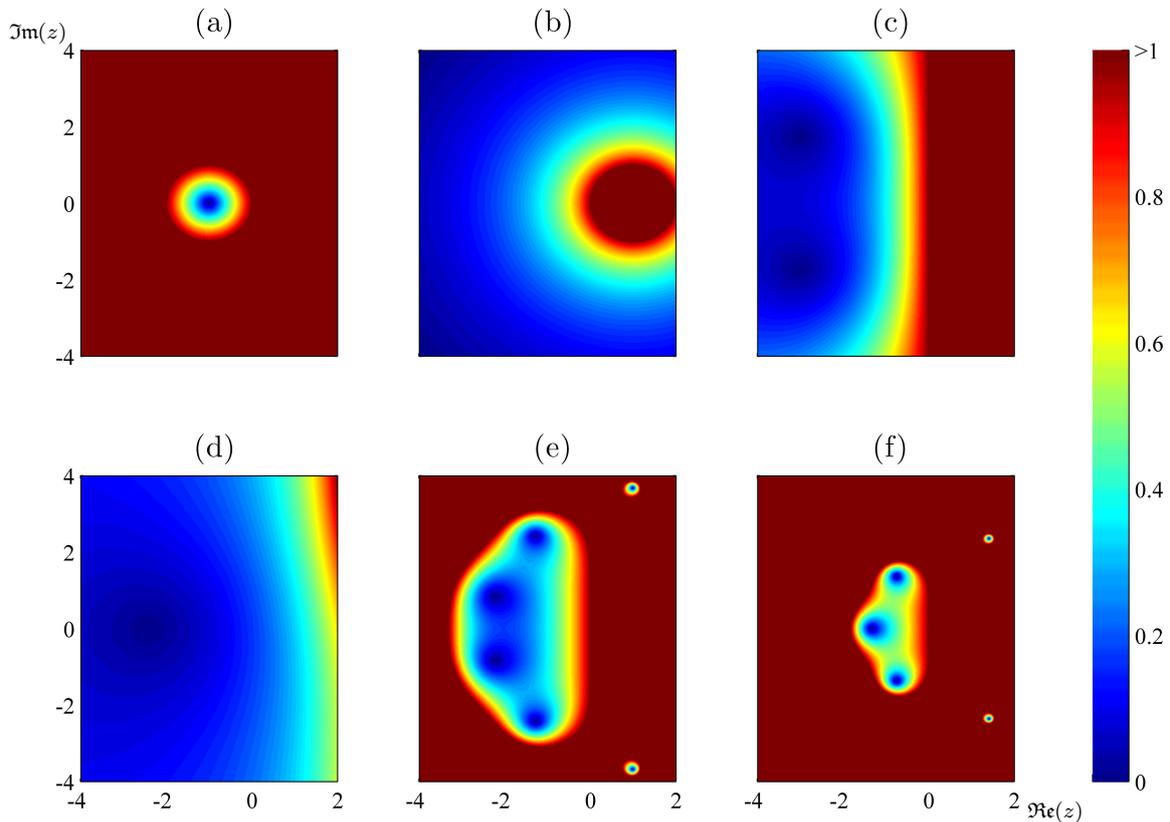


Abbildung 3.4.: Die Stabilitätsfunktion R unterschiedlicher Einschrittverfahren: (a) explizites Eulersches Polygon-Verfahren, (b) implizites Eulersches Polygon-Verfahren, (c) implizites Hammer-&-Hollingsworth-Verfahren, (d) implizites Rosenbrock-Verfahren, (e) explizites Runge-Kutta-Verfahren RK4(5), (f) klassisches Runge-Kutta-Verfahren.

mit den Eigenwerten $\lambda_1, \dots, \lambda_n \in \mathbb{C}$ von J ergibt. Da für steife Probleme $\Re(\lambda) \leq 0$ charakteristisch ist, führte Dahlquist 1963 die Testgleichung

$$y' = \lambda y \quad \text{mit } \Re(\lambda) \leq 0$$

ein (vergleiche Gleichung (3.1)). An numerische Verfahren wird nun die Forderung gestellt, daß diese in jedem Schritt ein ähnliches qualitatives Verhalten besitzen wie die exakte Lösung

$$y(t+h) = e^{h\lambda} y(t), \quad (3.1)$$

spricht

$$|u(t+h)| \leq |u(t)| \quad \text{für alle } h > 0. \quad (3.2)$$

Alle gebräuchlichen Einschrittverfahren, insbesondere alle Runge-Kutta-Verfahren, besitzen eine aus der Verfahrensvorschrift gewonnene und auf die Testgleichung angewandte eindeutig bestimmte Funktion $R : \mathbb{C} \rightarrow \mathbb{C}$, für die die Gleichung

$$u_{j+1} = R(z) \cdot u_j \quad \text{mit } z = \lambda h \quad (3.3)$$

erfüllt ist [siehe Hanke, 1997, Seite 27ff]. Für das explizite Eulersche Polygon-Verfahren gilt z. B.

$R(z) = 1 + z$. Die Funktion R wird auch *Stabilitätsfunktion* genannt. Der Vergleich der Gleichungen (3.1) und (3.3) sowie der gewünschten Eigenschaft (3.2) motiviert die folgende Definition.

Definition 3.8.1. Ein Einschrittverfahren heißt A-stabil, wenn $|R(z)| \leq 1$ für alle z mit $\Re(z) \leq 0$ gilt.

Die Stabilitätsfunktion eines Runge-Kutta-Verfahrens läßt sich mit den aus der Verfahrensvorschrift hervorgehenden Parametern A, b durch

$$R(z) = \frac{\det(E - zA + z\mathbf{1}b^\top)}{\det(E - zA)}$$

darstellen, hierbei bezeichnet $E \in \mathbb{R}^{s \times s}$ die Einheitsmatrix und $\mathbf{1} := (1, \dots, 1)^\top$ [zur Herleitung siehe Hairer und Wanner, 1991, Seite 40ff]. Man beachte, daß die Stabilitätsfunktion R unabhängig von den Auswertungsparametern c ist. Da bei expliziten Runge-Kutta-Verfahren A eine untere Dreiecksmatrix mit Nullen in der Diagonalen ist, handelt es sich bei der Stabilitätsfunktion R um ein Polynom in z . Daher wird deutlich, daß ein explizites Runge-Kutta-Verfahren nicht A-stabil sein kann,

wohingegen die rationale Stabilitätsfunktion der impliziten Verfahren die Eigenschaft der A-Stabilität erfüllen kann. Abbildung 3.4 visualisiert die Stabilitätsfunktion R für verschiedene Einschrittverfahren. Die Stabilitätsbetrachtungen sind nun ein weiteres Kriterium, das in die Konstruktion und Verwendung eines geeigneten (impliziten) Verfahrens mit einfließen muß.

3.9. Implizite Runge-Kutta-Verfahren und das Rosenbrock-Verfahren

Der Bedarf effizienter impliziter Verfahren dürfte mit den letzten beiden Abschnitten 3.7 und 3.8 hinreichend offensichtlich geworden sein. Die naheliegende Wahl eines impliziten Runge-Kutta-Verfahrens ist die Klasse an Verfahren, die bei gegebener Stufenzahl s die größtmögliche Konvergenzordnung $p = 2s$ erreichen. Diese Klasse wird auch Gauß-Verfahren genannt [zur Herleitung siehe Hanke, 1997, Kapitel 8]. Wie schon erwähnt ist der numerische Rechenaufwand durch das Lösen eines impliziten Gleichungssystems ein wesentlicher Nachteil der impliziten Verfahren. Diesen Aufwand zu verringern wird in der Praxis höheres Gewicht beigemessen als die Erreichung der maximalen Konvergenzordnung p zu einer gegebenen Stufenzahl s . Mit Hilfe des Banachschen Fixpunktsatzes [siehe Opfer, 1994, Seite 141f] läßt sich die Existenz einer Lösung des nichtlinearen impliziten Gleichungssystems eines Runge-Kutta-Verfahrens nachweisen. Die Praxis hat jedoch gezeigt, daß Fixpunktverfahren gerade bei steifen Problemen eine Enttäuschung darstellen. Das Newton-Verfahren [siehe Opfer, 1994, Seite 256] hingegen liefert hier ein wesentlich besseres Lösungsverhalten. Da jedoch in jedem Schritt die Jacobi-Matrix berechnet werden müßte, wird in der Regel auf vereinfachte Newton-Verfahren [siehe Opfer, 1994, Seite 257] zurückgegriffen, in denen die anfänglich berechnete Jacobi-Matrix J in jedem Schritt wiederverwendet wird. Bezogen auf das Gleichungssystem (3.3) und der Abkürzungen $\mathbf{v} := (v_1, \dots, v_s)$ und

$$\mathbf{f}(\mathbf{v}) := \begin{pmatrix} f(t + c_1 h, u + \sum_{i=1}^s a_{1i} v_i) \\ \dots \\ f(t + c_s h, u + \sum_{i=1}^s a_{si} v_i) \end{pmatrix}^\top, \tag{3.1}$$

läßt sich das vereinfachte Newton-Verfahren mit einem Startwert z. B. $\mathbf{v}^{(0)} = \mathbf{0}$ angewandt auf $\mathbf{v} - \mathbf{f}(\mathbf{v}) = \mathbf{0}$ schreiben als

$$(E - D_{\mathbf{f}}) \Delta \mathbf{v}^{(\ell)} = - \left(\mathbf{v}^{(\ell)} - \mathbf{f} \left(\mathbf{v}^{(\ell)} \right) \right)$$

mit $\mathbf{v}^{(\ell+1)} = \mathbf{v}^{(\ell)} + \Delta \mathbf{v}^{(\ell)}$. Hierbei bezeichnen $D_{\mathbf{f}}$ die konstante Approximation an die Funktionalmatrix

$$D_{\mathbf{f}} = \begin{pmatrix} ha_{11}J & \dots & ha_{1s}J \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ ha_{s1}J & \dots & ha_{ss}J \end{pmatrix} = hA \otimes J. \tag{3.2}$$

und $E \in \mathbb{R}^{sn \times sn}$ die Einheitsmatrix. Verschiedene implizite Verfahren wie die erwähnten Gauß-Verfahren oder auch sogenannte Radau-Verfahren verwenden eine solche Methode. Eine weitere Möglichkeit, den Rechenaufwand impliziter Runge-Kutta Verfahren zu vermindern, besteht durch die Entkoppelung des sn -dimensionalen Gleichungssystems (3.2). Wählt man für A eine untere Dreiecksmatrix, so läßt sich die Matrix (3.2) sequentiell in s Matrizen der Dimension n zerlegen

$$(E - ha_{kk}J) \Delta v_k^{(\ell)} = - \left(v_k^{(\ell)} - f \left(t + hc_k, u + h \sum_{i=1}^k a_{ki} v_i^{(\ell)} \right) \right) \tag{3.3}$$

mit $v_i^{(\ell+1)} = v_i^{(\ell)} + \Delta v_i^{(\ell)}$ für $i = 1, \dots, s$. Solche Verfahren werden DIRK-Methoden (engl. diagonally implicit Runge-Kutta) genannt. Werden die Diagonalelemente der Matrix A weiterhin identisch gewählt $a_{kk} = \gamma$ für $k = 1, \dots, s$, so wird in jedem sequentiellen Schritt dieselbe Matrix $(E - h\gamma J)$ verwendet. Eine vorzeitige LR-Zerlegung dieser Matrix spart wiederum Rechenaufwand. Diese Verfahren heißen entsprechend SDIRK-Methoden (engl. singly diagonally implicit Runge-Kutta). Die Schrittweitensteuerung dieser Verfahren verläuft über Einbettung identisch zu den expliziten Runge-Kutta-Verfahren (vergleiche Abschnitt 3.6). Ein Butcher-Tableau einer 5 stufigen SDIRK-Methode mit Ordnung 4 ist hier angegeben

$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{4}$				
$\frac{3}{4}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{4}$			
$\frac{11}{20}$	$\frac{17}{50}$	$-\frac{1}{25}$	$\frac{1}{4}$		
$\frac{1}{2}$	$\frac{371}{1360}$	$-\frac{137}{2720}$	$\frac{15}{544}$	$\frac{1}{4}$	
1	$\frac{25}{24}$	$-\frac{49}{48}$	$\frac{125}{16}$	$-\frac{85}{12}$	$\frac{1}{4}$
	$\frac{25}{24}$	$-\frac{49}{48}$	$\frac{125}{16}$	$-\frac{85}{12}$	$\frac{1}{4}$
	$\frac{59}{48}$	$-\frac{17}{96}$	$\frac{225}{32}$	$-\frac{85}{12}$	0

[siehe Hairer und Wanner, 1991, Seite 107]. Die s -stufigen „Diagonal“-Methoden können die maximale Ordnung $2s$ nicht erreichen, dafür fällt der Berechnungsaufwand z. B. gegenüber

Gauß-Verfahren wesentlich geringer aus. Einen Modellalgorithmus kann man sich wie folgt vorstellen.

Algorithmus 3.9.1.

Initialisierung:

Gegeben sei ein Vektorfeld f auf einem Zeitintervall $[t_0, b]$ mit der Anfangsbedingung (t_0, y_0) ; ein Schrittweitemvorschlag h_0 und eine Fehlertoleranz η . Setze $u_0 = y_0$ und $j = 0$.

Wiederhole:

- (a) Gilt $t_j = b$, gehe direkt zur Ausgabe, gilt $t_j + h_j > b$, setze $h_j = b - t_j$.
- (b) Berechne die Jacobi-Matrix $J(t_j, u_j)$.
- (c) Zerlege $(E - h_j \gamma J) = LR$. Ermittle mit Hilfe des vereinfachten Newton-Verfahrens v_1, \dots, v_s und berechne die impliziten Verfahrensfunktionen $\Phi(t_j, u_j, h_j)$ und $\hat{\Phi}(t_j, u_j, h_j)$, den Fehlerschätzer $\bar{\varepsilon}$ und den Schrittweitemvorschlag \bar{h}_j .
- (d) Gilt $\bar{\varepsilon}_j > \eta$, setze $h_j = \bar{h}_j$ und gehe zu (c).
- (e) Gilt $\bar{\varepsilon}_j \leq \eta$, setze $u_{j+1} = u_j + h_j \Phi(t_j, u_j, h_j)$ und $h_{j+1} = \bar{h}_j$ und setze $t_{j+1} = t_j + h_j$ und $j = j + 1$ und gehe zu (a).

Ausgabe:

Werte u_j und $t_j, j = 0, \dots, m$.

Bemerkung. Die Bemerkungen 1.–4. und 6. des Algorithmus' 3.6.3 können hier eins zu eins übernommen werden. Zusätzlich sind hier noch ein paar Anmerkungen anzubringen.

1. Die Jacobi-Matrix J steht in vielen Fällen analytisch zur Verfügung und sollte in diesen Fällen auch verwendet werden. Der Algorithmus sollte jedoch auch die Möglichkeit besitzen, die Jacobi-Matrix numerisch unter Einhaltung einer vorgegebenen Fehlertoleranz zu berechnen.
2. Das Abbruchkriterium des linear konvergenten vereinfachten Newton-Verfahrens sollte

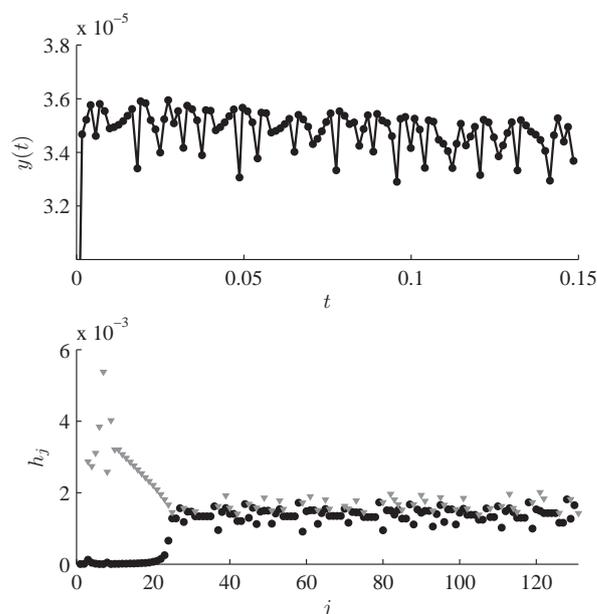


Abbildung 3.5.: Numerisches Ergebnis des MATLAB-Lösers `erk45` der Anfangswertaufgabe (3.4); in der oberen Graphik ist die Konzentration $y(t)$ dargestellt. Das Stabilitätsverhalten dieses Algorithmus' bewirkt eine kleine Schrittweite, um die Fehlertoleranzen einzuhalten. Der Algorithmus benötigt hier 1268 Funktionsauswertungen in 131 Schritten. Die Schrittweiten sind in der unteren Graphik zu sehen (abgelehnte Schrittweiten durch das ∇ -Symbol dargestellt).

sicherstellen, daß die vorgegebene Fehlertoleranz des impliziten Runge-Kutta-Verfahrens η nicht überschritten wird

$$\|v^{(\ell)} - v^*\| \leq \eta,$$

wobei v^* die exakte Lösung der Gleichungssystem (3.3) sei. Im Fall der Konvergenz gilt für ein $\Theta < 1$,

$$\|v^{(\ell+1)} - v^*\| \leq \frac{\Theta}{1 - \Theta} \|\Delta v^{(\ell)}\|$$

[siehe Hairer und Wanner, 1991, Seite 130f]. Die Konvergenzrate Θ kann durch

$$\Theta_\ell = \frac{\|\Delta v^{(\ell)}\|}{\|\Delta v^{(\ell-1)}\|} \quad \text{für } \ell \geq 1$$

geschätzt werden und mit einem Sicherheitsfaktor δ ergibt sich ein Abbruchkriterium

$$\frac{\Theta_\ell}{1 - \Theta_\ell} \|\Delta v^{(\ell)}\| \leq \delta \eta$$

für das vereinfachte Newton-Verfahren [weiteres hierzu siehe z. B. Simeon, 2003, Seite 109].

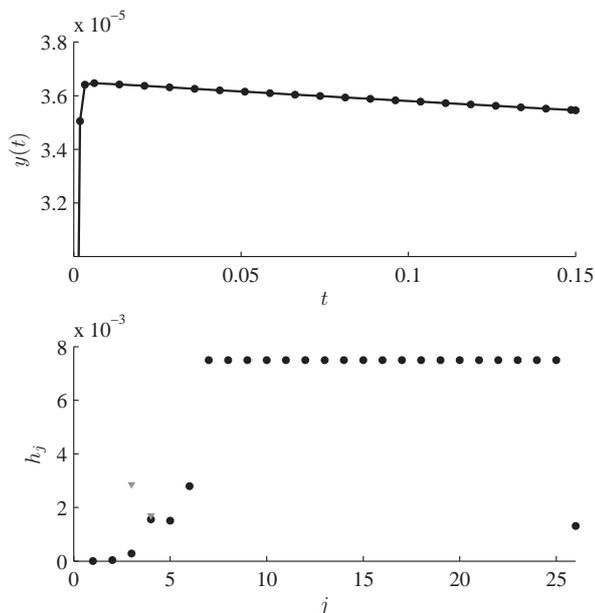


Abbildung 3.6.: Numerischen Ergebnisse des MATLAB-Lösers `sdirk34` der Anfangswertaufgabe (3.4); in der oberen Graphik ist die Konzentration $y(t)$ dargestellt. Dieses Verfahren läßt hier größere Schrittweiten, also das Verfahren `erk45`, zu und benötigt 493 Funktionsauswertungen in 26 Schritten. Die Schrittweiten sind in der unteren Graphik zu sehen (abgelehnte Schrittweiten durch das ∇ -Symbol dargestellt).

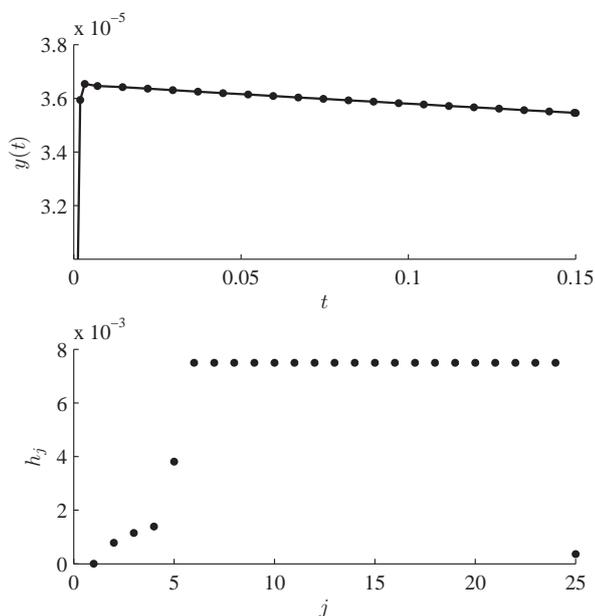


Abbildung 3.7.: Numerische Ergebnisse des MATLAB-Lösers `row23` der Anfangswertaufgabe (3.4); in der oberen Graphik ist die Konzentration $y(t)$ dargestellt. Das Rosenbrock-Verfahren benötigt 450 Funktionsauswertungen in 25 Schritten. Die Schrittweiten sind in der unteren Graphik zu sehen (es wurde kein Schrittweitenvorschlag abgelehnt).

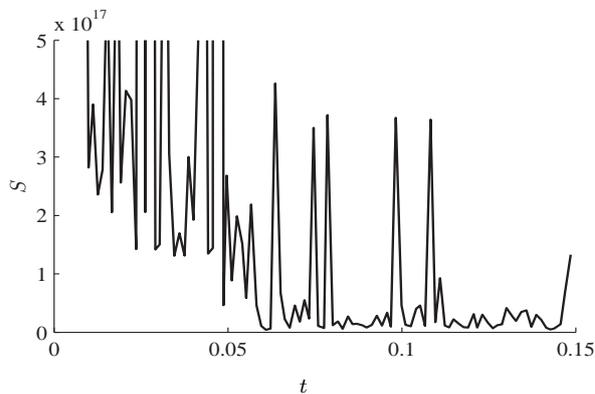


Abbildung 3.8.: Die Funktion S aus Gleichung (3.2) gibt die Steifheit der Anfangswertaufgabe wieder. Berechnet wurden die Eigenwerte der Jacobi-Matrix aus den numerisch berechneten Werten $t_j, y(t_j)$ mit Hilfe des Algorithmus' `erk45`. Hierbei ist der kleinste Wert $S(t_j, y_j) > 4 \cdot 10^{15}$ mit $j = 0, \dots, m$, welcher als ein hoher Steifheitsgrad angesehen werden kann.

Verfahrens bietet sich $f(t_j, u_j)$ für $i = 1, \dots, s$ an. Durch das sequentielle Lösen der s Stufen können zur Verbesserung weiterhin Interpolations- und Extrapolationsverfahren eingesetzt werden.

Die impliziten *Rosenbrock*-Verfahren können aus den DIRK-Verfahren hergeleitet werden [hierzu Hairer und Wanner, 1991, Kapitel IV.7.]. Diese Verfahren gehen davon aus, daß bei einem guten Startwert nur ein Schritt des vereinfachten Newton-Verfahrens durchzuführen ist. Damit gehören die Verfahren jedoch nicht mehr zur Klasse der Runge-Kutta-Verfahren. Eine MATLAB Implementierung des SDIRK-Verfahren steht im Anhang unter dem Namen `sdirk34` in Abschnitt A.2 und ein Rosenbrock-Verfahren `row23` in Abschnitt A.3 zur Verfügung. Weitere Implementierungsdetails des letzten Algorithmus' findet man z. B. in [Kapitel IV.7. und VI.3. Hairer und Wanner, 1991].

Ein graphischer Vergleich der drei vorgestellten Algorithmen `erk45`, `sdirk34` und `row23` anhand des steifen Differentialgleichungssystems (3.4) ist in den Abbildungen 3.5–3.7 zu sehen. In den Algorithmen wurden die Werte $atol = 1 \cdot 10^{-6}$ und $rtol = 1 \cdot 10^{-6}$ gewählt (vergleiche hierzu die Algorithmen im Anhang A.1 bis A.3. Abbildung 3.8 zeigt die Steifheit der Differentialgleichung nach Gleichung (3.2).

Mit den vorgestellten Algorithmen stehen uns effiziente Methoden zur Verfügung, vorliegende Anfangswertaufgaben numerisch zu lösen. Einschrittverfahren – speziell Runge-Kutta-Methoden

3. Als Startwerte v_i des vereinfachten Newton-

– werden in Praxisanwendungen häufig verwendet. Es darf jedoch nicht unerwähnt bleiben, daß es weitere Klassen von effizienten Algorithmen gibt. Die bekanntesten Verfahren sind die Explorations-, Prediktor-Korrektor- und Mehrschrittverfahren. Eine ausführliche Darstellung der erwähnten Algorithmen findet man z. B. in den Büchern [Hairer u. a., 1993] und [Hairer und Wanner, 1991].

Wir haben mit den Algorithmen 3.6.3 und 3.9.1 (zusätzlich das Rosenbrock-Verfahren) zwei Verfahren zur Verfügung Differentialgleichungssystem numerisch zu lösen. Es hat sich herausgestellt, daß die Algorithmen `sdirk34` und `row23` für die Differentialgleichungen in Kapitel 4 und teilweise auch in Kapitel 5 eine hohe Effizienz zeigen. Im Kern des Parameterschätzverfahrens aus Kapitel 6 hat sich jedoch das Verfahren `erk45` als effizienter erwiesen.

Nachdem wir das „Selfish Brain“-Modell in Kapitel 2 formulierten und nun das Handwerkszeug besitzen Differentialgleichungen numerisch zu lösen, werden wir naheliegend das „Selfish Brain“-Modell mit Hilfe von Differentialgleichungen beschreiben. Aufbauend mit Kapitel 4 werden die Modelle in Kapitel 5 präsentiert.

4. Modellierung von Reaktionsdynamiken



„Die verhängnisvolle Neigung der Menschen, über etwas, was nicht mehr zweifelhaft ist, nicht länger nachzudenken, ist die Ursache der Hälfte aller Irrtümer.“

John Stuart Mill (1806–1873)

Konzeptionell untersucht nahezu jede experimentelle Studie in den Lebenswissenschaften – sei es biologisch, biochemisch oder auch medizinisch geprägt – den kausalen Zusammenhang zwischen Ursache und Wirkung. Im Einklang mit dem vom Philosoph, Ökonom und Logiker J. S. Mill (1806–1873) formulierten *Prinzip der Veränderung* werden Hypothesen mit Hilfe reproduzierbaren Arbeitsmethoden getestet [siehe Höffe, 2001, Seite 259ff]. Aus der Ursache-Wirkungs-Beziehung einen Erkenntnisgewinn zu erzielen, sollte hierbei Antrieb des wissenschaftlichen Handelns sein.

Eine *Dosis-Wirkungs-Beziehung* unterliegt ebenfalls obigen philosophischen Betrachtungen. In einer Dosis-Wirkungs-Analyse werden zu unterschiedlichen Dosis-Konzentrationen, Effekte auf meßbare Größen und deren Variabilität untersucht. Klassisches medizinisches Beispiel ist die Wirkung verschiedener Insulin-Konzentrationen auf die Glukose-Konzentration in Menschen oder Tieren [DeFronzo u. a., 1979]. Innerhalb einer Dosis-Wirkungs-Beziehung können eine Reihe zumeist von stochastischen Prozessen beeinflusste Mechanismen ablaufen.

Eine Methode der Analyse besteht darin, komplexe Kausalitäten in Ketten elementarer Vorgänge zu zerlegen (bottom-up-Prinzip), diese gesondert zu untersuchen und die Puzzleteile der einzelnen Vorgänge wieder zusammenzufügen. Dem bottom-up-Prinzip werden wir folgen und Elemente einer komplexen Dosis-Wirkungs-Beziehung isoliert beschreiben. Eine solche Beschreibung – systemisch oder mathematisch – ist eine vereinfachte Abbildung der Realität und wird auch *Modell* genannt. Die Rechtfertigung, Elemente eines biologischen Systems autonom betrachten zu dürfen, liegt in der Kompartimentbildung von lebenden Organismen begründet. Venen und Arterien, Nieren etc. oder

einzelne Zellen können als homogene Elemente gedeutet und die Übergänge als Kettenglieder dieser Komponenten interpretiert werden.

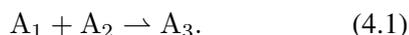
Die Reaktionsdynamiken von Hormonen und ihren Rezeptoren bilden die elementaren Komponenten für die mathematischen Modelle, die wir in Kapitel 5 vorstellen werden. Dabei werden wir in Kapitel 5 speziell drei Arten von Reaktionsdynamiken verwenden: einfache Rezeptorbindungen, kompetitive Antagonismen und Dimerisierungen. Diese Reaktionstypen werden wir in den Abschnitten 4.3, 4.4 und 4.5 behandeln. Für eine mathematische Modellierung werden üblicherweise Bindungsdynamiken direkt aus den Reaktionsgleichungen abgeleitet [siehe z. B. Murray, 2002; Khoo, 1999]. Diese Vorgehensweise ist sehr vereinfacht und im allgemeinen nicht gültig. Ausschließlich aus der Reaktionsgleichung ist *nicht* auf die mathematische Modellierung zu schließen. Dieser Aspekt motiviert uns, eine Herleitung von Reaktionskinetiken bzw. Reaktionsdynamiken in Abschnitt 4.1 auszuführen. Die Michaelis-Menten-Kinetik gilt als klassisches Beispiel für Reaktionskinetiken und wird in Abschnitt 4.2 behandelt.

4.1. Reaktionskinetik

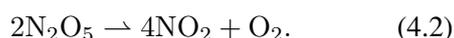
Ebenso wie die Thermodynamik ist die *Kinetik* oder auch *Reaktionskinetik* ein Teilbereich der physikalischen Chemie. Sie beschäftigt sich mit dem zeitlichen Ablauf von chemischen Reaktionen, wobei die Konzentrationsverläufe (welche Menge des Moleküls A ist zum Zeitpunkt t vorhanden) der beteiligten chemischen Substanzen im Mittelpunkt stehen. Wird der Einfluß von Temperatur, Druck und Stofftransport mit berücksichtigt, so spricht man von *Makrokinetik*; vernachlässigt man hingegen diese Einflüsse, so spricht man von *Mikrokinetik*. In unseren Ausführungen wollen wir uns ausschließlich der Mikrokinetik widmen. Bei biochemischen Reaktionen ist es von Interesse, das Verhalten der Prozesse wie z. B. die Reaktionsgeschwindigkeit und Konzentrationsverläufe zu analysieren. Hierbei gibt die *Reaktionsgeschwindigkeit* an, welche Menge eines Stoffes (Moleküls) pro Zeiteinheit in einer chemischen Reaktion umgesetzt wird. Die Reaktionsgeschwindigkeit

kann durch verschiedenste Faktoren beeinflusst sein. Eine chemische Reaktion kann nur bei einer Kollision reaktiver Stoffe stattfinden und somit beeinflusst z. B. der Grad der Verdünnung der reaktiven Stoffe in einer Lösung die Reaktionsgeschwindigkeit. Desweiteren können *Katalysatoren* (Stoffe, die die Aktivierungsenergie verringern, um einen günstigeren Reaktionsmechanismus zu ermöglichen, aber selbst nicht umgesetzt werden) die Reaktionsgeschwindigkeit erhöhen.

Eine *Reaktionsgleichung* beschreibt eine chemische Stoffumwandlung von Ausgangsstoffen (z. B. A_1, A_2) in Endstoffe (z. B. A_3) durch eine Formelschreibweise



Man bezeichnet Ausgangsstoffe einer Reaktion auch als *Edukte* (hier A_1, A_2) und entstehende Stoffe als *Produkte* (hier A_3). Eine Reaktion, bei der die Edukte in einem Schritt in die Produkte umgewandelt werden, bezeichnet man als *Elementarreaktion*. Ein tiefgestellter Index gibt die Anzahl des Stoffes an (z. B. H_2O für zwei Wasserstoff-Atome H und ein Sauerstoff-Atom O im Wassermolekül). In Reaktionsgleichungen können zusätzlich positive Parameter, die sogenannten *stöchiometrischen* Konstanten auftreten, die in Übereinstimmung mit dem Massenerhaltungssatz die Massenerhaltung in chemischen Reaktionen beschreiben. Der Zerfall von Distickstoffperoxid N_2O_5 in Stickstoffdioxid NO_2 und Sauerstoff O_2 benötigt zum Beispiel gemäß der Massenerhaltung die ausgleichenden stöchiometrischen Konstanten 2 und 4, i. e.



Üblich für die Notation der Konzentrationen der Substanzen sind „ $c(\text{Substanz})$ “ oder älter „ $[\text{Substanz}]$ “; die Dimension der Konzentrationen wird in den SI-Einheiten Mol pro Liter ($mol\ l^{-1}$) angegeben. Wir werden als Notation Kleinbuchstaben der jeweiligen Stoffe verwenden (z. B. für Gleichung (4.1) a_1, a_2 und a_3), da unser Augenmerk nicht auf die chemischen Substanzen an sich, sondern auf das Reaktionsverhalten bzw. das Bindungsverhalten gerichtet ist und somit die Lesbarkeit erleichtert.

Die infinitesimale zeitliche Änderung der Konzentrationen, also die Reaktionsgeschwindigkeiten v_1, v_2, v_3 der Stoffe A_1, A_2 und A_3 aus Gleichung (4.1) lassen sich durch die Differentiale

$$v_1 = \frac{da_1}{dt}, \quad v_2 = \frac{da_2}{dt} \quad \text{und} \quad v_3 = \frac{da_3}{dt}$$

beschreiben. Es gilt mit dem Massenerhaltungssatz und den stöchiometrischen Konstanten $s_1, s_2, s_3 \in \mathbb{R}_+$

$$-\frac{1}{s_1} \frac{da_1}{dt} = -\frac{1}{s_2} \frac{da_2}{dt} = \frac{1}{s_3} \frac{da_3}{dt}.$$

Da die stöchiometrischen Konstanten in unseren weiteren Betrachtungen eine untergeordnete Rolle spielen und zumeist identisch eins sein werden, wollen wir diese Faktoren hier vernachlässigen. Für die mathematische Modellierung einer Reaktionskinetik sind zwei weitere Reaktionsmechanismen bedeutsam. Die *Molekularität* beschreibt die Reaktion im molekularen Bereich. Man unterscheidet *mono-*, *bi-* und *trimolekulare* Reaktionen, je nachdem, ob einzelne Moleküle reagieren, oder ob eine Reaktion als Folge einer Kollision zweier bzw. dreier Moleküle zustandekommt. Reaktionen dritter oder höherer Molekularität treten sehr selten auf, da ein gleichzeitiges Zusammenstoßen mehrerer Moleküle unwahrscheinlich ist. Vielmehr laufen komplexere Reaktionen in sequentiellen mono- oder bimolekularen Reaktionen ab. Für eine Elementarreaktion (z. B. Reaktionsgleichung (4.1)) charakterisiert die *Reaktionsordnung* die Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit von den Konzentrationen der in der Reaktion beteiligten Edukte.

Eine Reaktion 0. Ordnung liegt vor, wenn die Reaktionsgeschwindigkeit konzentrationsunabhängig, also konstant ist. Mit einer *Geschwindigkeitskonstanten* $k_1 \in \mathbb{R}_+$ gilt für die Konzentration von A_1

$$-\frac{da_1}{dt} = k_1.$$

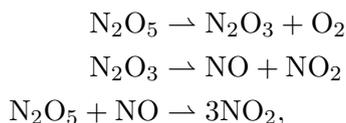
Reaktionen 0. Ordnung treten bei Enzymreaktionen (z. B. Abbau von Alkohol im menschlichen Organismus), photochemischen Reaktionen oder Reaktionen an Feststoffoberflächen auf, wenn nur die zur Verfügung stehende Oberfläche den Reaktionsumsatz bestimmt. Mit einer Anfangsbedingung $a_1(0) = a_1^0$ und der Bedingung der nicht Negativität der Konzentration $a_1(t)$ für alle t , ergibt sich der Konzentrationsverlauf

$$a_1(t) = \begin{cases} -k_1 \cdot t + a_1^0, & \text{für } -k_1 \cdot t + a_1^0 \geq 0 \\ 0, & \text{sonst.} \end{cases}$$

Tritt die Reaktionsgeschwindigkeit proportional zur Konzentration eines Stoffes auf, so sprechen wir von einer Reaktion 1. Ordnung, und mit einem $k_1 \in \mathbb{R}$ gilt

$$-\frac{da_1}{dt} = k_1 \cdot a_1. \quad (4.3)$$

Der radioaktive Zerfall ist zum Beispiel eine Reaktion 1. Ordnung und kann deshalb mit der Differentialgleichung (4.3) mathematisch beschrieben werden. Wiederum mit einer Anfangsbedingung $a_1(0) = a_1^0$ ergibt sich der Konzentrationsverlauf $a_1(t) = a_1^0 \cdot e^{-k_1 \cdot t}$. An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, daß eine Reaktionsgleichung mit nur einem Edukt nicht gleichbedeutend mit einer Reaktion erster Ordnung mit monomolekularem Reaktionsmechanismus ist. Zum Beispiel verläuft die in (4.2) gegebene Reaktion in den drei Elementarreaktionen



mit zwei monomolekularen und einer bimolekularen Reaktion ab. Die langsamste Elementarreaktion dominiert alle anderen Teilreaktionen und ist somit der bestimmende Faktor der Reaktionsgeschwindigkeit [Artus, 2005]. Gilt die Proportionalität einer Reaktion eines Stoffes A_1

$$-\frac{da_1}{dt} = k_1 \cdot a_1^{n_1} \cdot a_2^{n_2} \cdot \dots \cdot a_p^{n_p},$$

mit $n = \sum_{j=1}^p n_j$, und den Konstanten $k_1 \in \mathbb{R}_+$ und $n_j \in \mathbb{R}$ für $j = 1, \dots, p$, so liegt eine Reaktion n . Ordnung vor. Hierbei nennt man n_j für $j = 1, \dots, p$ die Reaktionsordnungen der entsprechenden zugehörigen Substanzen A_j .

Reagiert ein Stoff A_1 in einer Reaktion 2. Ordnung mit sich selbst ($2A_1 \rightarrow A_2$), so gilt die Gleichung die

$$-\frac{da_1}{dt} = k_1 \cdot a_1^2$$

und mit einer Anfangsbedingung $a_1(0) = a_1^0$ erhalten wir den Konzentrationsverlauf $a_1(t) = \frac{a_1^0}{1 + a_1^0 k_1 t}$.

Für die Reaktion 2. Ordnung in linearer Abhängigkeit von je zwei Stoffen A_1, A_2 erhalten wir

$$-\frac{da_1}{dt} = \frac{da_2}{dt} = k_1 \cdot a_1 \cdot a_2$$

und mit den Anfangskonzentrationen $a_1(0) = a_1^0$ und $a_2(0) = a_2^0$ mit $a_1^0 \neq a_2^0$ die Konzentrationsverläufe

$$a_1(t) = \frac{a_1^0 \cdot (a_1^0 - a_2^0)}{a_2^0 \cdot e^{(a_2^0 - a_1^0)k_1 t} - a_1^0}$$

und $a_2(t) = a_2^0 + a_1(t) - a_1^0$. Gilt $a_1^0 = a_2^0$ erhalten wir $a_1(t) = a_2(t) = \frac{a_1^0}{1 + a_1^0 k_1 t}$.

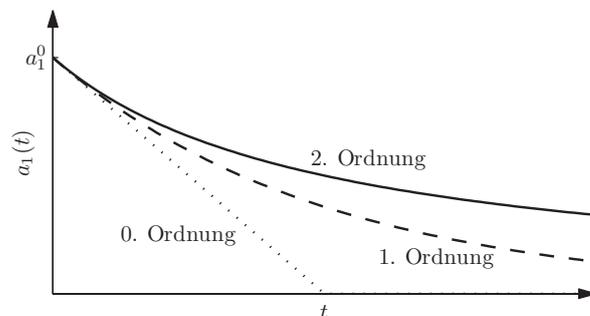
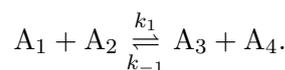


Abbildung 4.1.: Typischer Reaktionsverlauf einer chemischen Substanz A_1 mit unterschiedlichen Reaktionsordnungen bei gleicher Anfangskonzentration $a_1(0) = a_1^0$ und gleicher Geschwindigkeitskonstanten k_1 .

Die Geschwindigkeitskonstanten werden in den Reaktionsgleichungen auch über bzw. unter die Reaktionspfeile geschrieben. Wir haben bis jetzt nur *irreversible* Bindungen betrachtet, d. h. eine Reaktion läuft nur in einer Richtung ab. Häufig treten jedoch auch *reversible* Reaktionen auf, was heißt, daß sich gebildete Komplexe wieder trennen können und eine Rückreaktion auftritt, z. B.



Mit obigen Überlegungen läßt sich für diese reversible Reaktionsgleichung (unter Annahme bimolekularer Reaktionen 2. Ordnung) das Differentialgleichungssystem

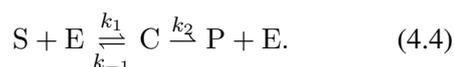
$$\begin{aligned} \frac{da_1}{dt} = \frac{da_2}{dt} = -\frac{da_3}{dt} = -\frac{da_4}{dt} \\ = -k_1 a_1 a_2 + k_{-1} a_3 a_4 \end{aligned}$$

formulieren. Wir möchten nicht auf die Lösung obiger Differentialgleichung eingehen. Vielmehr wird ebenfalls zentral für die folgenden Abschnitte das *chemische Gleichgewicht* einer chemischen Reaktionen von Interesse sein. Dieses beschreibt den Zustand, in dem sich die Konzentrationen der in einer Reaktion beteiligten Stoffe nicht mehr ändert und somit keine Konzentrationsänderungen mehr stattfindet; mit den Gleichgewichtskonzentrationen a_1^*, a_2^*, a_3^* und a_4^* gilt hier also $k_1 a_1^* a_2^* = k_{-1} a_3^* a_4^*$. Dieses ist die Kernaussage des *Massenwirkungsgesetz*, welches besagt, daß im Gleichgewicht der Quotient aus dem Produkt der Konzentrationen der Endstoffe und dem Produkt der Konzentrationen der Ausgangsstoffe bei konstanten Druck und Temperaturverhältnissen konstant ist, hier

$$K_d := \frac{k_{-1}}{k_1} = \frac{a_1^* \cdot a_2^*}{a_3^* \cdot a_4^*}.$$

Die Konstante K_d wird auch Dissoziationskonstante genannt, sie ist durch das Verhältnis der Geschwindigkeiten der Rück- zur Hinreaktion bestimmt. Die Inverse $K_a := K_d^{-1}$ bezeichnet man als Assoziationskonstante. Beide geben eine Art Stärke oder Affinität der Bindungen der Edukte und Produkte wider. Im obigen Fall sind die Konstanten dimensionslos. Die Dimension hängt im allgemeinen jedoch von den Reaktionsordnungen und Molekularitäten der beteiligten Stoffe ab. Das Massenwirkungsgesetz wurde zuerst von P. Waage (1833–1900) und C. M. Guldberg (1836–1902) im Jahr 1864 formuliert. Das hier abgeleitete Massenwirkungsgesetz ist in der verwendeten Form nicht exakt. Es gilt jedoch für genügend verdünnte Lösungen und ist somit hinreichend für unsere Betrachtungen. Auf eine exakte Herleitung über die Thermodynamik möchten wir an dieser Stelle verzichten und verweisen auf [siehe z. B. Lang, 1990].

Die Reaktion



repräsentiert nicht nur in der organischen Chemie eine wichtige Klassen von Reaktionen. Der Stoff E wird auch *Enzyme* genannt und in der Reaktion selbst nicht verbraucht, hat jedoch einen entscheidenden Einfluß auf die Reaktionsgeschwindigkeit eines biochemischen Prozesses. Enzyme sind Proteine oder Proteinketten, die als Biokatalysatoren Reaktionsprozesse in lebenden Organismen beeinflussen und so eine tragende Rolle im Stoffwechsel spielen. Die katalytische Wirkung eines Enzyms kann die Aktivierungsenergie verringern, die die Umwandlung des Edukts in ein Produkt begünstigen (siehe Abbildung 4.2).

Eine enzymatische Umsetzung ist reversibel, d. h. die Produkte können wieder in die Edukte umgewandelt werden. Enzyme zeichnen sich durch ein hohes spezifische Bindungsvermögen aus (Schlüssel-Schloß-Prinzip). Diese spezifischen Edukte werden auch *Substrate* S genannt, können an das aktive Zentrum des Enzyms E binden und bilden in diesem Fall einen *Enzym-Substrat-Komplex* C . Die irreversible Aufspaltung des Enzym-Substrat-Komplexes in ein *Produkt* P und das Enzym schließt den katalytischen Enzymkinetikprozeß ab (siehe Abbildung 4.3).

Die Wirkungsweisen enzymatischer Reaktionen sind sehr vielfältig. So existieren zum Beispiel Mehrsubstrat-Reaktionen, in denen unterschiedli-

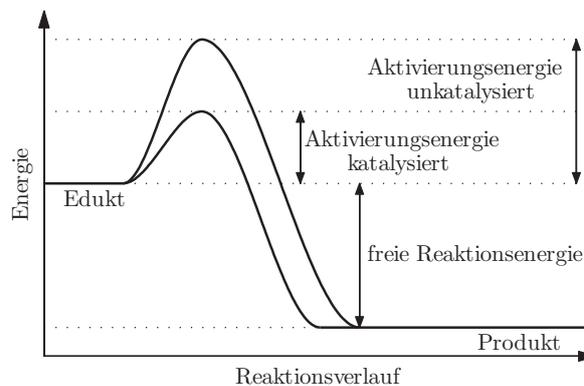


Abbildung 4.2.: Energiediagramm einer enzymatischen Reaktion im Vergleich zu einem unkatalysierten Bindungsprozeß. Das Enzym setzt die Aktivierungsenergie herab und ermöglicht so einen beschleunigten Reaktionsverlauf.

che Substrate an ein Enzym gebunden werden, um ein Produkt abspalten zu können. Bei kompetitiven Hemmungen konkurriert z. B. ein Substrat mit einem Hemmstoff um das aktive Zentrum eines Enzyms und setzt somit die Bildung eines Produktes herab. Pharmaka und Gifte können auf diese Weise wirken. Acetylsalicylsäure (auch unter dem Namen Aspirin[®] bekannt) ist als Arzneimittel ein prominenter Vertreter, der das Enzym Cyclooxygenase hemmt. Eine weitere Beeinflussung enzymatischer Prozesse im lebenden Organismen ist die Regulation des Enzyms oder des Substrats durch eine kurz-, mittel- und langfristige Einwirkung des entstandenen Produkts (Feedback-Mechanismus), worauf wir später noch eingehen werden.

4.2. Michaelis-Menten-Kinetik

Den historisch bekanntesten Zugang, einfache enzymatische Prozesse mathematisch zu modellieren, bildet die *Michaelis-Menten-Kinetik*. Für einfache biochemische Prozesse ist die Reaktionsgleichung (4.4) eine ausreichende Näherung. Die Gleichung beschreibe nach den Ausführungen zu Beginn dieses Kapitels 4.1 eine Reaktion, die Stoffe S und E in einem bimolekularen Prozeß zu einem Stoff C binden, der reversibel wieder in die Bestandteile S und E zerfallen kann. In einer zweiten Elementarreaktion werde das Edukt C in einem monomolekularen Prozeß zu den Produkten P und E umgesetzt. Weiter gehen wir davon aus, daß es sich bei der ersten Elementarreaktion der Stoffe S und E um eine Reaktion 2. Ordnung, bei der Umwandlung von C in P , E und S , E jeweils um eine Elementarreaktion der Ordnung 1 handelt. Es läßt sich aus der Reaktionsgleichung (4.4) folgendes Differentialgleichungssy-

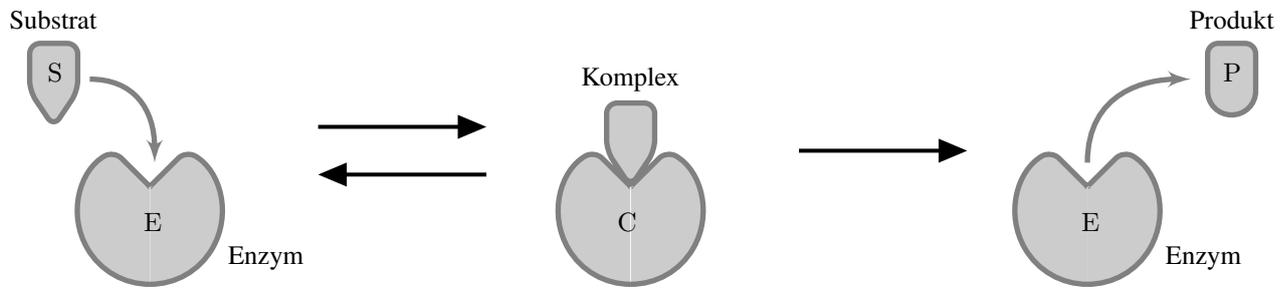


Abbildung 4.3.: Darstellung der Reaktionsgleichung (4.4). Ein Substrat S dockt an das aktive Zentrum eines Enzyms E an. Das Enzym gibt das umgewandelte Produkt P wieder frei und steht für eine erneute Bindung mit einem Substrat zur Verfügung.

stem formulieren

$$\begin{aligned}
 \frac{ds}{dt} &= -k_1se + k_{-1}c \\
 \frac{dc}{dt} &= k_1se - (k_{-1} + k_2)c \\
 \frac{de}{dt} &= -k_1se + (k_{-1} + k_2)c \\
 \frac{dp}{dt} &= k_2c.
 \end{aligned} \tag{4.1}$$

In Abbildung 4.4 sind typische Konzentrationsverläufe der beteiligten Stoffe aus den Gleichungen (4.1) zu betrachten. Diese und die in diesem Kapitel folgenden Differentialgleichungen wurden jeweils numerisch mit den in Kapitel 3 vorgestellten Algorithmus `erk45` gelöst. Der Abbildung 4.4 ist zu entnehmen, daß nach dem Start des Reaktionsprozeß das Substrat S allmählich in das Produkt P umgesetzt wird. Hierzu steigt die Konzentration des Enzym-Substrat-Komplexes C im gleichen Maße an, wie die des freien Enzyms E abnimmt. Betrachtet man die Konzentrationen s , c , e und p unter gleichen Voraussetzungen über einen längeren Zeitraum (siehe Abbildung 4.5), so beobachtet man, daß (im wesentlichen unabhängig von den Konstanten k_1 , k_{-1} und k_2) nach und nach die Konzentration des Substrats S verschwindet und somit die Elementarreaktion $S + E \rightarrow C$ abschwächt und das Enzym-Substrat-Komplex C abgebaut wird. Im gleichen Maße vermehrt sich die Konzentration des Enzyms E bis hin zur Anfangskonzentration e^0 . Die Konzentration des Produkts P verläuft „entgegengesetzt“ zu der des Substrats S.

Wie aus dem Differentialgleichungssystem (4.1) abgeleitet werden kann, gilt $e(t) + c(t) = e^0 + c^0$, da $\frac{de}{dt} + \frac{dc}{dt} = 0$, für alle $t \in \mathbb{R}_+$. Im weiteren werden wir ohne Beschränkung der Allgemeinheit stets $c^0 = 0$ voraussetzen (d. h. es existieren zu Beginn keine Komplexe C). Die Konzentration des Enzyms

E läßt sich demnach durch $e(t) = e^0 - c(t)$ darstellen. Da das Produkt P nicht als Edukt in die Reaktionsgleichung (4.4) eingeht, gilt mit einer einfachen Integration

$$p(t) = k_2 \int_0^t c(\tau) d\tau.$$

Das Differentialgleichungssystem (4.1) verkürzt sich mit diesen Überlegungen zu

$$\begin{aligned}
 \frac{ds}{dt} &= -k_1e^0s + (k_1s + k_{-1})c \\
 \frac{dc}{dt} &= k_1e^0s - (k_1s + k_{-1} + k_2)c
 \end{aligned}$$

mit $p(t) = k_2 \int_0^t c(\tau) d\tau$ und $e(t) = e^0 - c(t)$. Nimmt man an, daß die Konzentration des Substrats S im Vergleich zur Konzentration des Enzyms E sehr hoch ist $s^0 \gg e^0$, so wird sich die Konzentration des Enzym-Substrat-Komplexes C nach einer schnellen Anfangsreaktion (vergleiche Abbildung 4.4) in einen quasi stabilen Zustand befinden in dem sich c kaum ändert, also $\frac{dc}{dt} \approx 0$. Es wird davon ausgegangen, daß keine vollständige Umwandlung des Substrats in das Produkt vollzogen wird. Es ergeben sich

$$c(t) \approx \frac{k_1e^0s(t)}{k_1s(t) + k_{-1} + k_2} = \frac{e^0s(t)}{s(t) + K_m} \tag{4.2}$$

mit $K_m := \frac{k_{-1} + k_2}{k_1}$

und

$$\frac{ds}{dt} \approx -\frac{e^0s}{s + K_m}.$$

Die Konstante K_m wird nach M. L. Menten (1879–1960) und L. Michaelis (1875–1947), die 1913 in ihrer Veröffentlichung die Kinetik einer enzymatischen Reaktion mit dieser mathematischen Herleitung begründen konnten, *Michaelis-Menten-Konstante* genannt [Michaelis und Menten, 1913].

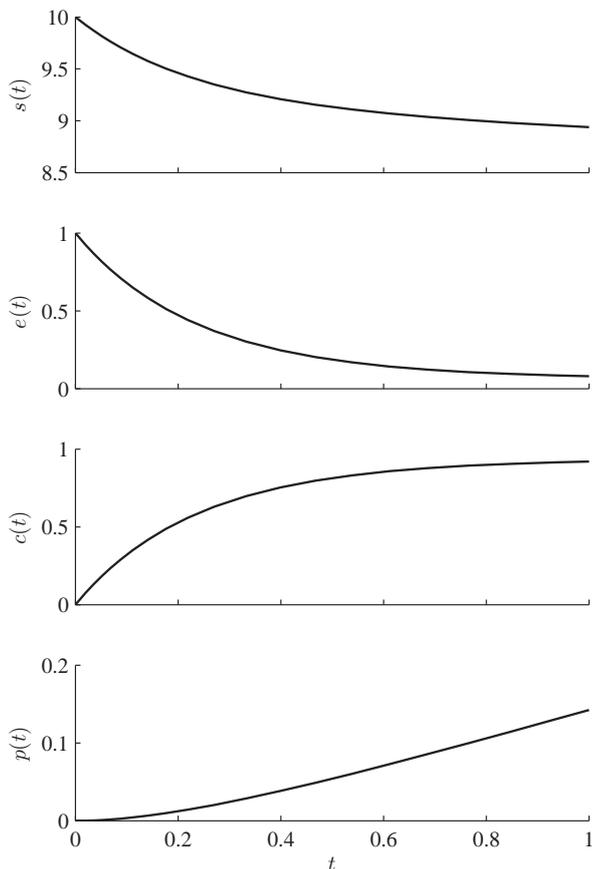


Abbildung 4.4.: Typischer chemischer Reaktionsverlauf zu gewählten Anfangskonzentrationen $s^0 = 10, e^0 = 1, c^0 = 0, p^0 = 0$ und den positiv gewählten chemischen Konstanten $k_1 = 0.4, k_{-1} = 0.04$ und $k_2 = 0.2$ auf dem Intervall $t \in [0, 1]$.

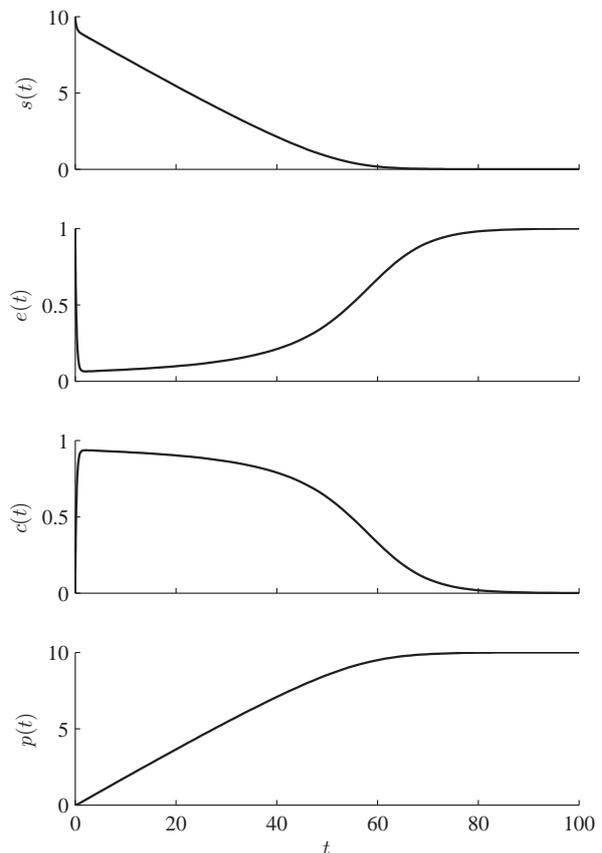


Abbildung 4.5.: Typischer chemischer Reaktionsverlauf zu gewählten Anfangskonzentrationen $s^0 = 10, e^0 = 1, c^0 = 0, p^0 = 0$ und positiv gewählten chemischen Konstanten $k_1 = 0.4, k_{-1} = 0.04$ und $k_2 = 0.2$ auf dem Intervall $t \in [0, 100]$.

Die Michaelis-Menten-Konstante K_m ist als die Menge an Substrat zu interpretieren, die benötigt wird, um die Hälfte der maximal möglichen Komplexe zu bilden. Die Annahme $s^0 \gg e^0$ und das Interesse an der Initialphase der Reaktion führt zur Frage, wie sich die Komplexbildung c in Abhängigkeit zur Substratkonzentration s verhält. In der Michaelis-Menten-Kinetik wird das chemische Gleichgewicht durch die Gleichung (4.2) dargestellt. Es läßt sich somit eine Dosis-Wirkungs-Beziehung vereinfachend darstellen (siehe Abbildung 4.6).

Die Michaelis-Menten-Kinetik bildet eine Basis zur Beschreibung enzymatischer Reaktionen [näheres hierzu in Murray, 2002, Kapitel 6]. Komplexere biologische Systeme bedürfen jedoch einer detaillierteren Modellierungen molekularer Reaktionen.

4.3. Einfache Reaktionsdynamik

In lebenden Organismen laufen dynamische Prozesse ab, in denen permanent Edukte, z. B. durch diffusive Prozesse, einer Reaktion zugeführt werden. Es macht demnach keinen Sinn, den zeitlichen Verlauf einer chemischen Reaktion ausgehend von einem initialen Zustand abgekapselt zu betrachten. Man geht davon aus, daß die chemischen Gleichgewichte sehr schnell erreicht werden oder sich ständig in diesem Zustand befinden. Eine zeitliche Dynamik (*Reaktionsdynamik*) kommt demnach erst durch die Änderung der externen Eduktzufuhr zustande. Unser Interesse gilt dem durch das Massenwirkungsgesetz beschriebenen chemischen Gleichgewicht, das wir jeweils aus Reaktionsgleichungen und den beschreibenden Kinetiken herleiten werden. Auf eine Untersuchung der Stabilität der Gleichgewichte bzw. stationären Zustände werden wir verzichten und nehmen diese als asymptotisch stabil an (zur Methodik siehe [Hale und Koçak, 1991]).

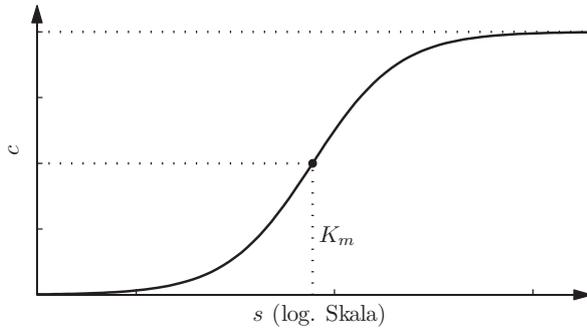
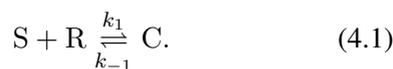


Abbildung 4.6.: Komplex Konzentration c in Abhängigkeit der Substratkonzentration nach Gleichung (4.2) in einer semi-logarithmischen Darstellung.

Rezeptoren R sind Proteinen oder Proteinketten, die Substrate (auch Liganden genannt) S binden und eine katalytische Wirkung besitzen, wie sie im letzten Abschnitt bezüglich eines Enzyms geschildert wurde. Es ist die Aufgabe von Rezeptoren biochemische oder physikalische Reize in neuronale oder hormonelle Signale zu übersetzen und weiterzugeben. Man unterscheidet membranständige und intrazelluläre Rezeptoren. Membranständige Rezeptoren befinden sich an der Oberfläche von Zellen, binden Liganden und geben über weitere Mechanismen Informationen in die Zelle weiter; sie besitzen also eine katalytische Wirkung. Die intrazellulären Rezeptoren sitzen im Cytoplasma oder Zellkern, binden dort an ihre Liganden und geben ebenfalls in einem katalytischen Prozeß Signale zum Beispiel an das Gen weiter. Wir begnügen uns für die Modellierung einer Rezeptor-Ligand-Bindung C mit der reversiblen Komplexbildung und werden die Produktumwandlung (Signaltransduktion) wie in Gleichung (4.4) zunächst nicht berücksichtigen. Dieses liegt neben der isolierten Betrachtung einer Elementarreaktion unter anderem darin begründet, daß Kompartimentübergänge und regulatorische Mechanismen Einflüsse besitzen, die den Effekt der Produktbildung beeinflussen können. Wir formulieren die Reaktionsgleichung



Legen wir dieselben Voraussetzungen wie in Abschnitt 4.1 zugrunde, so ergibt sich mit den Anfangsbedingungen $s(0) = s^0$, $r(0) = r^0$ und $c(0) = 0$ das Differentialgleichungssystem

$$\frac{ds}{dt} = -\frac{dc}{dt} = -k_1 s(r^0 - c) + k_{-1} c \quad (4.2)$$

mit $r(t) = r^0 - c(t)$. Vergleicht man den Reaktionsverlauf in Abbildung 4.7 mit dem Reaktionsverlauf in Abbildung 4.4, so verhalten sich die Kon-

zentrationen bei gleicher Wahl der Konstanten ähnlich, erst auf längeren Zeitskalen sind Unterschiede auszumachen, die durch die Produktumsetzung (Substrat zu Produkt) hervorgerufen werden. Gilt $\frac{ds}{dt} = 0$, so befinden sich Ligand S und Rezeptor R und Ligand-Rezeptor-Komplex C im Gleichgewicht s^* , c^* und r^* und es gilt die Beziehung

$$c^* = \frac{r^0 s^*}{s^* + K_d} \quad \text{mit } K_d := \frac{k_{-1}}{k_1} \quad (4.3)$$

mit $r^* = r^0 - c^*$, wobei K_d die Dissoziationskonstante ist. Ein stationärer Punkt (c^*, s^*) ist aus dem Differentialgleichungssystem (4.2) und der Gleichung (4.3) nicht ohne weiteres zu ermitteln. Da s^* unbekannt ist, wird in Gleichung (4.3) näherungsweise $s^0 \approx s^*$ gesetzt,

$$\bar{c}^*(s^0) = \frac{r^0 s^0}{s^0 + K_d} \quad (4.4)$$

und vermutet $\bar{c}^* \approx c^*$. Im Fall von hohen Ligandkonzentrationen im Vergleich zu der Rezeptorkonzentration r^0 , also $s^0 \gg r^0$, verändert sich die Ligandkonzentration kaum und die Gleichung (4.4) ist eine gute Näherung [siehe z. B. Murray, 2002; Keener und James, 1998]. Wie wir zeigen werden, ist diese Beschreibung für geringe Ligandkonzentrationen inadäquat. Zu erwähnen ist, daß Rezeptor im allgemeinen nicht in gelöster Form vorliegen und man von einer „Rezeptor-Anzahl“ und nicht von einer „Rezeptor-Konzentrationen“ spricht. Für eine mathematische Modellierung einer Rezeptorbindung ist dieses jedoch zu vernachlässigen.

Wir schlagen vor, die in der Reaktion stets gültige Beziehung $s^0 = c(t) + s(t)$ zu verwenden, um eine mathematisch exakte Beziehung zwischen s^0 und c^* herzustellen. Die Gleichung $s^0 = c(t) + s(t)$ gilt insbesondere für c^* und s^* , also $s^* = s^0 - c^*$. Mit der Gleichung (4.3) erhalten wir die implizite Gleichung

$$s^* = s^0 - \frac{r^0 s^*}{s^* + K_d}.$$

Dieses führt zu einem quadratischen Gleichungssystem und wir erhalten

$$s^* = \frac{s^0 - K_d - r^0}{2} + \sqrt{\frac{(s^0 - K_d - r^0)^2}{4} + K_d s^0}$$

und damit

$$c^*(s^0) = \frac{r^0 \cdot \frac{s^0 - K_d - r^0}{2} + \sqrt{\frac{(s^0 - K_d - r^0)^2}{4} + K_d s^0}}{\frac{s^0 - K_d - r^0}{2} + \sqrt{\frac{(s^0 - K_d - r^0)^2}{4} + K_d s^0} + K_d}. \quad (4.5)$$

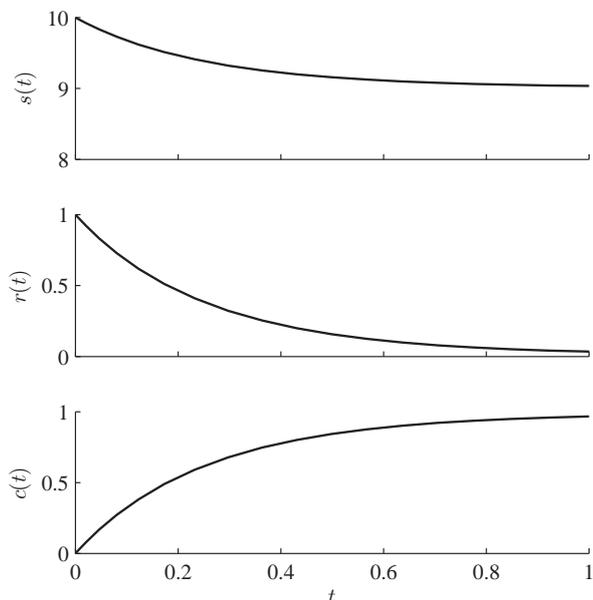


Abbildung 4.7.: Typischer Konzentrationsverlauf der Reaktionsgleichung (4.1) zu gewählten Anfangskonzentrationen $s^0 = 10, r^0 = 1, c^0 = 0$ und den positiv gewählten chemischen Konstanten $k_1 = 0.4$ und $k_{-1} = 0.04$ auf dem Intervall $t \in [0, 1]$.

Die negative Wurzel ist wegen der Positivität der Konzentration zu ignorieren. Betrachtet man die Gleichgewichtskonzentration \bar{c}^* und c^* aus Gleichung (4.4) und (4.5) in Abhängigkeit von s^0 , so ergibt sich ein ähnlicher Konzentrationsverlauf. Im niedrigen Konzentrationsbereich von s^0 zeigt sich jedoch eine stärkere Abweichung (siehe Abbildung 4.8 und Abbildung 4.9). Eine biochemisch experimentelle Studie zum Testen dieser theoretischen Überlegungen wäre an dieser Stelle wünschenswert, ist jedoch mit erheblichem experimentellen Aufwand verbunden. So bedarf es präziser Methoden Effekt von Meßungenauigkeiten zu trennen. Anmerkungen, daß die verwendete Formel (4.4) bei niedrigen Konzentrationen experimentelle Versuche schlecht abbilden, gibt es jedoch (persönliche Korrespondenz mit Olaf Jöhren, Institut für experimentelle und klinische Pharmakologie und Toxikologie, Universität zu Lübeck).

4.4. Kompetitive Bindungsdynamik

Wir wenden uns nun einem Bindungstyp zu, welcher zuläßt, daß ein Substrat S in einem bimolekularen Prozeß 2. Ordnung an zwei unterschiedliche Rezeptoren R_1 und R_2 binden kann und die gebildeten Komplexe C_1 und C_2 wiederum in einem monomolekularen Prozeß 1. Ordnung reversibel zerfallen können (siehe Abbildung 4.10). Wir sprechen hier (im weiteren Sinne) von einem *kompetitiven Ant-*

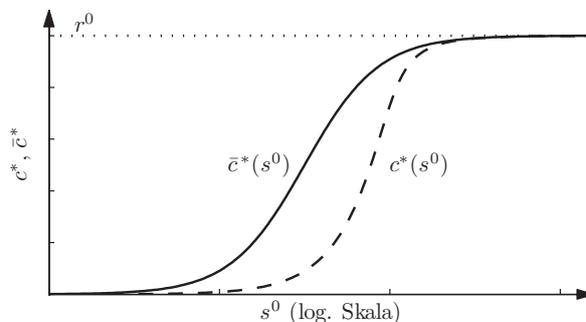


Abbildung 4.8.: Semi-logarithmische Darstellung der Beziehung Anfangskonzentration s^0 zu gebildeten Substrat-Ligand-Komplexen c im stationären Zustand. Ein Vergleich der inexakten und exakten Methode nach Gleichungen (4.4) und (4.5) zu positiv gewählten Konstanten $r^0 = 1$ und $K_d = 0.1$.

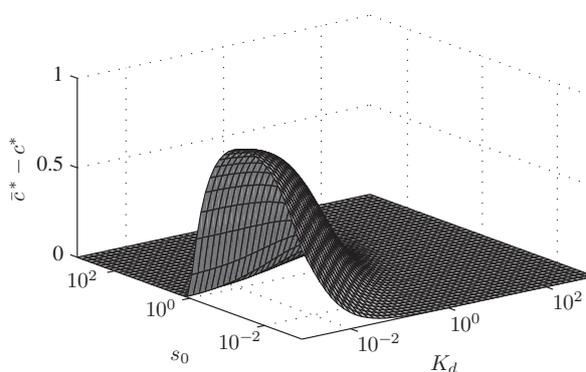
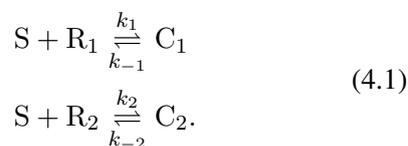


Abbildung 4.9.: Der Fehler $c^* - \bar{c}^*$ dargestellt auf einer logarithmischen Skala von s^0 und K_d . Bei gesättigten Konzentrationen fällt der Fehler schnell ab; kann im dynamischen Bereich jedoch erhebliche Abweichungen aufweisen. Es wurde die Darstellung des absolute Fehlers gewählt, da der relative Fehler für kleine Substratkonzentrationen s^0 und kleinen Dissoziationskoeffizienten K_d stark anwächst.

agonismus



Mit den üblichen Anfangsbedingungen formulieren wir das zugehörige Differentialgleichungssystem

$$\begin{aligned}
 \frac{ds}{dt} &= -k_1sr_1^0 + (k_1s + k_{-1})c_1 - k_2sr_2^0 \\
 &\quad + (k_2s + k_{-2})c_2 \\
 \frac{dc_1}{dt} &= k_1sr_1^0 - (k_1s + k_{-1})c_1 \\
 \frac{dc_2}{dt} &= k_2sr_2^0 - (k_2s + k_{-2})c_2
 \end{aligned}
 \tag{4.2}$$

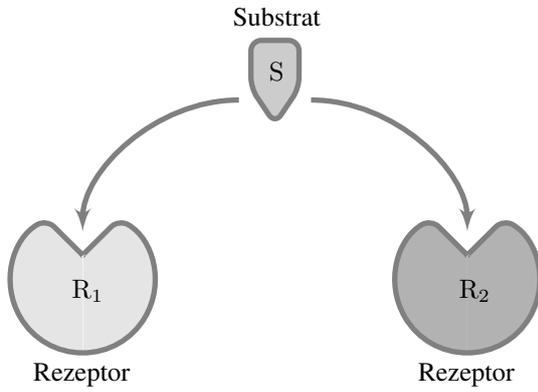


Abbildung 4.10.: Kompetitive Bindung eines Substrates S an Rezeptoren R_1 und R_2 .

mit $r_1(t) = r_1^0 - c_1(t)$ und $r_2(t) = r_2^0 - c_2(t)$ (siehe Abbildung 4.11). Dem Massenwirkungsgesetz folgend betrachten wir wiederum den Gleichgewichtszustand der Reaktionsgleichung (4.1). Mit $\frac{dc_1}{dt} = \frac{dc_2}{dt} = 0$ folgen die Gleichungen

$$c_1^* = \frac{r_1^0 s^*}{s^* + K_{d1}} \quad \text{und} \quad c_2^* = \frac{r_2^0 s^*}{s^* + K_{d2}}, \quad (4.3)$$

wobei $K_{d1} := \frac{k_{-1}}{k_1}$ und $K_{d2} := \frac{k_{-2}}{k_2}$. Auch bei diesem kompetitiven Bindungstyp werden die Gleichungen in (4.3) mit der Annahme, daß $s^* = s^0$ üblicherweise als Näherung zur Beschreibung des Gleichgewichtszustands verwendet. Dieses kann zu Konstellationen $c_1^* + c_2^* > s^0$ führen, in denen das Gesetz der Massenerhaltung verletzt wird. Ist die antagonistische Bindung Komponente eines komplexen dynamischen Systems, können diesem Aspekt ungewollten numerischen Schwierigkeiten folgen. Verwenden wir die Gleichung $s^* = s^0 - c_1^* - c_2^*$, erhalten wir das Gleichungssystem

$$0 = s^* + \frac{r_1^0 s^*}{s^* + K_{d1}} + \frac{r_2^0 s^*}{s^* + K_{d2}} - s^0. \quad (4.4)$$

Bei den ersten drei Summanden aus Gleichung (4.4) handelt es sich um streng monoton wachsende Funktionen in s^* . Mit der Subtraktion der Konstanten s^0 ergibt sich maximal eine positive Nullstelle der Gleichung (4.4). Äquivalent läßt sich Gleichung (4.4) in das Auffinden einer Nullstelle des kubischen Polynoms

$$\begin{aligned} 0 = & (s^*)^3 + (s^*)^2 \cdot (r_1^0 + r_2^0 - s^0 + K_{d1} + K_{d2}) \\ & + s^* \cdot (r_1^0 K_{d2} + r_2^0 K_{d1} \\ & - s^0 (K_{d1} + K_{d2}) + K_{d1} K_{d2}) \\ & - s^0 K_{d1} K_{d2} \end{aligned}$$

umformen. Für $s^* = 0$ ist das kubische Polynom negativ und divergiert für $s^* \rightarrow \infty$ gegen Unendlich.

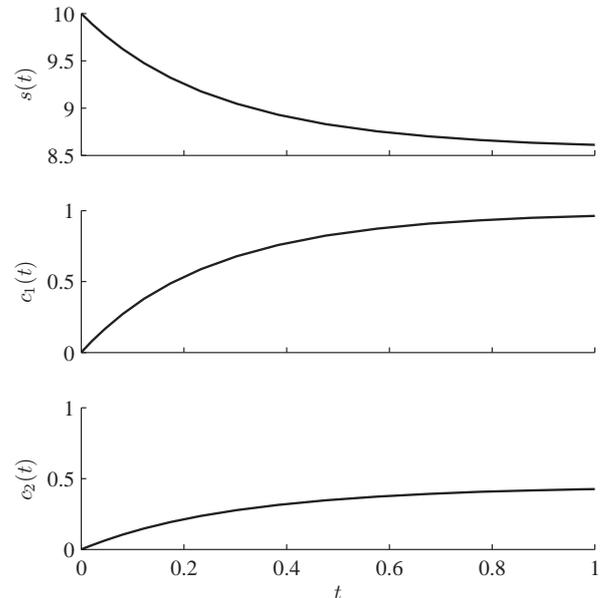
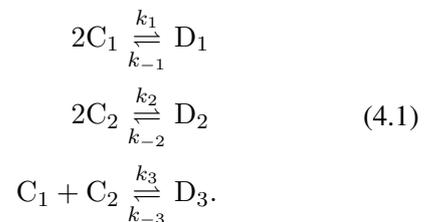


Abbildung 4.11.: Typischer Konzentrationsverlauf einer kompetitiven Bindung aus Gleichung (4.2) mit den Anfangsbedingungen $s^0 = 10, r_1^0 = 1, r_2^0 = 0.5, c_1^0 = c_2^0 = 0$ und den positiv gewählten Konstanten $k_1 = 0.4, k_{-1} = 0.04, k_2 = 0.3, k_{-2} = 0.3$.

Daraus folgt, daß genau eine positive Nullstelle, sprich ein Gleichgewichtspunkt s^* existiert. Ein Vergleich der Dosis-Wirkungs-Beziehungen zeigt Abbildung 4.12.

4.5. Dimerisierung

Ein weiterer elementarer Typ von Rezeptorbindungen sind die *Dimerisierungen*. In einem reversiblen Prozeß binden sich hier zwei gleiche Rezeptoren zu einem Komplex zusammen. Wir betrachten die Teilreaktion mit zwei unterschiedlichen Rezeptor-Ligand-Komplexen C_1 und C_2 , die sich zu Dimeren unterschiedlicher Arten D_1, D_2 (*Homodimere*) und D_3 (*Heterodimere*) zusammenfassen können



Auch hier gehen wir von einem bimolekularen Bindungstyp 2. Ordnung der Komplexe C_1 und C_2 und einem monomolekularen Zerfall der Dimere D_1, D_2 und D_3 erster Ordnung aus. Zur Modellierung der Konzentrationsverläufe aus Gleichung (4.1) ist zu beachten, daß die stöchiometrischen Konstanten in

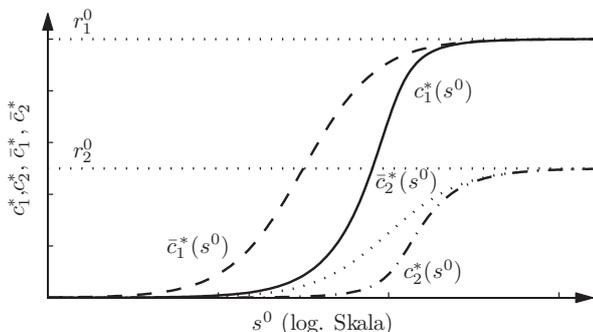


Abbildung 4.12.: Semi-logarithmische Darstellung der Beziehung Anfangskonzentration s^0 zu gebildeten Substrat-Ligand-Komplexen c_1 und c_2 im stationären Zustand. Ein Vergleich der inexakten und exakten Methode nach Gleichungen (4.3) und (4.4) zu positiv gewählten Konstanten $r_1^0 = 1$, $r_2^0 = 0.5$ und $K_{d_1} = 0.1$, $K_{d_2} = 1$.

das Differentialgleichungssystem mit eingehen, es ergibt sich

$$\begin{aligned} \frac{dc_1}{dt} &= -2k_1c_1^2 + 2k_{-1}d_1 - k_3c_1c_2 + k_{-3}d_3 \\ \frac{dc_2}{dt} &= -2k_2c_2^2 + 2k_{-2}d_2 - k_3c_1c_2 + k_{-3}d_3 \\ \frac{dd_1}{dt} &= k_1c_1^2 - k_{-1}d_1 \\ \frac{dd_2}{dt} &= k_2c_2^2 - k_{-2}d_2 \\ \frac{dd_3}{dt} &= k_3c_1c_2 - k_{-3}d_3. \end{aligned} \quad (4.2)$$

Bei dieser Reaktion interessieren wir uns wieder für die Reaktionsdynamik, also für das chemische Gleichgewicht und die resultierenden Konzentrationen c_1^* , c_2^* , d_1^* , d_2^* und d_3^* . Im Gleichgewicht $\frac{dd_1}{dt} = \frac{dd_2}{dt} = \frac{dd_3}{dt} = 0$ ergibt sich

$$d_1^* = K_{a_1}(c_1^*)^2, \quad d_2^* = K_{a_2}(c_2^*)^2$$

und $d_3^* = K_{a_3}c_1^*c_2^*$

mit den Assoziationskonstanten $K_{a_1} := \frac{k_1}{k_{-1}}$, $K_{a_2} := \frac{k_2}{k_{-2}}$ und $K_{a_3} := \frac{k_3}{k_{-3}}$. Mit der Gültigkeit der Gleichungen

$$0 = c_1^* + 2d_1^* + d_3^* - c_1^0 \quad (4.3)$$

$$0 = c_2^* + 2d_2^* + d_3^* - c_2^0 \quad (4.4)$$

erhalten wir das nichtlineare Gleichungssystem

$$\begin{aligned} c_2^* &= \frac{1}{K_{a_3}c_1^*} \left(c_1^0 - c_1^* - 2K_{a_1}(c_1^*)^2 \right) \\ c_2^0 &= c_2^* + 2K_{a_2}(c_2^*)^2 + K_{a_3}c_1^*c_2^*. \end{aligned} \quad (4.5)$$

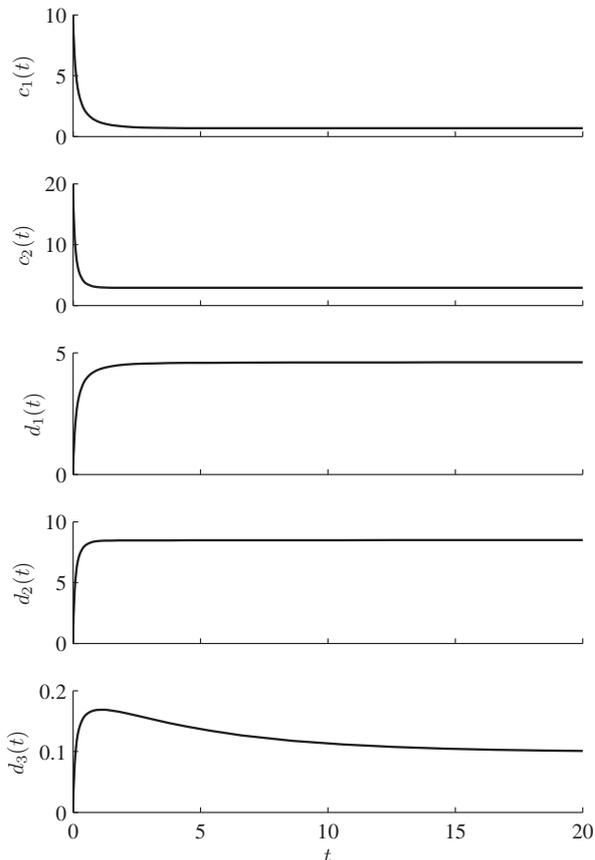


Abbildung 4.13.: Typischer Konzentrationsverlauf einer Dimerisierungsbindung aus Gleichung (4.2) mit den Anfangsbedingungen $c_1^0 = 10$, $c_2^0 = 20$, $d_1^0 = d_2^0 = d_3^0 = 0$ und den positiv gewählten Konstanten $k_1 = 0.4$, $k_{-1} = 0.04$, $k_2 = 0.3$, $k_{-2} = 0.3$, $k_3 = 0.01$, $k_{-3} = 0.2$ im Zeitintervall $t \in [0, 20]$.

Die Gleichung (4.3) impliziert, daß für ein beliebiges, aber festes $c_2^* > 0$ die rechte Seite der Gleichung in Abhängigkeit von c_1^* (4.3) maximal eine positive Nullstelle besitzt, wobei selbiges vice versa für Gleichung (4.4) gilt. Durch äquivalente Umformung führt das Gleichungssystem (4.5) auf das Problem der Bestimmung einer Nullstelle eines Polynoms 4. Grades. Aus dieser polynomialen Darstellung schließen wir aus dem positiven Koeffizienten des höchsten Monoms und dem negativen konstanten Term, daß genau eine positive Nullstelle und somit nur ein positiver stationärer Punkt des Differentialgleichungssystems (4.2) existiert. Allgemein läßt sich diese Nullstelle des Polynoms 4. Grades nicht mehr analytisch ermitteln. Das Newton-Verfahren oder aber auch das Fixpunkt-Verfahren können hier als numerische Löser dienen. Eine Approximation mit Hilfe einer analytischen Näherungsfunktion ist in den meisten Fällen jedoch der numerischen Lösung vorzuziehen, da dieser Bindungstyp als Komponente eines umfassenderen Systems dienen soll.

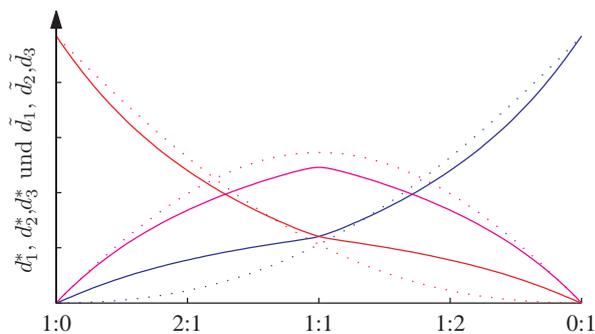


Abbildung 4.14.: Auf der Abszisse ist die Gesamtkonzentration der Edukte C_1 und C_2 konstant gehalten (hier $c_1^0 + c_2^0 = 100$). Die Konzentration c_1^0 steigt von 0 linear auf 100 an, während c_2^0 entsprechend abnimmt. In blau ist die Konzentration d_1^* der Homodimere D_1 , in rot die Konzentration d_2^* der Homodimere D_2 und in magenta die Konzentration d_3^* der Heterodimere D_3 abgebildet. Die durchgezogenen Kurven beschreiben die approximative Bindungsdynamik nach Alternative 1. auf Seite 53 und die gestrichelten Kurven die tatsächlichen stationären Punkte d_1^* , d_2^* und d_3^* . Die Geschwindigkeitskonstanten sind beliebig gewählt $k_1 = 1.4, k_{-1} = 0.3, k_2 = 1.4, k_{-2} = 0.3, k_3 = 2.4$ und $k_{-3} = 0.2$. Es wurde die auf Seite 53 erwähnte Skalierung verwendet.

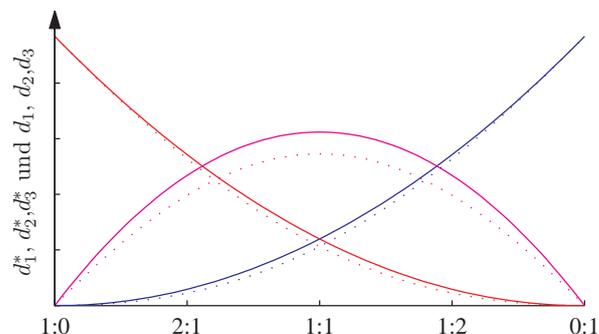


Abbildung 4.15.: Auf der Abszisse ist die Gesamtkonzentration der Edukte C_1 und C_2 konstant gehalten (hier $c_1^0 + c_2^0 = 100$). Die Konzentration c_1^0 steigt von 0 linear auf 100 an, während c_2^0 entsprechend abnimmt. In blau ist die Konzentration d_1^* der Homodimere D_1 , in rot die Konzentration d_2^* der Homodimere D_2 und in magenta die Konzentration d_3^* der Heterodimere D_3 abgebildet. Die durchgezogenen Kurven beschreiben die approximative Bindungsdynamik nach Alternative 2. auf Seite 53 und die gestrichelten Kurven die tatsächlichen stationären Punkte d_1^* , d_2^* und d_3^* . Die Geschwindigkeitskonstanten sind beliebig gewählt $k_1 = 1.4, k_{-1} = 0.3, k_2 = 1.4, k_{-2} = 0.3, k_3 = 2.4$ und $k_{-3} = 0.2$. Es wurde die auf Seite 53 erwähnte Skalierung verwendet.

An diesem Punkt geben wir die Exaktheit zugunsten einer schnellen Kalkulation und geschlossenen Form eines Modells auf. Wir stellen zwei Möglichkeiten vor, eine solche Näherungslösung zu erhalten.

1. Zu gegebenen Anfangskonzentrationen c_1^0 und c_2^0 nehmen wir an, daß nur jeweils eine der chemischen Reaktionen aus der Gleichung (4.1) abläuft. Isoliert betrachtet, können die Konzentrationsgleichgewichte \tilde{d}_1, \tilde{d}_2 und \tilde{d}_3 ohne weiteres berechnet werden. Für die Homodimere D_1 und D_2 gelten

$$\tilde{d}_1 = \frac{1}{2} \left(c_1^0 - \frac{1}{4K_{a_1}} \left(\sqrt{8K_{a_1}c_1^0 + 1} - 1 \right) \right)$$

$$\tilde{d}_2 = \frac{1}{2} \left(c_2^0 - \frac{1}{4K_{a_2}} \left(\sqrt{8K_{a_2}c_2^0 + 1} - 1 \right) \right).$$

Das Konzentrationsgleichgewicht \tilde{d}_3 der Heterodimere D_3 ergibt sich nach den Ausführungen über einfache Substrat-Ligand Bindungen aus Formel (4.5). Diese Konzentrationen \tilde{d}_1, \tilde{d}_2 und \tilde{d}_3 bilden eine obere Schranke für die exakten Gleichgewichte d_1^*, d_2^* und d_3^* . Sind die Bindungsaffinitäten K_{a_1}, K_{a_2} und K_{a_3} stark verschieden, können die Näherungen durch das Verhältnis der Bindungsaffinitäten K_{a_1}, K_{a_2} und K_{a_3} zueinander modifiziert werden z. B. durch

die Faktoren $\frac{K_{a_j}}{K_{a_1} + K_{a_2} + K_{a_3}}$ für $j = 1, 2, 3$. Abbildung 4.14 zeigt die approximativen Näherungen im Vergleich zu den tatsächlichen Gleichgewichten d_1^*, d_2^* und d_3^* . Die Gleichgewichte d_1^*, d_2^* und d_3^* wurden durch das numerische Lösen des Differentialgleichungssystems (4.2) gewonnen. Für ein großes $t \gg 0$ nehmen wir an, daß die Abweichung der Konzentrationen $d_1(\tilde{t}), d_2(\tilde{t})$ und $d_3(\tilde{t})$, die durch ein numerisches Verfahren berechnet wurden, sich nicht mehr wesentlich ändern. Es sei erwähnt, daß in numerischen Verfahren der lokale, nicht jedoch der globale Fehler kontrolliert wird und desweiteren die Möglichkeit pseudo stabiler Punkte des Differentialgleichungssystems existieren (vergleiche Abbildung 4.14).

2. Ein zweiter Ansatz beruht auf stochastischen Überlegungen. Es wird ein Urnenmodell ohne Zurücklegen mit roten (die Anzahl $m \in \mathbb{N}$ entspräche der Konzentration c_1^0) und blauen Kugeln (die Anzahl $n - m \in \mathbb{N}$ entspräche der Konzentration c_2^0) zugrundegelegt. Ohne Beschränkung der Allgemeinheit nehmen wir an, daß die Gesamtzahl der Kugeln n gerade sei. Es werde nacheinander ohne zurücklegen ein Pärchen aus der Urne gezogen. Die relevante Frage ist, wie viele rot-rote E_1 , blau-

blaue E_2 und rot-blaue Paare E_3 zu erwarten sind. Man betrachte alle $n!$ möglichen Ziehungen unterscheidbarer Kugeln, wobei es in jeder Ziehung $\frac{n}{2}$ Paare gibt. Die Häufigkeit, eine bestimmte Kugel a_1 , gezogen an einer ungeraden Stelle, gefolgt von einer bestimmten Kugel a_2 , anzutreffen, beträgt $\frac{n}{2}(n-2)!$. Sind a_1 und a_2 rot, so ergibt sich eine Häufigkeit von $m \cdot (m-1) \frac{n}{2}(n-2)!$, entsprechend ergibt sich für zwei blaue Kugeln eine Häufigkeit von $(n-m) \cdot (n-m-1) \frac{n}{2}(n-2)!$. Für die Häufigkeit eines gemischten rot-blauen oder blau-roten Paares erhalten wir $2m \cdot (n-m) \frac{n}{2}(n-2)!$. Als Erwartungswerte und Schätzung der Dimerkonzentrationen d_1, d_2 und d_3 bekommen wir

$$\begin{aligned} d_1 &= \frac{m \cdot (m-1) \frac{n}{2}(n-2)!}{n!} = \frac{m(m-1)}{2(n-1)} \\ d_2 &= \frac{(n-m) \cdot (n-m-1) \frac{n}{2}(n-2)!}{n!} \\ &= \frac{(n-m)(n-m-1)}{2(n-1)} \\ d_3 &= \frac{2n \cdot (n-m) \frac{n}{2}(n-2)!}{n!} = \frac{m(n-m)}{(n-1)}. \end{aligned} \quad (4.6)$$

Da in diesen Überlegungen die Bindungsaffinitäten noch keine Rolle spielten, ist eine Korrektur vergleichbar dem obigen Ansatz denkbar. Der zweite Ansatz zeigt bei ausgewogenen $K_{a_1} \approx K_{a_2} \approx K_{a_3}$ und starken Bindungsaffinitäten $K_{a_1}, K_{a_2}, K_{a_3} \gg 1$ ein gutes Näherungsverhalten (siehe Abbildung 4.15).

Weitere komplexere Reaktionsgleichungen sind denkbar. Die Reaktionsdynamik der einfachen Rezeptor-Ligand-Bindung, des kompetitiven Antagonismus und des Dimerisierungsprozesses ermöglichen es uns jedoch, wesentliche Elemente biologischer Systeme zu beschreiben.

Die Modellierung von Reaktionsgleichungen und der resultierenden Reaktionsdynamik muß nicht über Differentialgleichungen erfolgen. Ebenso sind stochastische Beschreibungsmethoden wie z. B. auf Seite 53 denkbar [siehe Kuznetsov, 1999]. Ebenfalls eine stochastische Sichtweise wird in der Arbeit von H. Berry [Berry, 2002] dargestellt. Hier werden enzymatische Reaktionen auf einem zweidimensionalen Gitter simuliert. Via Zufallsbewegungen (*random-walk*) wandern die Substanzen auf einem eventuell mit Hindernissen versehenen Gitter, wobei in jedem Simulationsschritt Komplexe

zerfallen oder sich neue Bindungen – wenn sich denn zwei Substanzen an einem Ort befinden – bilden können. Diese Methode liefert eine vielversprechende Expertise zum Vergleich von *in vivo*- und *in vitro*-Modellen. Unsere auf Differentialgleichungen beruhende Modellierung bezieht sich streng genommen nur auf homogene Gemische und gelten daher als Näherung von *in vivo*-Modellen. Die von Berry vorgeschlagene Simulation ist sehr rechenaufwendig und aus diesem Grund für unsere Zwecke nicht geeignet. In der Praxis haben sich die Modellierungen via Differentialgleichungen als gute erste Näherung erwiesen und werden standardmäßig verwendet.

Die in diesem Kapitel beschriebenen Dynamiken einfacher Bindungen, kompetitiver Bindungen und der Dimerisierung werden wir in dem folgenden Kapitel als Elemente geschlossener endokriner Systeme verwenden.

5. Glukose und Cortisol Modelle



„Modelle sollten sich bemühen,
dem Portrait ähnlich zu sehen.“

Salvador Felipe Jacinto Dalí
(1904–1989)

Der *Modell*begriff ist weit verbreitet und wird in unterschiedlichen Disziplinen unterschiedlich verwendet. So ist in der Kunst ein Modell eine Person, die dem Künstler als Vorbild dient. Hingegen ist nach H. Stachowiak ein Modell in der allgemeinen Modelltheorie durch drei Merkmale gekennzeichnet [Stachowiak, 1973; Kühne, 2005].

- Abbildung: Ein Modell basiert auf einem Original und bildet dieses ab.
- Reduktion: Ein Modell erfasst nur eine (relevante) Auswahl an Eigenschaften des Originals.
- Pragmatismus: Ein Modell muß durch Nutzen orientiert dem Original zugeordnet sein.

Demnach ist ein Modell eine Abstraktion eines Originals unter bewußter Vernachlässigung bestimmter Merkmale, das einem Verwendungszweck dient. Die ersten beiden Charakteristika können zusammengefaßt als eine „Projektion“ verstanden werden. Bei einer Projektion eines Originals auf ein Abbild können in Übereinstimmung mit dem mathematischen Begriff Informationen verloren gehen.

Eine adäquate Beschreibung eines Originals durch ein Modell setzt Kenntnisse über das Original voraus. Relevanten Komponenten des Originals sind zu identifizieren und geeignet in das Modell abzubilden. Der Nutzen und Erkenntnisgewinn sollte im Vordergrund stehen und der Beweggrund eines Modells sein. So handelt es sich z. B. bei den Newton'schen Gravitationsgesetzen um Modelle, die unbestreitbar zu einem Erkenntnisgewinn geführt haben.

Ein Modell kann sich jeder Kritik erwehren, indem der Geltungsbereich in kritischen Fällen einfach eingeschränkt wird (Modellplatonismus). Dieses

kann zu unnützen Modellen führen. Diesem Punkt sollte durch das Bereitstellen eines Geltungsbereiches entgegengewirkt werden.

Ein wesentlicher Arbeitsschritt liegt in der Übersetzung sprich Abbildung des Originals in ein Modell. Hierbei ist ein ausgewogenes Verhältnis der antagonistischen Elemente Nutzen, Geltungsbereich und Auswahl der relevanten Eigenschaften zu finden.

Es mag geeignet erscheinen, die Klasse an Methoden der Modellierung zu beschränken. Zum Beispiel kann es nützlich sein, a priori zu entscheiden, Wachstumsmodelle mit Hilfe von Differenzgleichungen oder Differentialgleichungen zu beschreiben.

Es können ebenfalls Modelle von Modellen („Supermodelle“) gebildet werden, die durch Projektion eine andere Abstraktionsebene erhalten. So lassen diese Modelle Rückschlüsse auf das Original und Falsifizierbarkeit der „Supermodelle“ zu. Die Selfish Brain Theorie ist ein Modell. In diesem Modell werden Energiebereitstellungsmechanismen mit Hilfe des Konzepts der *Regelungstechnik* beschrieben (vergleiche Abbildung 2.1 aus Kapitel 2 mit der Abbildung 5.1). Die Regelungstechnik untersucht Modelle, die einer Rückkopplung unterliegen, wobei die Modelle durch *Systeme* dargestellt werden. Hierbei ist ein System ein Gebilde, das aus untereinander in Beziehung stehenden Elementen besteht, die als eigenständige Einheiten aufgefaßt werden können. Solche Systeme lassen sich z. B. durch Differenzgleichungen oder Differentialgleichungen repräsentieren. Dieser Zusammenhang ist auch der Grund, weswegen wir zeitweise nicht von Differentialgleichungssystem, sondern stellvertretend von einem Modell sprechen werden.

In diesem Kapitel werden wir eigene mathematische Modelle präsentieren, die Elemente aus der in Kapitel 2 vorgestellten Selfish Brain Theorie beinhalten. Hierbei konzentrieren wir uns auf zwei der physiologisch beschriebenen Systeme. Einerseits werden wir den Glukose-Metabolismus (Abschnitt 5.2) und andererseits das LHPA-System (Abschnitt 5.3) mathematisch mit Hilfe von Differentialgleichungssystemen modellieren.

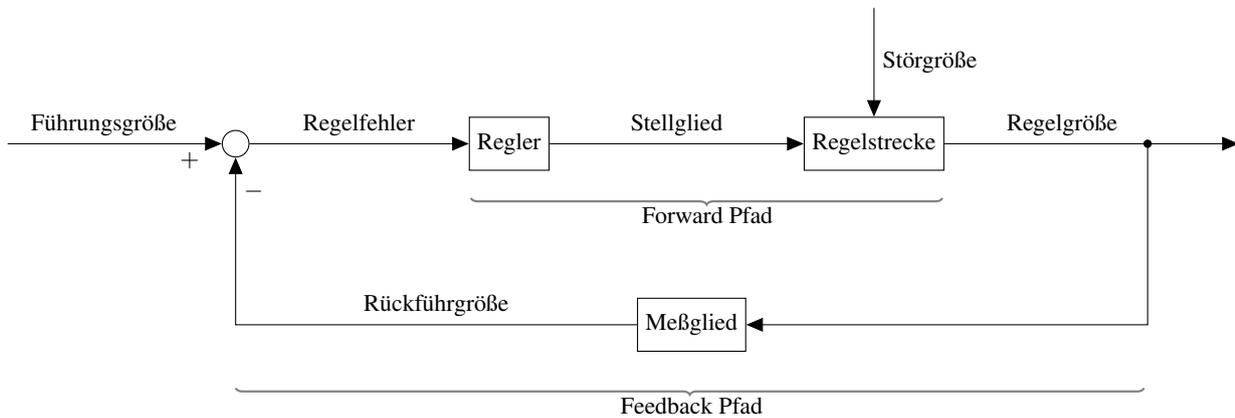


Abbildung 5.1.: Allgemeine Beschreibung eines Regelkreises nach [DiStefano, III u. a., 1990; Geering, 1994] mit den wesentlichen Elementen einer Regulation. In konkret vorliegenden Systemen können einzelne Elemente zusammengefaßt oder jedoch in weitere Elemente aufgespalten werden. Als Beispiel für die Regelkreiselemente haben wir jeweils die entsprechenden Elemente des LHPA-System in Klammern angeführt.

Führungsgröße: Ein vorgegebener Sollwert, der z. B. durch hierarchisch übergeordnete Systeme bestimmt wird (Einfluß der corticalen Balance).

Regler: Anpassungselement, das auf veränderte Einflüsse reagiert. Hier wird eine Strategie entwickelt, auf den *Regelfehler*, der aus Führungsgröße und Rückführgröße entsteht (*Vergleichsstelle*), zu reagieren und die Regelgröße auf einen Sollwert zu bringen (Das durch MR und GR vermittelte Signal im Vergleich zu der corticalen Balance).

Regelstrecke: Dieses Element führt die durch den Regler vorgegebene Aktionen aus und paßt die Regelgröße dem Sollwert an (Die hormonelle Transkription von CRH, ACTH).

Meßglied: Sensor, der den Regler über den Zustand der Regelgröße informiert (Cortisol-Konzentration im Blut).

Stellglied: Das Signal, das der Regler an die Regelstrecke weitergibt (Unter anderem Glutamatausschüttung im limbischen System).

Störgröße: Modifizierende Einflüsse, die z. B. durch Systeme und Störfaktoren hervorgerufen werden (z. B. eine CRH Infusion).

Regelgröße: Die geregelte Größe des Systems (Cortisol ist die geregelte Größe).

Rückführgröße: Größe, die den Regler über den gemessenen Zustand der Regelgröße informiert (Die Cortisol Menge, die z. B. von den limbischen Neuronen aufgenommen wird).

Feedback Pfad: Beschreibt den Pfad von der Regelgröße zum Regler (Cortisol Signal von der Nebenniere auf das Gehirn).

Forward Pfad: Beschreibt den Pfad vom Regler zur geregelten Größe (Vom ausgehenden Glutamat Signal aus dem limbischen System bis hin zur Nebenniere).

Der Abschnitt 5.2 unterteilt sich in vier weitere Abschnitte, von denen die ersten beiden Abschnitte 5.2.1 und 5.2.2 bereits bekannte Modellierungen des Glukose-Metabolismus' behandeln. Im folgenden Abschnitt 5.2.3 werden wir das von uns entwickelte Glukose Modell vorstellen, wobei wir eine reduzierte und detailreiche Varianten diskutieren. Den Abschluß über Glukose Modelle bildet Abschnitt 5.2.4, in dem wir ein kurzes Fazit über die vorgestellten Modelle darlegen.

Abschnitt 5.3 untergliedert sich in fünf Unterabschnitte. Da die Modelle des LHPA-Systems in der Praxis nicht so etabliert sind wie die der Glukose Modelle, geben wir einen ausführlichen Überblick über die bereits veröffentlichten Modelle (Abschnitt 5.3.1 – 5.3.3). Im folgenden Abschnitt 5.3.4 werden wir ein sehr detailgetreues Modell

des LHPA-Systems vorstellen. Im Hinblick auf eine Falsifizierbarkeit anhand von klinischen Daten präsentieren wir in Abschnitt 5.3.5 ein reduziertes Modell, das die wesentlichen Elemente der Selfish Brain Theorie wiedergibt. Bezüglich dieses Modells werden wir eine Parameterschätzung durchführen (Kapitel 6) und die Ergebnisse in Kapitel 7 präsentieren.

Zu den jeweilig vorgestellten Modellen werden SIMULINK-Modelle präsentiert. Eine Einführung in die Programmierung von SIMULINK ist unter <http://www.mathworks.com/access/helpdesk/help/toolbox/simulink/> (Stand 14. August 2006) zu finden. SIMULINK-Kenntnisse werden im weiteren vorausgesetzt. Zusätzlich zu den SIMULINK-Modellen sind typische Konzentrationsverläufe graphisch dargestellt. Eine detaillierte

Evaluierung dieser Verläufe können nur im direkten Vergleich mit klinischen Daten erfolgen. Da wir jedoch nur das Modell aus Abschnitt 5.3.5 zur Parameterschätzung heranziehen werden, geben die Konzentrationsverläufe lediglich einen „Eindruck“ der Modelle wieder.

5.1. Modellierungshilfen

Bevor wir die mathematische Modellierung des Glukose-Metabolismus' und des LHPA-Systems präsentieren, werden wir noch eine Reihe von Antworten auf allgemeine Fragen zur Modellierung endokriner Systeme geben: „Wie können externe Signale integriert werden?“, „Was bedeutet eine Homöostase in einer mathematischer Formulierung?“, „Wie sind zeitliche Verzögerungen mathematisch zu modellieren?“ und weitere.

5.1.1. Störgrößen

Wie erwähnt werden wir in den kommenden Abschnitten Modelle endokriner Systeme betrachten. So werden das Glukose-Insulin- oder aber auch das LHPA-System als isolierte und autonome Systeme vorgestellt. In der Zeit variable äußere Einflüsse dieser Systeme werden in den Modellen durch Störgrößen $p(t)$ (engl. disturbance) dargestellt [DiStefano, III u. a., 1990]. Je nach Ursache des äußeren Einflusses, kann die Störgröße höchst unterschiedliche Gestalt besitzen. Eine langanhaltende konstante Cortisol-Infusion über den Zeitraum $[t_0, t_1]$ wird üblicherweise durch die Funktion

$$p(t) := \begin{cases} d, & \text{für } t_0 < t < t_1 \\ 0, & \text{sonst.} \end{cases} \quad (5.1)$$

mit $d > 0$ ausgedrückt. Eine Glukose-Injektion könnte ebenfalls durch eine Pulsfunktion obigen Typs modelliert werden. Das numerische Lösen einer Differentialgleichung mit einer kurzen Pulsfunktion ($t_1 - t_0$ klein) könnte jedoch zu numerischen Schwierigkeiten führen. Desweiteren ist die Modellierung mit Hilfe einer Sprungfunktion eher unphysiologisch. Adäquater ist hier eine Funktion, die schnell ansteigt und einen entsprechend langsameren Abfall besitzt. Die *Gammaverteilung* besitzt ein solches Verhalten und eignet sich daher als Modellierung einer Störfunktion

$$\gamma(t; \alpha, \beta, t_0) := \begin{cases} \frac{\alpha^\beta e^{-\alpha(t-t_0)}}{\Gamma(\beta)(t-t_0)^{1-\beta}}, & \text{für } t > t_0 \\ 0, & \text{für } t \leq t_0, \end{cases} \quad (5.2)$$

wobei $t_0 \in \mathbb{R}$, $\alpha, \beta > 0$ und Γ die *Gammafunktion* ist (für $\beta > 0$ gilt $\Gamma(\beta) := \int_0^\infty e^{-\tau} \tau^{\beta-1} d\tau$) [zur

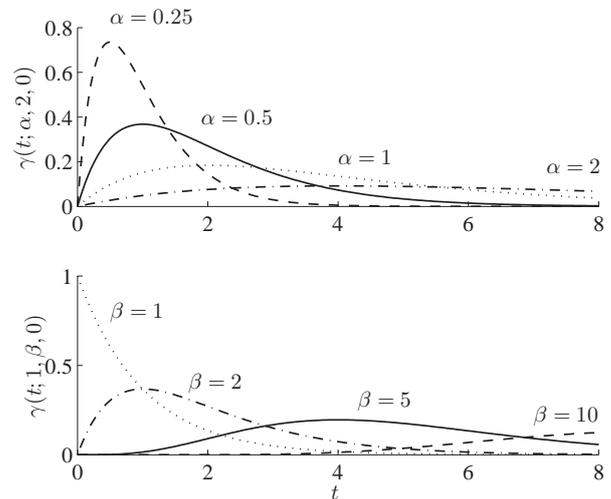


Abbildung 5.2.: Die Gammaverteilung $\gamma(t; \alpha, \beta, t_0)$ nach Gleichung (5.2) mit verschiedenen Werten für α und β . Für kleine Werte $t - t_0 > 0$ bestimmt $(t - t_0)^{\beta-1}$ hauptsächlich das Verhalten von γ . Wohingegen für größere Werte der Abfall des exponentiellen Faktors $e^{-\alpha(t-t_0)}$ maßgeblich wird.

Gammafunktion siehe z. B. Königsberger, 1995]. Die Gammaverteilung ist für verschiedene Werte von α und β in Abbildung 5.2 dargestellt. Für die Gammaverteilung gilt $\int_{-\infty}^{\infty} \gamma(t, \alpha, \beta, t_0) dt = 1$ und γ besitzt ihr Maximum in $t_{\max} = \frac{\alpha^{\beta-1}}{\Gamma(\beta-1)}$ [Chow und Teicher, 1997]. Daher eignet sich $p(t) := d\gamma(t; \alpha, \beta, t_0)$ mit $d > 0$ als Störgröße [Manuskript von De Gaetano u. a., 2002].

Besitzt ein System Wechselwirkungen mit anderen Systemen, die in der Modellierung bislang keine Beachtung fanden, so können diese Einflüsse ebenfalls als Störgröße integriert werden. Als Beispiel fügt sich die „innere Uhr“ als Takt- oder besser als Impulsgeber für das LHPA-System ein. Hier kann der tägliche Rhythmus des Cortisolprofils durch periodische Funktionen wie Sinus oder Cosinus abgebildet werden, z. B. $p(t) := d \cos(\omega t)$ mit $d, \omega > 0$ (vergleiche Abschnitt 5.3.3 oder [Lenbury und Pechenburawana, 1991]). Man beachte hierbei, daß Störgrößen auf eine beeinflusste Substanz stimulatorisch $p(t) > 0$ für alle $t \in \mathbb{R}$ jedoch auch inhibitorisch $p(t) < 0$ über eine Zeitperiode $t = [t_0, t_1]$ sein können. Bei einem inhibitorischen Einfluß der Störgröße $p(t)$ ist auf potentielle Abhängigkeit von der Konzentration der Substanz selbst zu achten, da in diesem Fall mathematisch negative Konzentrationen möglich wären.

5.1.2. Homöostase

Wie schon in Abschnitt 2.11 erwähnt wurde der Begriff der Homöostase von W. Cannon 1932 geprägt [Cannon, 1932]. Der Begriff beschreibt allgemein die Befähigung eines Systems, sich ohne Fremdeinwirkungen mit Hilfe von Feedbackmechanismen in engen Grenzen in einem stabilen Zustand zu halten. Der Ausdruck Homöostase wird für gewöhnlich in biologischen und medizinischen Zusammenhängen gebraucht.

Wir verwenden in der mathematischen Darstellung von Systemen ausschließlich Systeme von gewöhnlichen Differentialgleichungen. Es stellt sich die Frage, auf welche Weise sich der Begriff der Homöostase auf die konkrete mathematische Umsetzung übertragen läßt. Ist ein Differentialgleichungssystem $\frac{dy}{dt} = f(y)$ gegeben, so sind mögliche zeitabhängige Störgrößen $p(t)$ zunächst zu vernachlässigen, i. e. $p \equiv 0$. Befindet sich ein System in einer Homöostase, so verweilt die Lösung der Differentialgleichung y in einem stationären Zustand. Wir nähern uns jetzt der mathematischen Formulierung einer Homöostase.

Definition 5.1.1. Der Punkt $y^\infty \in \mathbb{R}^n$ heißt stationärer Punkt oder auch Fixpunkt der Differentialgleichung $\frac{dy}{dt} = f(y)$, wenn die Fixpunktgleichung $y(t; t^\infty, y^\infty) = y^\infty$ für alle $t \in [t^\infty, \infty)$ erfüllt ist. Der Punkt $y^\infty \in \mathbb{R}^n$ ist genau dann stationärer Punkt der Differentialgleichung $\frac{dy}{dt} = f(y)$, wenn $f(y^\infty) = 0$ gilt.

Lemma 5.1.2. Ausgehend von der Notation aus Definition 5.1.1 ist der Punkt $y^\infty \in \mathbb{R}^n$ ist genau dann stationärer Punkt der Differentialgleichung $\frac{dy}{dt} = f(y)$, wenn $f(y^\infty) = 0$ gilt.

Beweis. [Siehe Hale und Koçak, 1991, Seite 11] \square

Für die Homöostase ergibt sich jedoch die weitere Forderung der Stabilität. D. h. befindet sich das System in der Nähe der Homöostase, so wird es den homöostatischen Zustand auch erreichen.

Definition 5.1.3. Ein stationärer Punkt y^∞ heißt Ljapunow stabil, wenn für jedes $\varepsilon > 0$ ein $\delta > 0$ existiert, so daß $\|y(t; t_0, y_0) - y^\infty\| < \varepsilon$ für alle $t \in (t_0, \infty)$, falls $\|y_0 - y^\infty\| < \delta$ gilt. Ist der Punkt nicht Ljapunow stabil, so heißt er Ljapunow instabil. Ein Punkt y^∞ heißt attraktiv, wenn ein $\delta > 0$ existiert, so daß für jedes y_0 mit $\|y_0 - y^\infty\| < \delta$ folgt, daß $\lim_{t \rightarrow \infty} y(t; t_0, y_0) = y^\infty$. Der Punkt y^∞ heißt asymptotisch stabil, wenn er attraktiv und Ljapunow stabil ist.

Mathematisch identifizieren wir die Homöostase eines Systems als einen asymptotisch stabilen Punkt einer Differentialgleichung.

Das Arbeitsgebiet der *Dynamischen Systeme* befaßt sich mit Stabilitätsanalysen. In einem System die asymptotische Stabilität eines stationären Punktes zu bestätigen, kann sich als sehr aufwendig erweisen. Die Methoden dieses Fachgebietes sind sehr umfangreich. Wir möchten hier nur kurz Nachweismethoden anführen. Näheres zu Dynamischen Systemen ist in den Büchern [Hale und Koçak, 1991; Arrowsmith und Place, 1994; Robinson, 1999] zu finden.

Die Realteile der Eigenwerte der Jacobi-Matrix des Vektorfeldes geben Hinweise auf die Ljapunow-Stabilität des Differentialgleichungssystems.

Satz 5.1.4 (Hartman-Grobman). Sei y^∞ ein hyperbolischer Fixpunkt der Differentialgleichung $\frac{dy}{dt} = f(y)$, dann existiert eine Umgebung von y^∞ , in der f topologisch äquivalent zum linearisierten Vektorfeld Jy mit $J := D_y f(y^\infty)$ ist.

Beweis. [Siehe Robinson, 1999, Kapitel 5.7] \square

Hierbei heißt ein stationärer Punkt y^∞ hyperbolischer Fixpunkt, wenn alle Eigenwerte der Jacobi Matrix $D_y f(y^\infty)$ nicht verschwindende Realteile besitzen. Desweiteren bedeutet *topologisch äquivalent* im wesentlichen, daß ein (zeitlich) richtungserhaltender Homöomorphismus zwischen den Vektorfeldern f und Jy existiert. Zur Definition von topologisch äquivalent verweisen wir auf [Robinson, 1999, Seite 115]. Der Satz von Hartman-Grobman sagt unter obigen Einschränkungen aus, daß sich ein nichtlineares System in der Nähe der stationären Punkte wie dessen Linearisierungen in diesem Punkt verhält. Demnach wird das Verhalten von nichtlinearen Systemen auf das Verhalten von linearen Systemen zurückgeführt. Für lineare System gilt folgender Satz.

Satz 5.1.5. Sei y^∞ ein stationärer Punkt des Differentialgleichungssystems $\frac{dy}{dt} = Jy$ mit $J \in \mathbb{R}^{n \times n}$. Die Art des stationären Punktes y^∞ ist durch die Eigenwerte $\lambda_1, \dots, \lambda_n$ von J bestimmt.

1. Gilt $\Re(\lambda_j) < 0$ für alle j , genau dann ist y^∞ asymptotisch stabil.
2. Gilt $\Re(\lambda_j) > 0$ für ein j , so ist y^∞ instabil.
3. Gilt $\Re(\lambda_j) \leq 0$ für alle j und ist zu allen λ_k mit $\Re(\lambda_k) = 0$ die algebraische gleich der geometrische Vielfachheit, genau dann ist y^∞ stabil.

Beweis. [Siehe Meyberg und Vachenaer, 2001, Seite 141f] \square

Dienlich für den Nachweis der negativen Realteile sämtlicher Eigenwerte der Jacobi Matrix J ist das Hurwitz-Kriterium, indem das charakteristische Polynom von J betrachtet wird.

Satz 5.1.6 (Hurwitz-Kriterium). *Haben sämtliche Nullstellen der Gleichung*

$$q(\lambda) = \sum_{j=0}^n a_j \lambda^j = 0$$

für $a_j \in \mathbb{R}$, $j = 0, \dots, n$ negativen Realteil, so gilt notwendig $a_j > 0$ für $j = 0, \dots, n$. Sämtliche Nullstellen der Gleichung $q(\lambda) = \sum_{j=0}^n a_j \lambda^j = 0$ mit $a_n > 0$ haben genau dann negativen Realteil, wenn alle $a_j > 0$, $j = 0, \dots, n$ sind und wenn die Determinante $(n-1) \times (n-1)$ Matrix

$$\begin{pmatrix} a_1 & a_0 & 0 & \cdots & \cdots & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 & a_0 & \cdots & 0 \\ a_5 & a_4 & a_3 & a_2 & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ a_{2n-3} & a_{2n-4} & a_{2n-5} & a_{2n-6} & \cdots & a_{n-1} \end{pmatrix}$$

sowie alle Unterdeterminanten positiv sind, wobei $a_j = 0$ für $j > n$ gelte. In diesem Fall heißt q Hurwitzpolynom.

Beweis. [Siehe Meyberg und Vachenaer, 2001, Seite 146] \square

Der Begriff der Homöostase in biologischen Systemen findet zumeist eine intuitive Verwendung. Die mathematische Analyse des „Stabilitätsverhaltens“ ermöglicht jedoch eine exakte Charakterisierung des mathematischen und somit auch des biologischen Systems. Fragen wie „Hat das System ein oszillierendes Verhalten?“, „Besitzt das System verschiedene Gleichgewichte?“ oder „Wie reagiert das System auf äußere Einflüsse?“ können hiermit eine Beantwortung finden. Näheres entnehme man z. B. [Beuter u. a., 2003; Imboden und Koch, 2003].

5.1.3. Verzögerungen

Zeitliche Verzögerungen sind häufig in biologischen und medizinischen Systemen zu finden. So wirkt z. B. das zu einem Zeitpunkt t aus der β -Zelle freigesetzte Insulin erst nach einiger Zeit $t + \tau$ in den Muskel- und Fettzellen, da es über den Blutkreislauf zu den Wirkzellen transportiert werden muß. Es entsteht zwischen der Sekretion und der Wirkung also eine zeitliche Verzögerung

$\tau > 0$.

Allgemein möchten wir vereinfachend davon ausgehen, daß Verzögerungen unabhängig von dem Zustand des Systems stets konstant sind. Diese Modellannahmen lassen sich im mathematischen Modell auf Systeme von Differentialgleichungen übertragen. Eine (konstant) verzögerte Differentialgleichung (engl. delay differential equation) habe die Gestalt

$$\frac{dy}{dt} = f(t, y(t), y(t - \tau_1), \dots, y(t - \tau_m))$$

für $t \geq t_0$, (5.3)

mit $\tau_1, \dots, \tau_m > 0$. Mit der Anfangsbedingung

$$y(t) = y_0(t) \quad \text{für } t < t_0, \quad (5.4)$$

ergibt sich eine Anfangswertaufgabe für verzögerte Differentialgleichungen. Wir setzen voraus, daß die Funktion y_0 für $t \leq t_0$ hinreichend glatt sei.

Die Lösung der Anfangswertaufgabe aus Gleichung (5.3) mit (5.4) kann sich aus der *Methode der Schritte* ergeben. Wir möchten ohne Einschränkung der Allgemeinheit zur Herleitung annehmen, daß es nur eine Verzögerung $\tau > 0$ gibt. Bei der Methode der Schritte zerlegt man die Differentialgleichung (5.3) in geeignete Intervalle, auf denen man die Anfangswertaufgabe für verzögerte Differentialgleichungen auf eine Anfangswertaufgabe für gewöhnliche Differentialgleichung zurückführt. Die Intervalle ergeben sich aus den Intervallgrenzen $t_k = t_0 + k\tau$ mit $k = 0, 1, 2, \dots$. Zunächst wird das Intervall $[t_0, t_1)$ betrachtet. Wegen der Anfangsbedingung kann hier die Anfangswertaufgabe (5.3) mit (5.4) als Anfangswertaufgabe für gewöhnliche Differentialgleichungen geschrieben werden

$$\frac{dy}{dt} = f(t, y(t), y_0(t - \tau))$$

für $t \in [t_0, t_1)$ und $y(t_0) = y_0(t_0)$. (5.5)

Nehmen wir an, daß das Vektorfeld f Lipschitzstetig bezüglich y sei, so besitzt die Anfangswertaufgabe (5.5) eine eindeutig bestimmte Lösung y_1 auf $[t_0, t_1]$ (siehe Abschnitt 3.2). Mit der Lösung y_1 auf $[t_0, t_1]$ läßt sich ein neuer Schritt für das nächste Intervall $[t_1, t_2)$ durchführen

$$\frac{dy}{dt} = f(t, y(t), y_1(t - \tau))$$

für $t \in [t_1, t_2)$ und $y(t_1) = y_1(t_1)$.

Dieses Verfahren kann iterativ angewendet werden. Obgleich f und y_0 beliebig glatt sein können,

überträgt sich diese Glattheit nicht auf die Lösung y in den Punkten t_k . Im allgemeinen ist y in t_0 nicht differenzierbar, i. e. $\frac{dy_0(t_0)}{dt} \neq \frac{dy_1(t_0)}{dt}$ und es existieren in den Punkten t_k mit $k > 0$ Unstetigkeiten in den höheren Ableitungen, da die Ableitung von y in t_{k+1} von t_k abhängt

$$\frac{dy_{k+1}(t_{k+1})}{dt} = f(t_{k+1}, y(t_{k+1}), y(t_k)) \quad (5.6)$$

für $k = 0, 1, \dots$. Mit der Darstellung (5.6) übertragen sich die Aussagen über Existenz und Eindeutigkeit einer Lösung aus dem Satz 3.2.3 auf die Anfangswertaufgabe (5.3).

Beispiel 5.1.7. Betrachten wir die verzögerte Differentialgleichung

$$\begin{aligned} \frac{dy}{dt} &= -y(t-1) \quad \text{für } t \geq 0, \\ y(t) &= 1 \quad \text{für } t < 0. \end{aligned} \quad (5.7)$$

Nach Voraussetzung ist die Lösung im Intervall $t \in [-1, 0)$ konstant $y_0(t) = 1$. Überprüft man das Intervall $t \in [0, 1)$, so ergibt sich die eindeutige Lösung $y_1(t) = 1 - t$ aus der Anfangswertaufgabe

$$\frac{dy_1}{dt} = -1 \quad \text{mit } y_1(0) = 1.$$

Auf dem Intervall $t \in [1, 2)$ erhalten wir die Lösung $y_2(t) = \frac{1}{2}t^2 - 2t + \frac{3}{2}$ aus der Anfangswertaufgabe

$$\frac{dy_2}{dt} = (t-1) - 1 \quad \text{mit } y_2(1) = 0$$

und auf dem Intervall $t \in [2, 3)$ die Lösung $y_3(t) = -\frac{1}{6}t^3 + \frac{3}{2}t^2 - 4t + \frac{17}{6}$ aus

$$\begin{aligned} \frac{dy_3}{dt} &= -\frac{1}{2}(t-1)^2 + 2(t-1) + \frac{3}{2} \\ &\quad \text{mit } y_3(2) = -\frac{1}{2}. \end{aligned}$$

Diese Lösungsmethode kann iterativ fortgesetzt werden. Die Lösung y der verzögerten Differentialgleichung (5.7) setzt sich stückweise aus den Lösungen y_j auf den Intervallen $[j-1, j)$ zusammen (vergleiche Abbildung 5.3). Zu den Zeitpunkten $t = k$ mit $k \in \mathbb{N}$ besteht eine Unstetigkeit in den Ableitungen

$$0 = \frac{d^{(k+1)}y_k(k)}{dt^{(k+1)}} \neq \frac{d^{(k+1)}y_{k+1}(k)}{dt^{(k+1)}} = (-1)^{k+1}.$$

Insbesondere der Umstand der Unstetigkeiten in den Ableitungen bereitet Schwierigkeiten in der numerischen Lösung des verzögerten Anfangswertproblems. Iterativ kann die Anfangswertaufgabe (5.3) mit (5.4) mit Hilfe der vorgestellten Algorithmen

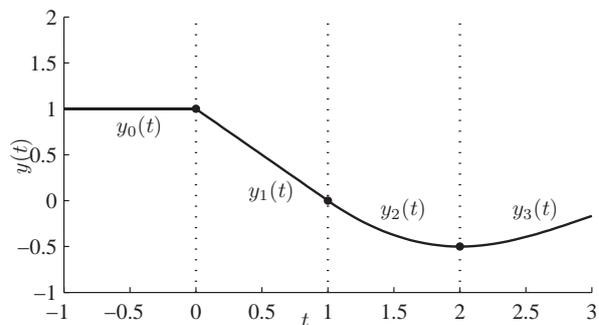


Abbildung 5.3.: Lösung der verzögerten Differentialgleichung aus Beispiel 5.1.7.

aus Kapitel 3 numerisch gelöst werden. Die Algorithmen sind in zwei Punkten zu modifizieren. Zum einen sind die verzögerten Werte $y(t - \tau)$ durch Interpolation oder Extrapolation aus bereits numerisch ermittelten Werten u_j zu berechnen (vergleiche Abschnitt 3.3). Zum anderen ist die Schrittweite der Algorithmen anzupassen, so daß die Intervallgrenzen t_k berücksichtigt werden. Kleine Zeitverzögerungen τ können demnach zu langsamen Algorithmen führen. Wir möchten nicht in die Details und Verbesserungen verzögerter Algorithmen eingehen. Wir verweisen auf das Buch von A. Bellen und M. Zennaro [Bellen und Zennaro, 2003, im besonderen Kapitel 6]. Unter MATLAB steht mit dem Algorithmus `dde23` ein numerischer Differentialgleichungslöser mit konstanter Verzögerung zur Verfügung.

Lineare Module

In den kommenden Modellen werden Stoffabbau/Inaktivierung oder Stimulation zum Teil durch lineare Beziehungen ausgedrückt. Dieses ist jedoch eine starke Vereinfachung. So wird z. B. die Inaktivierung von Cortisol durch Enzyme gesteuert. Diese enzymatische Reaktion folgt der in Abschnitt 4.3 beschriebenen Reaktionsdynamik und besitzt ein Sättigungsverhalten. Ebenso verhält sich z. B. die Stimulation von Cortisol durch ACTH, die durch ACTH-Rezeptoren geregelt wird. Die Linearisierung folgt dem Grundsatz, sich bei der Modellierung auf das Wesentliche zu beschränken. Besitzen also bestimmte Bindungskinetiken kein wesentliches regulatorisches Element (z. B. nur einfache Signalweiterleitung), so werden diese nicht durch Bindungsdynamiken modelliert. Lineare Näherungen bilden in diesen Fällen eine ausreichende Näherung (vergleiche Abbildung 5.4).

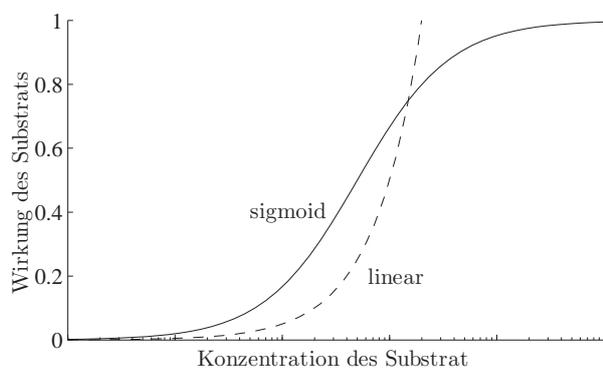


Abbildung 5.4.: Graphischer Vergleich zwischen einer Bindungsdynamik und einer linearen Funktion auf einer semi-logarithmischen Skala. Die linearen Wirkungskurven können als grobe Näherung angenommen werden, erst bei sehr hohen Konzentrationen weichen die beiden Funktionen von einander stark ab.

Dimensionen

In diesem Kapitel über Modellierung geht es vorrangig um qualitative Aussagen der Modelle. Es steht also im Vordergrund, ob sich das betrachtete Modell den realen Bedingungen entsprechend verhält. Eine quantitative Analyse der Modelle wird erst im Vergleich mit klinischen Daten relevant. Aus diesem Grund werden wir bewußt nicht in diesem Kapitel auf Maßeinheiten eingehen.

5.2. Glukose Modelle

Der Typ 2 Diabetes ist eine direkte Folge von Störungen des Glukose-Metabolismus'. Nach Angaben der WHO (engl. world health organization) litten 1985 rund 30 Millionen Menschen weltweit an dieser Krankheit. Im Jahre 2000 sollen es schon um die 177 Millionen Menschen gewesen sein. Laut Prognosen wird diese Zahl im Jahr 2025 auf 300 Millionen ansteigen. Es wird geschätzt, daß derzeit über 4 Millionen Menschen jährlich an den Folgen von Diabetes sterben. Die hiermit verbundenen ökonomischen Schäden sind beträchtlich. Im Jahre 1997 wurde allein in den USA für die Behandlung von Diabetes eine Summe 44 Milliarden Dollar aufgewendet [WHO – Department of Noncommunicable Disease Management, 2003].

Von zentraler Bedeutung in diesem Zusammenhang ist also das Verständnis, wie der Glukose-Metabolismus arbeitet, wodurch die Störungen hervorgerufen und wie diese behandelt werden können. Mathematische Modellierungen des Glukose-Metabolismus' haben sich hierbei als nützliches Werkzeug herausgestellt. Sie tragen

nicht nur zum Verständnis der Funktionsweise und zur Analyse bei, sondern helfen darüberhinaus Patienten mit Diabetes bei einer automatisierten Stabilisierung ihres Glukose-Metabolismus'. Mathematische Modelle können darüberhinaus zur Evaluation neuer Therapien dienlich sein.

Wir werden in den Abschnitten 5.2.1 und 5.2.2 aus der Fülle von Glukose Modellen zwei klassische Modelle vorstellen. Worauf wir in Abschnitt 5.2.3 ein von uns entwickeltes Modell präsentieren, das abweichend von der klassischen glukostatischen oder lipostatischen Hypothese die neuen Erkenntnisse der Selfish Brain Theorie umsetzt. Einige Anmerkungen, Vergleiche der Modelle und Einordnungen werden wir im abschließenden Abschnitt 5.2.4 darlegen.

5.2.1. Ackerman Modell

Im Jahr 1964 veröffentlichten E. Ackerman und seine Kollegen eines der ersten mathematischen Modelle, welches die Wechselwirkung zwischen Blutglukose und Hormonen beschreibt [Ackerman u. a., 1964], wobei wesentliche Ergebnisse von V. Bolie mit einfließen [Bolie, 1961]. Beruhend auf dem Ackerman Modell wurden mit Hilfe der Methode der optimalen Kontrolle (engl. optimal control) Patienten mit Diabetes behandelt [Swan, 1984]. Ziel der Therapie ist, die Blutglukose (ge-regelte Größe) durch Insulin-Zuführung (Regler) konstant zu halten. Die Menge des zugeführten Insulins ergibt sich hierbei aus dem mathematischen Modell. Die kontrolltheoretischen Annahmen des Ackerman Modells beruhen somit auf der glukostatische Hypothese.

Seien \tilde{f}_1 und \tilde{f}_2 zunächst unbekannte Funktionen. Beide Funktionen seien abhängig von der Konzentration der Blutglukose G und von einer gewichteten Konzentration von Hormonen I , welche einen Einfluß auf den Glukose-Metabolismus nehmen (vorrangig Insulin). Das Ackerman Modell läßt sich aus dem Differentialgleichungssystem

$$\begin{aligned}\frac{dG}{dt} &= \tilde{f}_1(G, I) + p(t) \\ \frac{dI}{dt} &= \tilde{f}_2(G, I)\end{aligned}$$

herleiten. Die Funktion p beschreibt die Nahrungsaufnahme. Der externe Einfluß p ist somit eine Störfunktion im Ackerman Modell. Seien weiter G^∞ und I^∞ die korrespondierenden homöostatischen Konzentrationen von G und I (d.h. $\tilde{f}_1(G^\infty, I^\infty) = \tilde{f}_2(G^\infty, I^\infty) = 0$), so werden durch

$g(t) := G(t) - G^\infty$ und $i(t) := I(t) - I^\infty$ die Abweichung von der Homöostase beschrieben. Es wird angenommen, daß das Verhältnis der Konzentrationen zu den entsprechenden Abweichungen relativ gering ist (die Blutglukose ist in engen Grenzen geregelt). Demnach ist eine lineare Taylorapproximation f_1 und f_2 der Funktionen \tilde{f}_1 und \tilde{f}_2 mit Entwicklungspunkt (G^∞, I^∞) eine hinreichend gute Näherung und es ergibt sich

$$\begin{aligned} f_1(G, I) &= \tilde{f}_1(G^\infty, I^\infty) - m_1 g(t) - m_2 i(t) \\ f_2(G, I) &= \tilde{f}_2(G^\infty, I^\infty) - m_3 i(t) - m_4 g(t) \end{aligned}$$

mit

$$\begin{aligned} m_1 &= -\frac{\partial f_1(G^\infty, I^\infty)}{\partial g} & m_2 &= -\frac{\partial f_1(G^\infty, I^\infty)}{\partial i} \\ m_3 &= -\frac{\partial f_2(G^\infty, I^\infty)}{\partial i} & m_4 &= -\frac{\partial f_2(G^\infty, I^\infty)}{\partial g}, \end{aligned}$$

woraus sich das Differentialgleichungssystem

$$\begin{aligned} \frac{dg}{dt} &= -m_1 g(t) - m_2 i(t) + p(t) \\ \frac{di}{dt} &= -m_3 i(t) - m_4 g(t) \end{aligned} \quad (5.1)$$

ergibt. Für die vier konstanten Parameter m_1, m_2, m_3 und m_4 treffen die folgenden Aussagen zu:

- $m_1 > 0$: Im Fall $i = p \equiv 0$ wird Glukose weiterhin z. B. durch die Leber abgebaut (oder in Glykogen gespeichert). Daher wirkt Glukose negativ auf die eigene Produktion.
- $m_2 > 0$: Durch das Vorhandensein von Insulin wird Glukose in Fettzellen abgespeichert und hat damit eine inhibitorische Wirkung auf den Glukosezuwachs.
- $m_3 > 0$: Gilt $g \equiv 0$ nimmt die Insulin-Konzentration durch metabolischen Abbau weiterhin ab und die Insulin-Konzentration wirkt hemmend auf die eigene Produktion.
- $m_4 < 0$: Glukose stimuliert die Produktion von Hormonen, insbesondere wird Insulin verstärkt durch höhere Glukose-Konzentrationen gebildet.

Das Ackerman Modell besitzt bei $p \equiv 0$ einen stationären Punkt in $(g^\infty, i^\infty) = (0, 0)$ was unmittelbar aus der Konstruktion des Modells folgt. Dieser Punkt ist asymptotisch stabil, da alle Hauptminoren der Jacobi-Matrix des Vektorfeldes negativ sind.

Das Ackerman Modell wurde in einem SIMULINK Programm umgesetzt (siehe Abbildung 5.5). Typische Konzentrationsverläufe sind in Abbildung 5.6 zu finden.

Ist der Glukose-Metabolismus gestört, wie es z. B. bei Patienten mit Diabetes der Fall ist, wäre eine Stabilisierung des Systems durch kontinuierlich zugeführtes exogenes Insulin $u(t)$ wünschenswert. Das Gleichungssystem (5.1) geht für $p \equiv 0$ über in

$$\frac{dg}{dt} = -m_1 g(t) - m_2 i(t) \quad (5.2)$$

$$\frac{di}{dt} = -m_3 i(t) - m_4 g(t) + u(t). \quad (5.3)$$

Nach der glukostatischen Hypothese ist es Ziel, die Glukose-Konzentration auf einem konstanten Wert \tilde{G}^∞ zu halten, wobei aus klinischen Gesichtspunkten eine geringe Menge an Insulin aufzuwenden sei. Der homöostatische Punkt \tilde{G}^∞ wird als eine allgemeine Richtgröße gesehen (circa 70 mg dl^{-1}) und muß nicht der Homöostase G^∞ eines einzelnen Individuums entsprechen. Ausdruck finden obige Bedingungen in der Minimierung des Funktionales V

$$V(u) = \int_0^\infty (g(t) - \bar{g})^2 + \rho u(t)^2 dt, \quad (5.4)$$

wobei sich g aus der Differentialgleichung (5.2) mit geeignet gewählten Anfangsbedingungen ergibt. Die Konstante \bar{g} beschreibt die Abweichung zwischen gewünschter und pathologischer Homöostase $\bar{g} := \tilde{G}^\infty - G^\infty$ und $\rho > 0$ beschreibt, wie stark der Einfluß des aufgewendeten exogenen Insulins einfließt. In mobilen Insulinpumpen für Patienten mit Diabetes wird ein solches Funktional (5.4) verwendet, um die Blutglukose zu kontrollieren. Es ist zu bedenken, daß die optimale Kontrolle nur auf einem begrenzten Intervall und nicht wie in Gleichung (5.4) auf $t \in [0, \infty)$ stattfindet. Weiteres hierzu findet sich im Buch von George Swan [Swan, 1984] und [Swan, 1982].

Entwickelt wurde das Ackerman Modell jedoch nicht mit dem Ziel eines automatisierten Insulingebbers. Vielmehr diente dieses Modell der Beschreibung des „oralen Glukose Toleranz Tests“ (OGTT, engl. oral glucose tolerance test), um hierbei Unterschiede zwischen gesunden Menschen und Patienten mit Diabetes herauszuarbeiten. Der OGTT mißt die Fähigkeit einer Versuchsperson, eine bestimmte Menge an oral verabreichter Glukose zu metabolisieren (normalerweise $1.75 \text{ g pro kg Körpergewicht}$). Zuvor wird jedoch der basale Blutglukosewert G^∞ gemessen. Bei gesunden Menschen steigt der Blutzuckerspiegel nach 30 Minuten auf einen

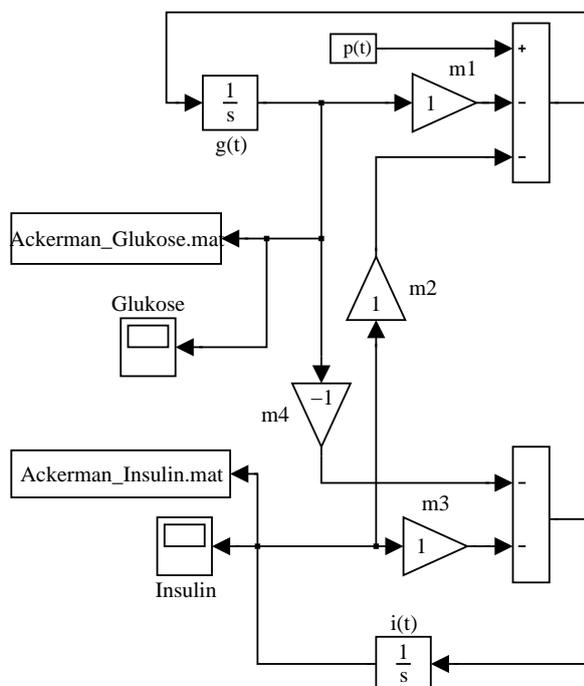


Abbildung 5.5.: Eine SIMULINK-Implementation des Ackerman Modells. Als Störgröße wurde $p(t) = \gamma(t; \alpha, \beta, 0)$ gewählt (vergleiche Gleichung (5.2)).

moderaten Höchstwert an und erreicht nach eineinhalb Stunden wieder ein basales Niveau. Bei Patienten mit Diabetes fällt der Glukoseauschlag höher aus und benötigt längere Zeit, den Basalwert wieder zu erreichen [Swan, 1984]. Im OGTT wurden in der Vergangenheit nur Glukosewerte zur Analyse herangezogen, weswegen das Differentialgleichungssystem (5.1) auch bisweilen äquivalent (unter der Annahme der Differenzierbarkeit von p) in einer Differentialgleichung zweiter Ordnung dargestellt wurde

$$\frac{d^2g}{dt^2} + (m_1 + m_3) \frac{dg}{dt} + (m_1m_3 - m_2m_4)g(t) = m_3p(t) + \frac{dp}{dt}.$$

Das Ackerman Modell gilt als ein erster Ansatz, die Dynamik des Glukose-Metabolismus' zu beschreiben, wobei die klinische Aussagekraft der Parameter m_1, m_2, m_3 und m_4 gering ist [siehe Swan, 1984, Seite 83].

5.2.2. Minimalmodell

Das wohl bekannteste Glukose Modell ist das sogenannte *Minimalmodell* (engl. minimal model) von R. N. Bergman u. a. [Bergman u. a., 1979] aus dem Jahr 1979. Dieses Modell wurde entwickelt, den „Intravenösen Glukose Toleranz Test“ (IVGTT, engl. intra venous glucose tolerance

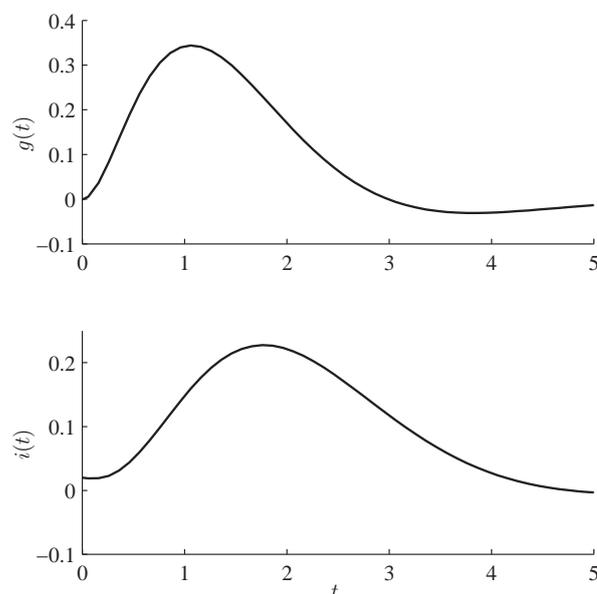


Abbildung 5.6.: Dargestellt sind die Glukose- und Insulinverläufe $g(t)$ und $i(t)$ nach dem Ackerman Modell aus Gleichung (5.1). Verwendet wurde das SIMULINK-Programm aus Abbildung 5.5 mit den beliebig gewählten Konstanten $m_1 = m_2 = m_3 = -m_4 = 1$, $g(0) = 0$, $i(0) = 0.02$ und der Funktion $p(t) = \gamma(t; 2, 2, 0)$ auf dem Intervall $[0, 10]$. Als numerischer Differentialgleichungslöser diente das Runge-Kutta-Verfahren RK4(5) (siehe Kapitel 3). Die Konzentrationsverläufe $g(t)$ und $i(t)$ geben den klinischen Verlauf eines OGTT im wesentlichen wieder. Nach einer Stimulation der Glukose und des Insulins pendelt sich das System auf einen Setpoint ein.

test) zu beschreiben. In dem IVGTT werden den Versuchspersonen (die zuvor 12 Stunden fasten müssen) üblicherweise 0.3 g pro kg Körpergewicht an Glukose injiziert. Während des IVGTT werden in 180 Minuten wiederholt (normalerweise dreißig mal) Blutglukose- und Insulin-Konzentrationen gemessen [Hovorka u. a., 2002]. Das Minimalmodell lehnt sich stark an den IVGTT an und ist nicht für eine allgemeine Beschreibung des Glukose-Metabolismus' gedacht [Khoo, 1999].

Das Differentialgleichungssystem dieses Modells besteht aus drei Gleichungen. Eine charakterisiert die Blutglukose-Konzentration G , eine andere die Insulin-Konzentration I . Die dritte Gleichung wird „remote compartment“ (Fern- oder besser Zwischenkompartiment) genannt. Sie modelliert die zeitliche Verzögerung, mit der Insulin auf den Glukoseabbau wirkt, also eine effektiv wirkende Insulin-Konzentration I_e . Auch in diesem Modell wird von einer Homöostase von Glukose G^∞ und Insulin I^∞ ausgegangen. Das „remote compart-

ment“ wird durch

$$\frac{dI_e}{dt} = -b_2 I_e(t) + b_3 (I(t) - I^\infty), \quad (5.5)$$

mit $b_2, b_3 > 0$ beschrieben. Es steht unter einem auto-inhibitorischen Feedback und wird durch I – je nach Abweichung vom Basalwert I^∞ – positiv oder negativ beeinflusst. Die Gleichung für die Glukose ist durch

$$\frac{dG}{dt} = -b_1 (G(t) - G^\infty) - I_e(t)G(t) \quad (5.6)$$

mit $b_1 > 0$ gegeben. Glukose wird abhängig vom effektiv wirkenden Insulin vom Gewebe aufgenommen und besitzt eine stimulierende Feedbackwirkung, wenn der Basalwert G^∞ unterschritten, und ein negatives Feedback, wenn der Basalwert G^∞ überschritten wird. Die Insulin-Konzentration wird mit $b_4, b_5, b_6 > 0$ durch

$$\frac{dI}{dt} = b_4 [G(t) - b_5]^+ t - b_6 (I(t) - I^\infty) \quad (5.7)$$

beschrieben, wobei

$$[G(t) - b_5]^+ = \begin{cases} G(t) - b_5, & \text{für } G(t) > b_5, \\ 0, & \text{für } G(t) < b_5. \end{cases}$$

Wie in Gleichung (5.5) wird Insulin I in Gleichung (5.7) durch sich selbst beeinflusst, je nach Abweichung vom Basalwert I^∞ positiv oder negativ. Speziell im IVGTT wirkt die Blutglukose stimulierend und mit der Zeit t verstärkend, sobald ein Schwellwert b_5 überschritten wird. Die Gleichungen (5.5)–(5.7) charakterisieren mit den Anfangsbedingungen $G(0) = b_0$, $I_e(0) = 0$ und $I(0) = b_7 + I^\infty$ das Minimalmodell. Der Name Minimalmodell wird damit begründet, daß die minimale Anzahl an *identifizierbaren* Parametern b_0 bis b_7 verwendet werden [Swan, 1984]. Anschaulich wollen wir unter dem Begriff identifizierbar die Parameter des Differentialgleichungssystems verstehen, die sich nicht weiter zu Konstanten zusammenfassen lassen.

- b_0 : Blutglukose-Konzentration zum Zeitpunkt $t = 0$ (vor der Glukoseinjektion).
- b_1 : Insulinunabhängige Glukoseaufnahme-rate vor allem im Leber-, Muskel- und Fettgewebe.
- b_2 : Die natürliche Abnahmerate des wirksamen Insulins.
- b_3 : Insulinabhängige Rate auf das wirksame Insulin bezüglich des basalen Insulinwertes.
- b_4 : Pankreas-Insulin-Ausschüttungsrate nach der Glukoseinjektion über dem Schwellwert b_5 .

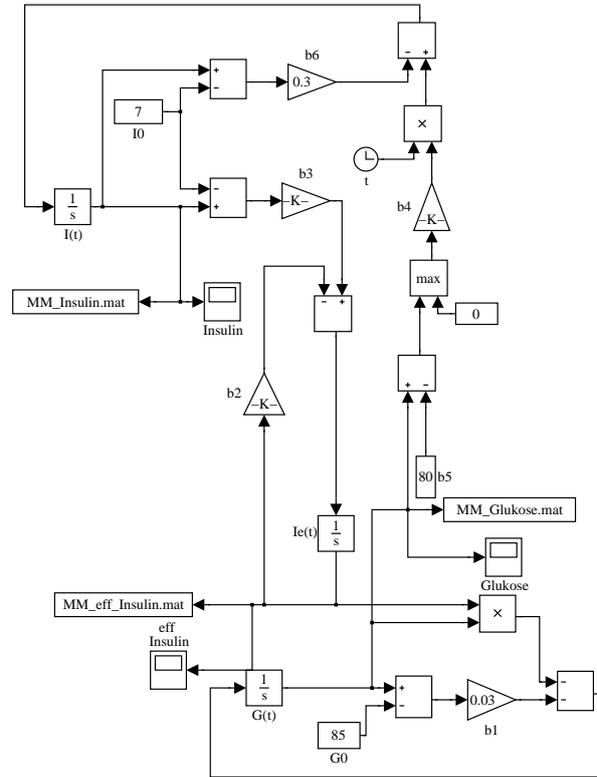


Abbildung 5.7.: Eine SIMULINK-Implementierung des Minimalmodells nach Gleichungen (5.5)–(5.7).

- b_5 : Glukoseschwellwert, ab dem die β -Zellen des Pankreas Insulin ausschütten.
- b_6 : Die Insulinzerfallabbaurrate.
- b_7 : Insulinüberschuß über den basalen Wert zum Zeitpunkt $t = 0$.

Mit Hilfe von Parameterschätzverfahren (siehe Kapitel 6) werden obige Parameter (wenn nicht schon vorgegeben) aus den gemessenen Insulin- und Glukosewerten des IVGTT ermittelt. Im Minimalmodell wird hierzu eine zweistufige Parameterschätzung verwendet. Zunächst werden die Parameter aus den Gleichungen (5.5) und (5.6) geschätzt, wobei $I(t)$ aus den gemessenen Insulinwerten approximiert wird. In einem zweiten Schritt werden die Parameter aus Gleichung (5.7) auf entsprechende Weise gewonnen [Li u. a., 2001]. Hiermit ist eine Aussagen über die individuelle Glukoseregulation des Probanden möglich. Obwohl das Minimalmodell für die physiologische Forschung wertvolle Ergebnisse geliefert hat, ist die zweistufige Betrachtung ein Kritikpunkt des Modells; die separate Analyse ist eher unphysiologisch. Desweiteren kann das Modell unrealistische Ergebnisse liefern. Insbesondere kann gezeigt werden, daß das Minimalmodell keinen asymptotisch stabilen Punkt (Homöostase) erzeugen kann [De Gaetano und Arino, 2000]. Die Funktion I_e ist rein artifizuell, kann

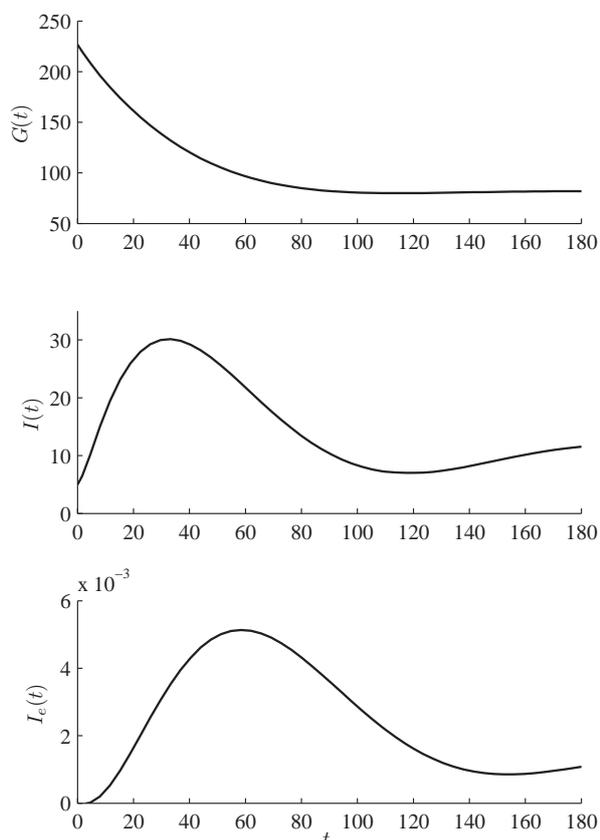


Abbildung 5.8.: Die Konzentrationsverläufe $G(t)$, $I(t)$ und $I_e(t)$ des Minimalmodells nach Gleichungen (5.5)–(5.7). Typische Dynamik während des IVGTT mit $t \in [0, 180]$. Die Konstanten sind gegeben durch $b_1 = b_2 = 0.03$, $b_3 = 1 \cdot 10^{-5}$, $b_4 = 4 \cdot 10^{-3}$, $b_5 = 80$, $b_6 = 0.3$ und $b_7 = 5$, desweiteren $I^\infty = 7$ und $G^\infty = 85$. Die Parameter liegen im üblich verwendeten Bereich [Walton u. a., 1992; De Gaetano und Arino, 2000; Hovorka u. a., 2002]. Als numerischer Differentialgleichungslöser diente das Runge-Kutta-Verfahren RK4(5) (siehe Kapitel 3). Die Konzentrationsverläufe $g(t)$ und $i(t)$ geben den klinischen Verlauf eines IVGTT im wesentlichen wieder. Nach einer Stimulation der Glukose und des Insulins pendelt sich das System auf einen Setpoint ein.

nicht beobachtet werden und gibt nur unzureichend eine Zeitverzögerung wieder [Li u. a., 2001]. A. De Gaetano und O. Arino griffen diese Mängel auf und stellten 2000 eine modifizierte „dynamische“ Version vor [De Gaetano und Arino, 2000]. Aus Sicht der Selfish Brain Theorie schließt sich jedoch sowohl bei dem Ackerman Modell als auch dem Minimalmodell in beiden Varianten ein weiterer Kritikpunkt an. Das Gehirn ist bestenfalls als Glukoseverbraucher jedoch nicht als regulierendes Element in den Gleichungssystemen enthalten. Diesem wesentlichen Element wollen wir mit dem nächsten von uns entwickelten Modell Rechnung tragen.

5.2.3. Modelle nach der Selfish Brain Theorie

Wir wollen an dieser Stelle ein Modell des Glukose-Metabolismus' vorstellen, das wir in den letzten Jahren entwickelt haben und welches den Prinzipien der Selfish Brain Theorie folgt. Wir werden hierbei zwei Varianten vorstellen. Die erste Variante besteht durch seine Schlichtheit, beinhaltet jedoch schon wesentliche Ideen der Selfish Brain Theorie. Die zweite Variante ist eine Erweiterung, welche Bindungsdynamiken beinhaltet und das *Prinzip der Homöostase* berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.11). Durch eine Herleitung dieser Modelle werden die Elemente der Selfish Brain Theorie leicht erkenntlich.

Die Blutglukose G verteilt sich im gesamten Körper, wobei anzunehmen ist, daß ein Bruchteil G_1 dem Gehirn und ein Teil G_2 der Peripherie zur Verfügung steht. Wir nehmen mit dieser Überlegung an, daß sich die Blutglukose G durch $G = c_1(G_1 + G_2)$ mit $1 < c_1 < \infty$ ausdrücken läßt. Die Glukoseaufnahme des Gehirns c_2 wird als konstant angenommen $c_2 > 0$. Die Aufnahme von Glukose in die Peripherie \hat{G}_2 ist insulinabhängig $\hat{G}_2 = c_3GI$ mit $c_3 > 0$. Es wird weiter angenommen, daß die Aufnahme der Peripherie an Glukose direkt proportional zur bereitgestellten Glukose steht $G_2 = c_4\hat{G}_2$, mit $0 < c_4 < 1$. Somit läßt sich die dem Gehirn zur Verfügung stehende Menge an Glukose ausdrücken durch $G_1 = G(\frac{1}{c_1} - c_3c_4I)$. Die Änderung der Blutglukose-Konzentration wird bestimmt durch eine als konstant angenommene Sekretion an Glukose der Leber c_5 mit $c_5 > 0$ und der Aufnahme von Glukose von Gehirn und Peripherie, also

$$\frac{dG}{dt} = c_5 - c_2 - c_3G(t)I(t).$$

Die Änderung der Insulin-Konzentration wird durch einen als linear angenommenen Abbau b_5 mit $b_5 > 0$ und durch einen vom Gehirn gemessenen Feedback beeinflußt. Das Feedback ergibt sich aus der für das Gehirn zur Verfügung stehenden Glukosemenge G_1 mit einem Faktor $c_6 > 0$

$$\frac{dI}{dt} = \frac{c_6}{c_1}G(t) - c_3c_4c_6G(t)I(t) - b_5I(t).$$

Fassen wir die Konstanten $b_1 := c_5 - c_2$, $b_2 := c_3$, $b_3 := \frac{c_6}{c_1}$ und $b_4 := c_3c_4c_6$ zu *identifizierbaren* Parametern zusammen und fügen eine Störgröße $p(t)$ auf Glukose hinzu, erhalten wir das Differentialglei-

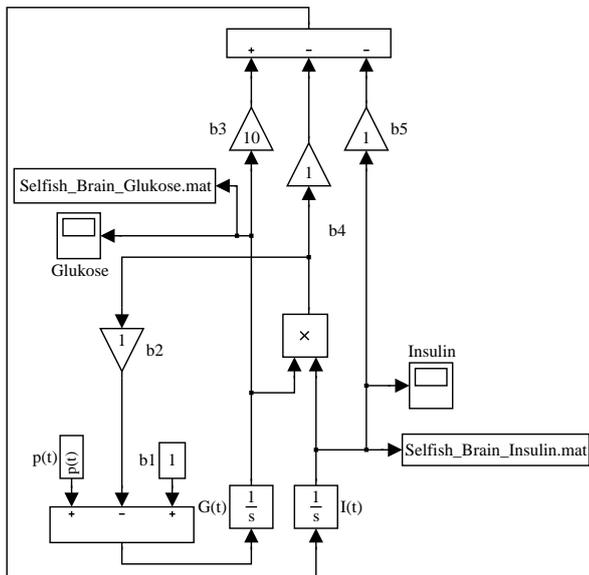


Abbildung 5.9.: Eine SIMULINK-Implementierung des Glukose Modells nach der Selfish Brain Theorie. Das Modell beruht auf den Gleichungen (5.8).

chungssystem

$$\begin{aligned} \frac{dG}{dt} &= b_1 - b_2 G(t) I(t) + p(t) \\ \frac{dI}{dt} &= b_3 G(t) - b_4 G(t) I(t) - b_5 I(t). \end{aligned} \quad (5.8)$$

Hierbei sind die Parameter b_1, \dots, b_5 wie folgt zu interpretieren:

- $b_1 > 0$: Differenz aus Glukosesynthese der Leber und Aufnahme des Gehirns.
- $b_2 > 0$: Rate, mit der die Peripherie Glukose insulinabhängig aufnimmt.
- $b_3 > 0$: Durch das Gehirn vermittelte Stimulationsrate der Glukose.
- $b_4 > 0$: Durch das Gehirn vermittelte Rate, mit der Glukose im peripheren Gewebe metabolisiert wird.
- $b_5 > 0$: Abbauraten des Insulins.

Das Modell zeigt eine sehr einfache Struktur und folgt der Selfish Brain Theorie, indem das Gehirn in diesem Modell als regulierendes Element eingefügt wurde. Das Differentialgleichungssystem (5.8) wurde in Abbildung 5.9 in SIMULINK umgesetzt. Ein typischer Konzentrationsverlauf von Glukose und Insulin in einem IVGTT ist in Abbildung 5.10 zu finden.

Von weiterem Interesse ist das langfristige Verhalten des Modells, sprich die Homöostase. Als einziger stationärer Punkt dieses Systems mit $G^\infty, I^\infty >$

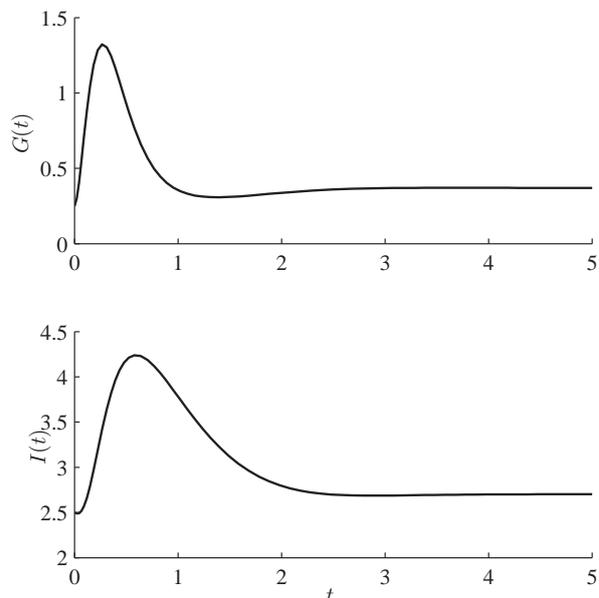


Abbildung 5.10.: Die Konzentrationsverläufe $G(t)$ und $I(t)$ des Glukose Modells nach der Selfish Brain Theorie (siehe Gleichungen (5.8)). Typische Simulation des IVGTT. Hier ist $t \in [0, 5]$ und die Konstanten sind geeignet mit $b_1 = b_2 = b_4 = b_5 = 1, b_3 = 10$ und den Anfangsbedingungen $G(0) = 0.25, I(0) = 2.5$, sowie der Störfunktion $p(t) = 2\gamma(t; 10, 2, 0)$. Mit diesen Parametern ergibt sich ein asymptotisch stabiler Punkt bei $(G^\infty, I^\infty) \approx (0.37, 2.70)$. Als numerischer Differentialgleichungslöser diente das Runge-Kutta-Verfahren RK4(5) (siehe Kapitel 3). Die Konzentrationsverläufe $G(t)$ und $I(t)$ geben den klinischen Verlauf eines IVGTT im wesentlichen wieder. Nach einer Stimulation der Glukose und des Insulins pendelt sich das System auf einen Setpoint ein.

0 und $p \equiv 0$ ergibt sich

$$\begin{aligned} G^\infty &= \frac{b_4 \frac{b_1}{b_2} + \sqrt{\left(b_4 \frac{b_1}{b_2}\right)^2 + 4b_5 b_3 \frac{b_1}{b_2}}}{2b_3} \\ I^\infty &= \frac{2b_3}{b_4 + \sqrt{b_4^2 + 4b_5 b_3 \frac{b_2}{b_1}}}. \end{aligned}$$

Betrachten wir die Jacobi-Matrix des Vektorfeldes des Differentialgleichungssystems (5.8). Sind alle Realteile der Eigenwerte der Jacobi-Matrix

$$J = \begin{pmatrix} -b_2 I(t) & -b_2 G(t) \\ b_3 - b_4 I(t) & -b_4 G(t) - b_5 \end{pmatrix}$$

in (G^∞, I^∞) kleiner Null, so ist der stationäre Punkt (G^∞, I^∞) asymptotisch stabil. Für die Eigenwerte

gilt

$$\lambda_{1,2} = -\frac{b_5 + b_4 G^\infty + b_2 I^\infty}{2} \pm \left(\left(\frac{b_5 + b_4 G^\infty + b_2 I^\infty}{2} \right)^2 - (b_2 b_5 I^\infty + b_2 b_4 G^\infty I^\infty + b_2 b_3 G^\infty - b_2 b_4 I^\infty) \right)^{\frac{1}{2}}$$

Der stationäre Punkt (G^∞, I^∞) ist genau dann asymptotisch stabil, wenn $\Re(\lambda_1) < 0$ gilt. Auf welche Weise die Parameter b_1, \dots, b_5 Einfluß auf die Stabilität besitzen, möchten wir an dieser Stelle nicht analytisch untersuchen. Wir begnügen uns damit, bei bekannten Parametern b_1, \dots, b_5 den stationären Zustand zu berechnen und auf Stabilität zu untersuchen. Bevor wir eine Modifikation dieses Modells vorschlagen, wollen wir verdeutlichen, daß dieses Modell der Selfish Brain Theorie folgend das Gehirn in eine zentrale Position rückt.

Der Parameter b_4 in diesem Modell ergibt sich aus den drei Parametern c_3, c_4 und c_6 . Die Konstanten c_3 und c_4 sind periphere Parameter, wohingegen es sich bei dem Parameter c_6 um einen Feedback-Faktor des Gehirns handelt. In herkömmlichen Modellen, die die regelnde Instanz des Gehirns unberücksichtigt lassen, gilt der Parameter b_4 als ein Indikator für eine „Insulinresistenz“. Ein kleines b_4 bedeutet eine Unempfindlichkeit gegenüber der Aufnahme von Glukose ins Fett- und Muskelgewebe. Das heißt, trotz hoher Insulin- und/oder Glukose-Konzentrationen ergibt sich kein Aufnahme von Glukose in das periphere Gewebe. Bei den herkömmlichen Modellen mußte davon ausgegangen werden, daß es sich hierbei um einen peripheren Effekt handelt. Erst das Einbeziehen des Gehirns läßt die „Insulinresistenz“ in einem anderen Licht erscheinen. Eine stark veränderte „Insulinresistenz“ b_4 kann demnach als eine Störung des Gehirnfeedbacks c_6 interpretiert werden. Dieser Aspekt ist folglich konsistent mit dem zentralen Punkt der Selfish Brain Theorie [Peters u. a., 2004].

Eine Erweiterung erfährt das Modell (5.8) dadurch, daß die Niere ab einer Blutglukose-Konzentration G von $S \approx 180 \text{ mg dl}^{-1}$ Glukose in den Urin abgibt (Nierenschwelle). Als Näherung kann die Ableitung der Glukose-Konzentration in der ersten Gleichung von (5.8) ab dem Schwellwert S einfach identisch Null gesetzt werden, i. e. $\frac{dG}{dt} = 0$ für $G(t) \geq S$. Algorithmisch verändert sich das Modell (5.8) demnach nur in einer bedingten Abfrage der

Konzentration von G zu jedem Zeitpunkt t . Die Blutglukose wird demnach niemals über den Wert S steigen.

Eine interessante Erweiterung erfährt das Modell (5.8) im Sinne der Selfish Brain Theorie, wenn der Feedbackmechanismus detaillierter beschrieben wird. Wie das Fishbone-Modell aus Kapitel 2 zeigt, wird die Homöostase durch die hoch- und niedrigaffinen K_{ATP} -Kanäle bestimmt. Wir setzen Gehirn-ATP mit Gehirnglukose gleich (vergleiche Abschnitt 2.4). Zum Schutz der eigenen Energieversorgung unterdrückt das Gehirn bei niedrigen Glukose-Konzentrationen – hierunter muß die vom Gehirn gemessene Glukose-Konzentration G_1 verstanden werden – die Glukoseaufnahme der Peripherie, während es bei hohen Glukose-Konzentrationen das periphere Gewebe für die Glukose öffnet. Diesen Schutzmechanismus führt das Gehirn auf direkte und indirekte Weisen durch:

Indirekt: Da Insulin für das Öffnen des peripheren Gewebes verantwortlich ist, sorgen hochaffine K_{ATP1} -Kanäle für eine inhibitorische und niedrigaffine K_{ATP2} -Kanäle für eine stimulatorische Wirkung auf das Insulin. Wegen der insulinabhängigen Aufnahme, wirkt Insulin indirekt auf die Metabolisierung von Glukose in der Peripherie. Die Modellierung wird über typische kompetitive Reaktionsdynamiken (vergleiche Abschnitt 4.3) beschrieben. Wir definieren $d_2 := \frac{1}{c_1}$ und $d_3 := c_3 c_4$. Da $G_1 = G(d_2 - d_3 I)$ ergibt sich für die Feedback-Wirkung B_1 der hochaffinen K_{ATP1} -Kanäle

$$B_1 := -\frac{d_1 G(d_2 - d_3 I)}{G(d_2 - d_3 I) + K_1}$$

und die Feedback-Wirkung B_2 der niedrigaffinen K_{ATP2} Kanäle

$$B_2 := \frac{d_4 G(d_2 - d_3 I)}{G(d_2 - d_3 I) + K_2}.$$

Die Parameter d_1 und d_4 beschreiben die maximale Wirkung der entsprechenden K_{ATP1} - beziehungsweise K_{ATP2} -Kanäle, wobei $d_1, d_4 > 0$. Desweiteren können die Konstanten $K_1 > 0$ und $K_2 > 0$ als Bindungsaffinitäten gedeutet werden (siehe Abschnitt 4.3) und es gilt wegen der unterschiedlichen Affinität $K_1 < K_2$.

Im einfachen Glukose Modell (5.8) ist eine zentrale und periphere Stimulation von Insulin durch Glukose in der Konstanten b_3 berücksichtigt. Im erweiterten Modell ist der periphere Einfluß separat zu betrachten. Diese Stimulation von Insulin durch Glukose – hierbei handelt es sich um die Blutglukose G

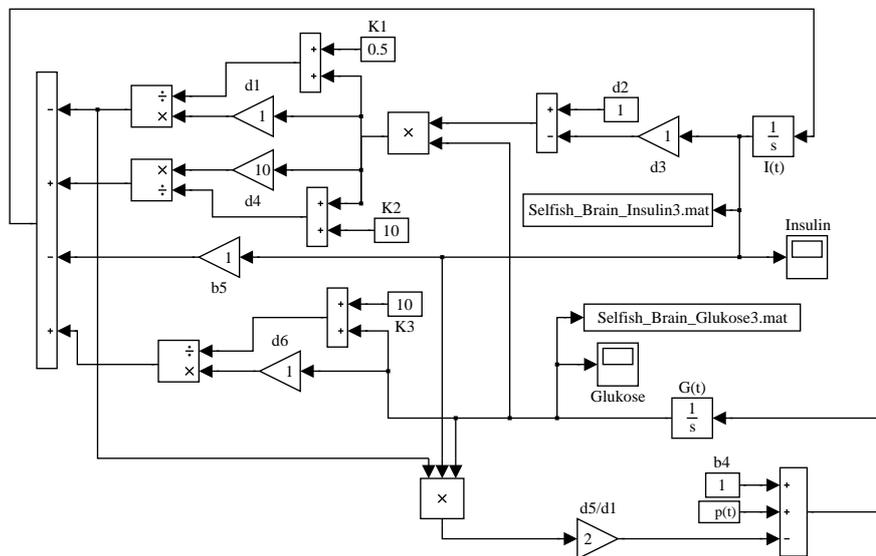


Abbildung 5.11.: Eine SIMULINK-Implementation des erweiterten Glukose Modells nach der Selfish Brain Theorie. Das Modell beruht auf den Gleichungen (5.9).

– wird wiederum durch eine Bindungsdynamik mit den Konstanten $d_6 > 0$ und $K_3 > 0$ beschrieben

$$B_4 := \frac{d_6 G}{G + K_3}.$$

Direkt: Niedrige Gehirnglukose G_1 hindert das periphere Gewebe direkt am Metabolisieren von Glukose, während es bei steigender Konzentration dieses fördert. Dieser Mechanismus wird z. B. durch das sympathische Nervensystem unter anderem durch das Hormon Adrenalin vermittelt. Die Sekretion von Adrenalin wird bei niedriger Gehirnglukose begünstigt. Adrenalin kann die Aktivität des insulinabhängigen GLUT4-Transporters mindern. D. h. der Faktor b_2 aus Gleichung (5.8) ist nicht konstant, sondern wird durch das Gehirnfeedback G_1 variiert. Die K_{ATP} -Kanäle vermitteln dieses Signal. Mit steigendem Gehirnglukosefeedback erhöht sich die Inhibition bis zu einem Sättigungsgrad und kann wiederum durch Bindungsdynamiken der K_{ATP} -Kanäle dargestellt werden. Wir nehmen hier vereinfachend an, daß dieses Signal durch die hochaffinen K_{ATP1} -Kanäle übertragen wird, also mit einem $d_5 > 0$

$$B_3 := \frac{d_5 G (d_2 - d_3 I)}{G (d_2 - d_3 I) + K_1}.$$

Es ist anzumerken, daß die Terme B_3 und B_4 nicht notwendiger Weise als Kinetiken modelliert werden müssen. Ein linearer Zusammenhang ist weiterhin denkbar.

Wir erhalten das modifizierte Differentialgleichungssystem,

$$\begin{aligned} \frac{dG}{dt} &= b_1 - \frac{d_5 G (d_2 - d_3 I)}{G (d_2 - d_3 I) + K_1} G(t) I(t) + p(t) \\ \frac{dI}{dt} &= - \frac{d_1 G (d_2 - d_3 I)}{G (d_2 - d_3 I) + K_1} \\ &\quad + \frac{d_4 G (d_2 - d_3 I)}{G (d_2 - d_3 I) + K_2} \\ &\quad + \frac{d_6 G}{G + K_3} - b_5 I(t). \end{aligned} \quad (5.9)$$

Zu diesem System findet man in Abbildung 5.11 wiederum eine SIMULINK-Implementation und einen typischen Konzentrationsverlauf von Glukose und Insulin in Abbildung 5.12.

Es stellt sich die Frage, welche zusätzlichen Informationen aus dem Modell gegenüber dem einfachen Modell gewonnen werden können. Bei niedriger Glukose wird im einfachen Modell die Insulinausschüttung nur passiv durch den Term $b_5 I$ unterdrückt. Bei hohen Glukose Werten findet eine unphysiologische lineare Stimulation durch die Glukose-Konzentration $b_3 G$ statt (vergleiche Abbildung 5.4). Im erweiterten Modell wird hingegen durch die Dynamik der K_{ATP1} -Kanäle B_1 und B_2 in niedrigen Glukose-Konzentrationen die Sekretion von Insulin aktiv unterdrückt, während sie bei hohen Glukose-Konzentrationen eine Inhibition (bis hin zu einem gesättigten Bereich) erfährt. Dieser Schutz, der die Gehirnglukose in engen Grenzen halten soll, wird desweiteren bei niedriger Gehirn-

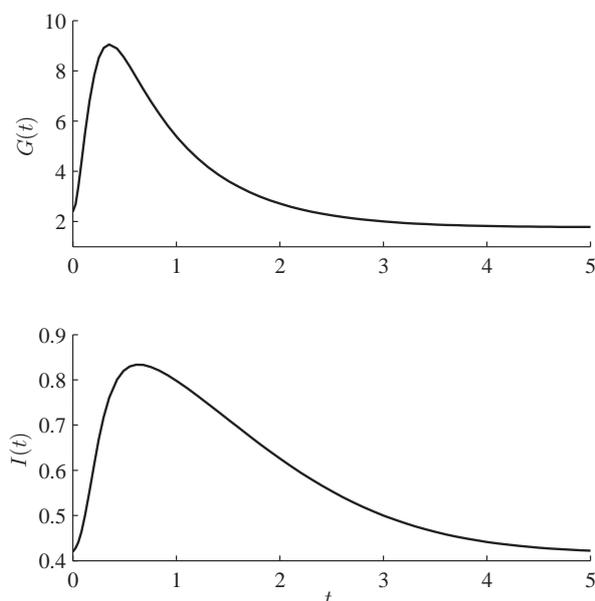


Abbildung 5.12.: Die Konzentrationsverläufe $G(t)$ und $I(t)$ des erweiterten Glukose Modells nach der Selfish Brain Theorie (Gleichungen (5.8)). Typische Simulation des IVGT Tests. Hier ist $t \in [0, 5]$ und die Konstanten sind geeignet mit $b_4 = b_5 = b_6 = d_1 = d_2 = d_3 = d_6 = 1$, $d_4 = 10$, $d_5 = 2$, $K_1 = 0.5$ und $K_2 = K_3 = 10$ und den Anfangsbedingungen $G(0) = 2.4$, $I(0) = 0.42$, sowie der Störfunktion $p(t) = 10\gamma(t; 10, 2, 0)$. Mit diesen Parametern ergibt sich ein asymptotisch stabiler Punkt bei $(G^\infty, I^\infty) \approx (2.37, 0.24)$. Als numerischer Differentialgleichungslöser diente das Runge-Kutta-Verfahren RK4(5) (siehe Kapitel 3). Die Konzentrationsverläufe $G(t)$ und $I(t)$ geben den klinischen Verlauf eines IVGTT im wesentlichen wieder. Nach einer Stimulation der Glukose und des Insulins pendelt sich das System auf einen Setpoint ein.

glukose direkt durch B_3 unterstützt. Also erfährt das zweite Modell eine wesentliche Erweiterung in der Modellierung von aktiven Schutzmechanismen des Gehirns, wie sie in Kapitel 2 beschrieben wurden. Die im Modell berücksichtigten Schutzmechanismen sind nur stellvertretend für eine Vielzahl von Methoden, die das Gehirn nutzt, um seine Energieversorgung sicherzustellen. So öffnet das Gehirn bei niedriger Energieversorgung die Bluthirnschranke für Energiesubstrate, und hohes Adrenalin bewirkt einen höheren Blutfluß, wodurch jedes mal der Faktor c_1 erhöht wird. Bei Bedarf wird auch die Glukosesekretion Leber c_5 der Lage angepaßt.

Sowohl im einfachen als auch erweiterten Modell sind bislang keine Zeitverzögerungen berücksichtigt. Diese Erweiterung ist ohne weiteres denkbar und für einen Vergleich mit klinischen Daten auch notwendig. Wir berücksichtigen die Zeitverzögerung in Abschnitt 5.3.4 bezüglich des

LHPA-Systems. Auf ähnliche Weise kann auch hier die Zeitverzögerung verwendet werden. Die durch die Zeitverzögerung hervorgerufenen Unterschiede in den Konzentrationsverläufen, spielen erst im Vergleich mit Probandendaten (i. e. bei einer Parameterschätzung) eine Rolle. Da wir jedoch dieses Glukose Modell nicht zu einer Parameterschätzung heranziehen werden, werden wir auf die Verzögerungen hier nicht weiter eingehen.

Wir haben in beiden Modellen dieses Abschnittes die Glukoseaufnahme des Gehirns c_4 als konstant angenommen, was generell physiologisch schwer zu begründen ist. Aus Kapitel 2 ist jedoch bekannt, daß die Glukoseaufnahme des Gehirns durch die hoch- und niedrigaffinen K_{ATP} -Kanäle in engen Grenzen gehalten wird. Diese sehr robuste Steuerung erlaubt es uns, in diesem einfachen Modell, eine konstante Glukoseaufnahme des Gehirns anzunehmen.

5.2.4. Resümee über die Glukose Modelle

Beginnend in den 1960iger Jahren werden mittlerweile mehr als 50 Publikationen pro Jahr veröffentlicht, die Bezug auf das Minimalmodell von R. N. Bergman und damit auf die Modellierung des Glukose-Metabolismus' nehmen [Bergman, 2002]. Obwohl sich das Minimalmodell anscheinend zur Analyse des IVGTT etabliert hat, wächst die Anzahl der neu vorgestellten Glukose Modelle stetig an [Makroglou u. a., 2006]. Dieses mag an der unzureichenden Verallgemeinerung des Modells oder jedoch an der Ermangelung wesentlicher Regulationsmechanismen im Modell liegen.

Neben den vorgestellten grundlegenden Modellen (siehe oben und z. B. [Stolwijk und Hardy, 1974]) sind weitere Modelle mit Hilfe gewöhnlicher Differentialgleichungen (z. B. [Hovorka u. a., 2002]) entstanden. Verwendet werden ebenso Integro- (z. B. [De Gaetano und Arino, 2000]), sowie verzögerte Differentialgleichungen (z. B. [Li u. a., 2001] und [Mukhopadhyay u. a., 2004]). Eingesetzt werden weiterhin partielle (z. B. [Aslanidi u. a., 2002]) und stochastische Differentialgleichungen (z. B. [Bleckert u. a., 1998]). In [Walton u. a., 1992] sind vier Modelle verglichen worden. Eine ausführlicher Vergleich von Algorithmen scheint jedoch nicht nur wegen ihrer Fülle kaum noch durchführbar. Häufig beziehen sich Modelle nur auf spezielle klinische Tests, wie den OGTT, IVGTT oder aber auch EHC (engl. euglycemic hyperinsulinemic clamp [De Gaetano u. a., 2002]). Verweise auf Software zur Modellierung des

Glukose-Metabolismus' sind in der Arbeit [Makroglou u. a., 2006] zusammengetragen worden.

Eine grundsätzliche Kritik richtet sich zunächst gegen die Modelle, die nur bezogen auf einen klinischen Test ihre Gültigkeit besitzen. Die Aussagekraft dieser Modelle ist begrenzt und kontrolltheoretisch nicht einsetzbar. Aus Sicht der Selfish Brain Theorie schließt sich das Argument an, daß das Gehirn als regulierende Instanz enthalten sein muß. Ein weiterer Punkt bezieht sich auf die Homöostase. Es gibt keine Hinweise darauf, daß Zellen im Organismus eine Abweichung von einem homöostatischen vorgegebenen Konzentrationswert messen. Daher sind die meisten Systeme, die einen solchen homöostatischen Punkt in den Gleichungen explizit mit einbeziehen eher als beschreibend denn als erklärend zu werten. Der Mechanismus hinter der eigentlichen Regulation bleibt damit weiterhin verborgen. Erst ein System, das auf natürliche Weise biologische Prozesse beschreiben kann, die eine homöostatische Regulation zur Folge haben, sind nicht nur beschreibend, sondern können ebenfalls erklärende Modelle sein. Eine konstante Sekretion fällt in ähnlicher Weise in diese Kategorie. Sie kann in manchen Fällen jedoch, wie schon erwähnt, auch als simplifizierter enger Kontrollmechanismus eines anderen Subsystems gewertet werden und dadurch ihre Berechtigung besitzen.

5.3. Modelle des Streßsystems

Während für den Glukose-Metabolismus eine Menge an mathematischen Modellen entwickelt und veröffentlicht wurden, ist nur eine kleine Anzahl von Modellen des Streßsystems zu finden, die zum Teil nur als Entwürfe existieren. Die Zielsetzungen der HPA Modelle sind darüberhinaus unterschiedlich. So steht nicht nur die Eigendynamik des HPA-Systems im Vordergrund. Teilweise werden nur Abbauraten der Hormone betrachtet oder Impulse auf CRH, ACTH oder Cortisol z. B. durch die innere Uhr verursacht modelliert. Wir werden in den Abschnitten 5.3.1 bis 5.3.3 einige dieser Modelle vorstellen, bevor wir in Abschnitt ein eigenes ausführliches Modell des HPA-Systems vorstellen werden. Aus diesem detailreichen Modell werden wir ein neues kompaktes Modell präsentieren, welches die Wesenszüge des ausführlichen Modells beibehält.

5.3.1. Modell von Savić und Gajić

Ein stark simplifiziertes Modell des HPA-Systems wurde von D. Savić und S. Gajić 1998 vorgestellt

[Savić und Gajić, 1998]. Von ihnen wurde ein System von drei gekoppelten Differentialgleichungen aufgestellt, die jeweils die Konzentrationsverläufe der Hormone CRH, ACTH und Cortisol beschreiben. Wir werden diese mit den Bezeichnern x , y und z versehen. Dem Modell liegt zugrunde, daß CRH das Hypophysenhormon ACTH mit der Rate $b_4 > 0$ stimuliert und dieses wiederum die Produktion von Cortisol (Rate $b_6 > 0$) anregt, den sogenannten „Forward Pfad“. Jedes der drei Hormone unterliege einem linearen Abbau mit den Abbauraten $b_3 > 0$ für CRH, $b_5 > 0$ für ACTH und $b_7 > 0$ für Cortisol. Die Wirkung von Cortisol auf CRH, also der „Feedback Pfad“, wird durch eine Reaktionsdynamik (vergleiche Kapitel 4.1, Gleichung (4.3)) abgebildet. Darüberhinaus wird angenommen, daß eine konstante Sekretion $b_1 > 0$ von CRH erfolgt. Das Differentialgleichungssystem hat folgende Gestalt

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= b_1 - b_2 \frac{z(t)}{z(t) + K_d} - b_3 x(t) + p(t) \\ \frac{dy}{dt} &= b_4 x(t) - b_5 y(t) \\ \frac{dz}{dt} &= b_6 y(t) - b_7 z(t).\end{aligned}\tag{5.1}$$

Das Feedback von Cortisol auf CRH wurde, wie schon erwähnt, durch eine Reaktionsdynamik, also durch eine Rezeptor-Ligand-Bindung beschrieben. Hierbei drückt $K_d > 0$ die Bindungsaffinität aus, die Cortisol dem Rezeptor (hier dem Glucocorticoid-Rezeptor GR) gegenüber besitzt. Die Konstante $b_2 > 0$ spiegelt die maximale Effizienz wieder, die der Rezeptor-Ligand-Komplex auf die Sekretion von CRH besitzt (hier inhibitorisch). Stellvertretend für einen externen Zufluß haben wir in der ersten Gleichung von (5.1) eine Funktion $p(t)$ ergänzt (z. B. eine CRH Injektion). Weitere Störfunktionen auf den Ebenen von ACTH und Cortisol sind denkbar. Darüberhinaus haben wir das Modell allgemeiner gefaßt, als es die Autoren in ihrer Veröffentlichung [Savić und Gajić, 1998] beschrieben haben. Sie verwendeten dort $b_3 = b_4$, $b_5 = b_6$ und gaben vor, daß $b_1 > b_2$.

Der homöostatische Zustand des HPA-Systems ist von Interesse, da er ein Indikator für Pathologien sein kann. Die homöostatischen Betrachtungen entsprechen den theoretischen Untersuchungen des Systems (5.1) auf Stabilität [siehe Hale und Koçak, 1991]. Das Differentialgleichungssystem (5.1) ist in einem stationären Zustand, wenn $\frac{dx}{dt} = \frac{dy}{dt} = \frac{dz}{dt} = 0$. Hierbei setzen wir voraus, daß keine Störfunktion p das System beeinflusst, i. e. $p \equiv 0$. Ist der stationäre Zustand asymptotisch stabil, entspricht dieses

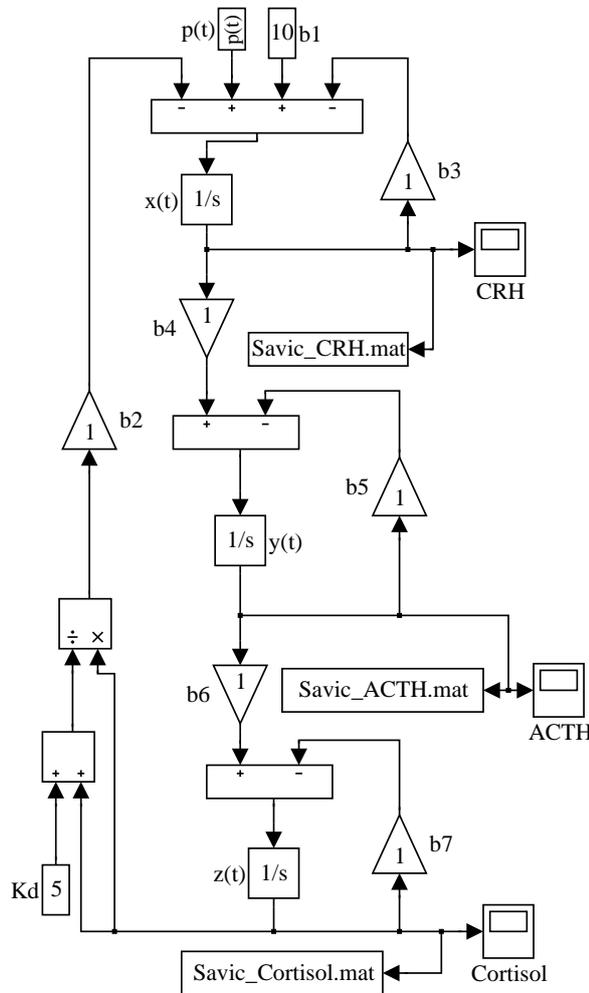


Abbildung 5.13.: Das Modell von Savić und Gajić aus den Gleichungen (5.1); implementiert mit SIMULINK.

einer Homöostase des HPA-Systems. Durch äquivalente Umformungen befindet sich das System (5.1) in einem stationären Zustand, wenn die quadratische Gleichung

$$r(z) := -\frac{b_3 b_5 b_7}{b_4 b_6} z^2 + (b_1 - b_2 + K_d)z + b_1 K_d = 0 \quad (5.2)$$

erfüllt ist. Als Lösungen von Gleichung (5.2) ergeben sich $x_{1,2}^\infty = \frac{b_7}{b_6} z_{1,2}^\infty$, $y_{1,2}^\infty = \frac{b_5 b_7}{b_4 b_6} z_{1,2}^\infty$ und

$$z_{1,2}^\infty = \frac{b_1 - b_2 + K_d \mp \sqrt{(b_1 - b_2 + K_d)^2 + 4 \frac{b_1 b_3 b_5 b_7}{b_4 b_6} K_d}}{2 \frac{b_3 b_5 b_7}{b_4 b_6}}.$$

Da alle beteiligten Konstanten größer Null sind, existieren genau zwei reelle Nullstellen und es gilt $z_2^\infty > 0$. Um die asymptotische Stabilität nachzuweisen, werden die Eigenwerte der Jacobi Matrix

$$J = \begin{pmatrix} -b_3 & 0 & -\frac{b_2 K_d}{(z_{1,2}^\infty + K_d)^2} \\ b_4 & -b_5 & 0 \\ 0 & b_6 & -b_7 \end{pmatrix}$$

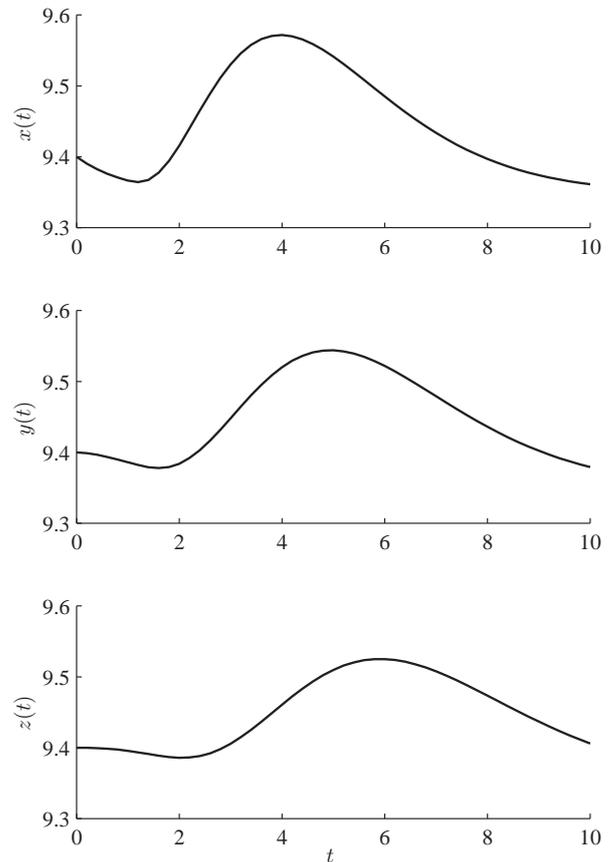


Abbildung 5.14.: Die Konzentrationsverläufe $x(t)$, $y(t)$ und $z(t)$ des HPA Modells von Savić und Gajić (Gleichungen (5.1)). Typische Konzentrationsverläufe mit einer CRH Injektion. Hier ist $t \in [0, 10]$ und die Konstanten sind geeignet mit $b_1 = 10$, $b_2 = b_3 = b_4 = b_5 = b_6 = b_7 = 1$ und den Anfangsbedingungen $x(0) = y(0) = z(0) = 9.4$, sowie der Störfunktion $p(t) = \gamma(t; 1, 3, 1)$. Mit diesen Parametern ergibt sich ein asymptotisch stabiler Punkt bei $(x^\infty, y^\infty, z^\infty) \approx (9.34, 9.34, 9.34)$. Als numerischer Differentialgleichungslöser diente das Runge-Kutta-Verfahren RK4(5) (siehe Kapitel 3). Die Konzentrationsverläufe $x(t)$, $y(t)$ und $z(t)$ geben den klinischen Verlauf während eines CRH Tests (vergleiche Abschnitt 7.1.1) im wesentlichen wieder. Nach einer Stimulation pendeln sich CRH, ACTH und Cortisol jeweils mit einer Verzögerung auf einen Setpoint ein.

des Vektorfeldes betrachtet. Alle Koeffizienten des charakteristischen Polynoms von J sind positiv. Sind alle Eigenwerte des charakteristischen Polynoms

$$q(\lambda) = \lambda^3 + \lambda^2(b_3 + b_5 + b_7) + \lambda(b_3 b_5 + b_3 b_7 + b_5 b_7) + b_3 b_5 b_7 + b_4 b_6 \frac{b_2 K_d}{(z_{1,2}^\infty + K_d)^2}$$

reell, so handelt es sich um ein Hurwitzpolynom, und der stationäre Punkt ist asymptotisch stabil (siehe Satz 5.1.5 und 5.1.6). Savić und Gajić postulieren weiterhin, daß J keine komplexen Eigenwerte be-

sitzt und verweisen auf eine nicht zugängliche Quelle in [Savić und Gajić, 1998]. Diesen Nachweis wollen wir hier nicht ausführen, sondern konzentrieren uns auf weitere Modellierungen des HPA-Systems.

5.3.2. Modell von Katzper mit Erweiterung von Kyrylov

Das Modell von Katzper [Katzper, 2003] besitzt eine große Ähnlichkeit mit dem Modell von Savić und Gajić. Ebenso wie das vorherige Modell besteht das System aus drei gekoppelten Differentialgleichungen, die die Konzentrationsverläufe von CRH, ACTH und Cortisol (entsprechend x , y und z) widerspiegeln. M. Katzper geht von einem linearen Abbau der Hormone CRH, ACTH und Cortisol mit den Abbauraten $b_2, b_5, b_8 > 0$. Desweiteren werden ACTH durch CRH und Cortisol durch ACTH mit den Raten $b_4 > 0$ und $b_7 > 0$ stimuliert. Die Unterschiede zum Modell von Savić und Gajić liegen in der Modellierung des Feedbacks. In diesem Modell wurde das Feedback nicht mit Hilfe einer Reaktionsdynamik modelliert, sondern durch einen inhibierenden linearen Feedback von Cortisol auf CRH mit der Rate $b_3 > 0$. Zusätzlich nimmt der Autor an, daß ein negativer peripherer Feedbackmechanismus von Cortisol auf ACTH mit der Rate $b_6 > 0$ existiert. Es liegt weiterhin eine konstante Stimulation von CRH vor $b_1 > 0$. Das Differentialgleichungssystem stellt sich demnach wie folgt dar

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= b_1 - b_2x(t) - b_3z(t) + p(t) \\ \frac{dy}{dt} &= b_4x(t) - b_5y(t) - b_6z(t) \\ \frac{dz}{dt} &= b_7y(t) - b_8z(t).\end{aligned}\quad (5.3)$$

Wir haben zusätzlich in diesem Modell einen externen Zufluß p auf CRH integriert. Eine SIMULINK Implementation ist in Abbildung 5.15 und ein typischer Konzentrationsverlauf bei CRH Injektion in Abbildung 5.16 zu sehen. Als einzigen stationären Punkt mit der Annahme $p \equiv 0$ erhalten wir für $\bar{b} := b_3b_4b_7 + b_2b_5b_8 + b_2b_6b_7$

$$\begin{aligned}x^\infty &= \frac{1}{b_2} \left(b_1 - \frac{b_1b_3b_4b_7}{\bar{b}} \right), \\ y^\infty &= \frac{b_1b_4b_8}{\bar{b}}, \\ z^\infty &= \frac{b_1b_4b_7}{\bar{b}}.\end{aligned}$$

Dank der Linearität des Systems (5.3), erhalten wir für $p \equiv 0$ die konstante Jacobi-Matrix

$$J = \begin{pmatrix} -b_2 & 0 & -b_3 \\ b_4 & -b_5 & -b_6 \\ 0 & b_7 & -b_8 \end{pmatrix}$$

Das charakteristische Polynom

$$\begin{aligned}q(\lambda) &= \lambda^3 + (b_2 + b_5 + b_8)\lambda^2 \\ &+ (b_2b_5 + (b_2 + b_5)b_8 + b_6b_7)\lambda \\ &+ b_2b_5b_8 + b_3b_4b_7 + b_2b_6b_7\end{aligned}$$

besitzt nur positive Koeffizienten. Aus dem Hurwitz-Kriterium (siehe Satz 5.1.6) folgt, daß das System (5.3) in $(x^\infty, y^\infty, z^\infty)$ asymptotisch stabil ist, genau dann wenn

$$\begin{aligned}b_2^2b_5 + b_8b_2^2 + 2b_2b_5b_8 + b_2b_5^2 + b_8b_5^2 + b_5b_6b_7 \\ + b_8^2b_2 + b_8^2b_5 + b_8b_6b_7 - b_3b_4b_7 > 0\end{aligned}$$

gilt. Der einzige negative Summand in dieser Bedingung ist $b_3b_4b_7$, der von den übrigen Termen dominiert werden muß, damit $(x^\infty, y^\infty, z^\infty)$ asymptotisch stabil ist. Verglichen mit dem Modell von Savić und Gajić ergeben sich im Modell und von den Konzentrationsverläufen keine wesentlichen Unterschiede.

Ein relativ neues Modell stammt von V. Kyrylov und Kollegen [Kyrylov u. a., 2005]. Wir möchten uns jedoch damit begnügen, eine vereinfachte Variante dieses Modells vorzustellen, das von V. Kyrylov und Kollegen zuvor schon als Entwurf veröffentlicht wurde [Kyrylov u. a., 2003]. Aus dieser Modellvariante werden die wesentlichen Ideen, welche dem Modell zu Grunde liegen, schon deutlich. Tatsächlich handelt es sich bei diesem Modell mehr um eine Erweiterung bestehender Modell, mit dem Ziel „Instabilitäten“ zu vermeiden. Die Autoren postulieren, daß unter anderem das Modell von Katzper aus Abschnitt 5.3.2 gegenüber starken Auslenkungen eine geringe Robustheit zeigt. Wird z. B. eine Stimulation durch ein lineares Modul modelliert, entstehen bei hohen Konzentrationen unphysiologische Zusammenhänge (vergleiche Abbildung 5.4). Unabhängig von den Hormonkonzentrationen werden im Modell von Katzper wegen der Linearität des Differentialgleichungssystems z. B. keine Grenzen der Sekretion der Hormone berücksichtigt. Dieses nahmen V. Kyrylov und Kollegen zum Anlaß eine

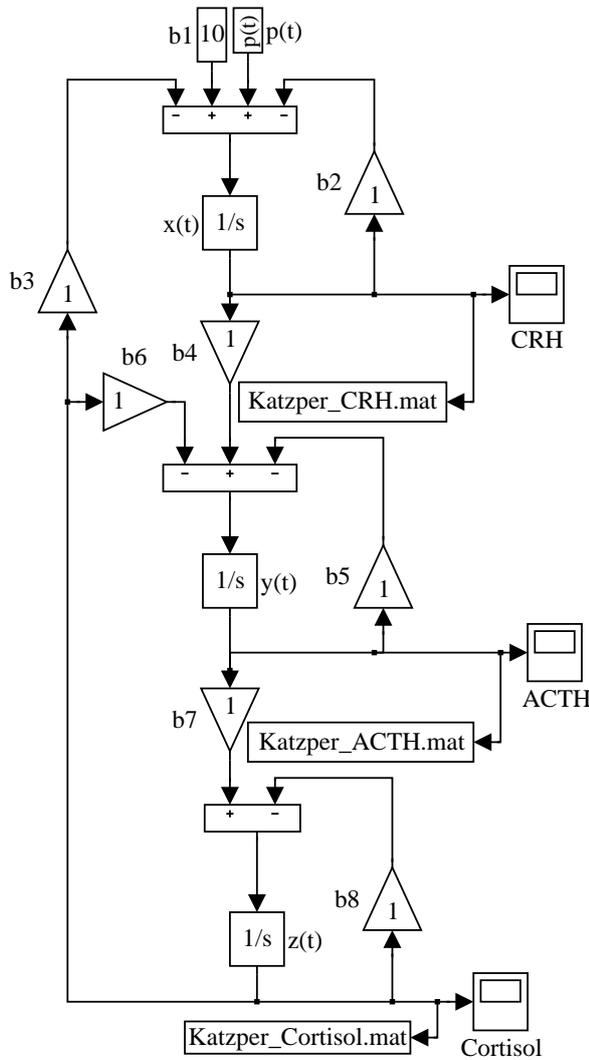


Abbildung 5.15.: Das Modell von Katzper aus den Gleichungen (5.3); implementiert mit SIMULINK.

Modifikation des Modells (5.3) einzuführen

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= b_1 + f(-b_2x(t) - b_3z(t), x) + p(t) \\ \frac{dy}{dt} &= f(b_4x(t) - b_5y(t) - b_6z(t), y) \\ \frac{dz}{dt} &= f(b_7y(t) - b_8z(t), y). \end{aligned} \quad (5.4)$$

Die Funktion f wird definiert durch

$$f(v, w) := r_1(v)r_2(v, w),$$

wobei

$$r_1(v) = \begin{cases} \frac{v}{1 + \frac{v}{S}(1 - e^{-\frac{v}{S}})}, & \text{für } v > 0 \\ v, & \text{sonst} \end{cases}$$

und

$$r_2(v, w) = \begin{cases} 1 - e^{-\frac{Sw^2}{v(\varepsilon - w)^2}}, & \text{für } v < 0 \text{ und } w < \varepsilon \\ 1, & \text{sonst} \end{cases}$$

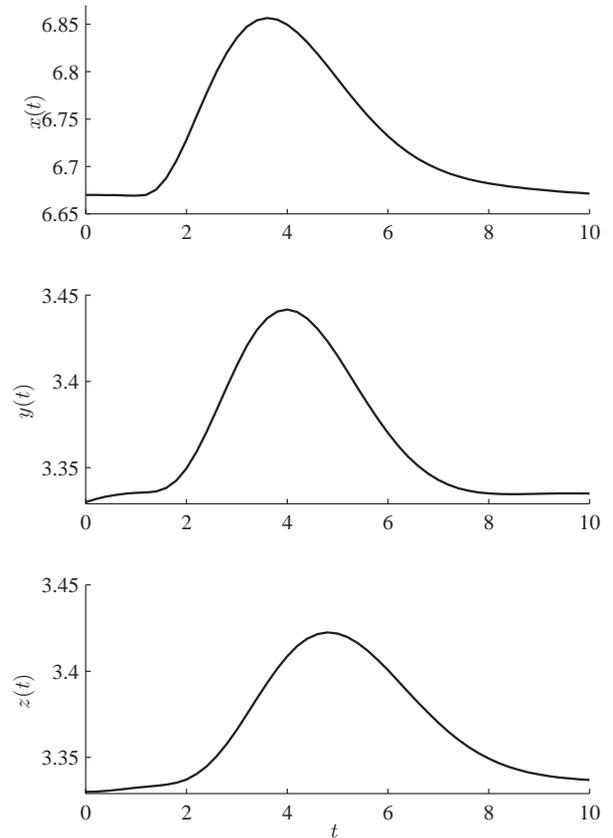


Abbildung 5.16.: Die Konzentrationsverläufe $x(t)$, $y(t)$ und $z(t)$ des HPA Modells von Katzper (Gleichungen (5.3)). Typische Konzentrationsverläufe mit einer CRH Injektion. Hier ist $t \in [0, 10]$ und die Konstanten sind geeignet mit $b_1 = 10$, $b_2 = b_3 = b_4 = b_5 = b_6 = b_7 = b_8 = 1$ und den Anfangsbedingungen $x(0) = 6.67$ und $y(0) = z(0) = 3.33$, sowie der Störfunktion $p(t) = \gamma(t; 1, 3, 1)$. Mit diesen Parametern ergibt sich ein asymptotisch stabiler Punkt bei $(x^\infty, y^\infty, z^\infty) = (\frac{10}{3}, \frac{20}{3}, \frac{10}{3})$. Die Eigenwerte der Jacobi-Matrix sind $\lambda_1 \approx -1.6823$, $\lambda_2 \approx -0.6588 - 1.1615i$ und $\lambda_3 \approx -0.6588 + 1.1615i$. Als numerischer Differentialgleichungslöser diente das Runge-Kutta-Verfahren RK4(5) (siehe Kapitel 3). Die Konzentrationsverläufe $x(t)$, $y(t)$ und $z(t)$ geben den klinischen Verlauf während eines CRH Tests (vergleiche Abschnitt 7.1.1) im wesentlichen wieder. Nach einer Stimulation pendeln sich CRH, ACTH und Cortisol jeweils mit einer Verzögerung auf einen Setpoint ein.

mit gewählten Parametern $\varepsilon > 0$ und $S > 0$. Das Modell von Katzper bleibt durch die Einführung der Funktion f im „Normbereich“ nahezu unverändert. Die Funktion r_1 soll sicherstellen, daß bei starken Hormonanstiegen eine Drosselung stattfindet. Desweiteren garantiert r_1 , daß durch die begrenzte Kapazität von Hormondrüsen eine vorgegebene Produktionsschwelle S nicht überschritten wird. Die Funktion r_2 gewährleistet eine Abschwächung einer zu starken Hemmung im niedrigen Hormonbereich $w < \varepsilon$. Wir haben das Modell von Kyrlyov

in nicht wesentlichen Elementen im Hinblick auf eine kompaktere Darstellung leicht modifiziert. Von einer SIMULINK-Implementation möchten wir in diesem Fall absehen, da sich die Konzentrationsverläufe nicht wesentlich von denen im Modell von Katzper unterscheiden.

Gilt $\varepsilon < x^\infty, y^\infty, z^\infty$, so erhalten wir denselben stationären Punkt wie im Modell von Katzper. Da für die Stationarität $\frac{dx}{dt} = \frac{dy}{dt} = \frac{dz}{dt} = 0$ gilt, folgt mit den Bedingungen $\varepsilon < x^\infty, y^\infty, z^\infty$ stets $r_1(v) = v$ und $r_2(v, w) = 1$. Eine exakte mathematische Analyse auf Stabilität gestaltet sich weitaus schwieriger, und es soll an dieser Stelle darauf verzichtet werden.

Zu den Erweiterungen von V. Kyrylov und Kollegen wollen wir direkt Anmerkungen anführen. Zum einen können numerische Differentialgleichungslöser die erwähnte Robustheit nicht sicherstellen (siehe Abschnitt 3.3). Durch Diskretisierungsfehler numerischer Differentialgleichungslöser, können z. B. weiterhin negative Konzentrationen erzeugt werden. Zum anderen kann die künstlich eingeführte Funktion f , die eine Kapazitätsgrenze widerspiegelt, durch bekannte Reaktionsdynamiken ersetzt werden (siehe Abschnitt 4.3).

5.3.3. Weitere HPA Modelle

Wie schon erwähnt existieren eine große Zahl von Glukose Modellen, jedoch vergleichsweise wenig Modelle des HPA-Systems. Eine Literaturrecherche von uns ergab, daß nicht mehr als 10 in wesentlichen Elementen unterschiedliche Modelle (teilweise unveröffentlicht) vorliegen. Wir schildern hier zusammenfassend nur die wesentlichen Elemente alternativer HPA Modelle.

Modell von Candas u. a.: Das Modell von Candas u. a. wurde 1988 veröffentlicht [Candas u. a., 1988]. Es bezieht sich auf Versuche mit Ratten, bei denen nur das tierische Äquivalent zu CRH x nach einer Injektion gemessen wurde. Als mathematische Modellierung wurde eine Klasse von Exponentialfunktionen gewählt, die den Abbau von „CRH“ beschreiben $x(t) = p \sum_{j=1}^n a_j e^{-b_j t}$. Hier bezeichnet $p > 0$ eine Injektionsdosis, $n \in \mathbb{N}$ die Anzahl der angenommenen Kompartimente, die in dem Modell eine Rolle spielen (in der Veröffentlichung wurde $n = 3$ gewählt), $a_j > 0$ Koeffizienten, die die Bedeutung eines Kompartiments widerspiegeln und $b_j > 0$ die Abbauraten. Dieses Modell ist in seiner Einsetzbarkeit sehr beschränkt. Nicht nur daß es sich auf eine „CRH“ Injektion bei Ratten bezieht,

ebenfalls wird das Regelungssystem der Streßachse vernachlässigt. Desweiteren lassen sich die Koeffizienten a_j und b_j allein aus der Kenntnis von x nicht eindeutig identifizieren.

Modell von Gonzalez-Heydrich u. a.: Die Arbeitsgruppe um J. Gonzalez-Heydrich veröffentlichten verschiedene Varianten ihres HPA Modells [Gonzalez-Heydrich u. a., 1999; Gonzalez-Heydrich u. a., 2001]. Das noch unveröffentlichte aber neueste Modell dieser Forschergruppe [Gonzalez-Heydrich u. a., 2006] wird durch das Differentialgleichungssystem

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= b_1 - b_2 x(t) + p(t) \\ \frac{dy}{dt} &= b_3 x(t) + b_4 - b_5 y(t) \\ &\quad - (b_3 x(t) + b_4) \cdot \frac{E_{\max} z(t)}{z(t) + K_d} \\ \frac{dz}{dt} &= b_6 y(t) + b_7 - b_8 z(t). \end{aligned} \quad (5.5)$$

dargestellt. Zu erkennen ist wieder die lineare Stimulation von CRH auf ACTH durch $b_3 > 0$ von ACTH auf Cortisol durch $b_6 > 0$ und der Abbau der Hormone durch $b_2, b_5, b_8 > 0$. Hier wurden jeweils konstante Sekretionsraten $b_1, b_4, b_7 > 0$ für die Hormone CRH, ACTH und Cortisol angenommen. Das Feedback von Cortisol wirkt in diesem Modell nur auf ACTH und nicht auf CRH, weswegen die erste Gleichung in (5.5) unabhängig von den übrigen Gleichungen ist. Für eine Anfangsbedingung $x(t_0) = x_0$ gilt

$$x(t) = e^{-b_2 t} \left(x_0 e^{b_2 t_0} - \frac{b_1}{b_2} \left(e^{b_2 t} - e^{b_2 t_0} \right) + \int_{t_0}^t e^{b_2 \tau} p(\tau) d\tau \right).$$

Bei dem Differentialgleichungssystem (5.5) handelt es sich demnach um ein System mit zwei gekoppelten Gleichungen. Mit Hilfe des Hurwitz-Kriteriums läßt sich bestätigen, daß der einzige positive stationäre Punkt $(x^\infty, y^\infty, z^\infty)$ für $p \equiv 0$ asymptotisch stabil ist. Ein SIMULINK Programm ist in Abbildung 5.17 und typische Konzentrationsverläufe in Abbildung 5.18 zu sehen.

Modell von Hruschka und u. a.: D. J. Hruschka und Kollegen benutzten statistische und Multilevel-Methoden, um den exponentiellen Abfall in der Cortisol-Konzentration zu untersuchen [Hruschka u. a., 2005]. Hier wurde das geschlossene HPA-System nicht in die Betrachtungen eingeschlossen.

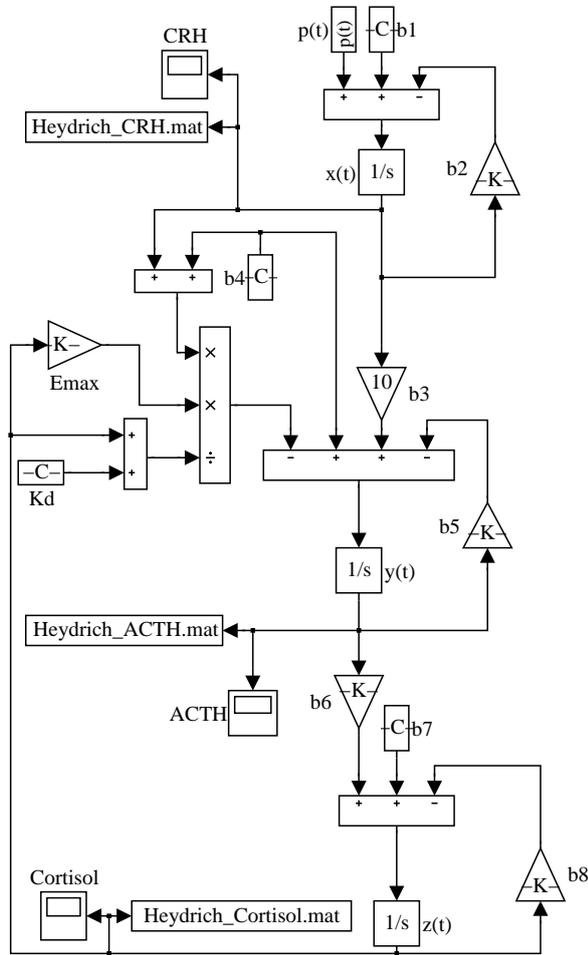


Abbildung 5.17.: Das Modell von Gonzalez-Heydrich u. a. aus den Gleichungen (5.5); implementiert mit SIMULINK .

Modell von Keenan u. a.: Aufbauend auf die Veröffentlichung [Keenan und Veldhuis, 1998] publizierten D. M. Keenan u. a. 2001 ein weiteres Modell des HPA-Systems [Keenan u. a., 2001]. Dieses detaillierte Modell verwendet logistische Funktionen der Gestalt

$$f(x) = \frac{b_1}{1 + e^{-(b_2 + b_3 x)}} + b_4, \quad (5.6)$$

um die sigmoiden Zusammenhänge der Hormone zu modellieren. Hier repräsentiert x eine Hormonkonzentration und f die sigmoide Wirkung von x (vergleiche Abbildung 5.19). Es unterscheidet zwischen Synthese und Sekretion der Hormone, die mit Integro-Differentialgleichungen beschrieben werden, wobei eine zeitliche Verzögerung berücksichtigt wird. Desweiteren werden rhythmische Sekretionen und statistische Meßfehler mit einbezogen. Das Modell besitzt weit über 20 unbekannte Parameter. Aus der schematischen Abbildung 5.20 des Modells ist ein rein negativer Feedback ersichtlich.

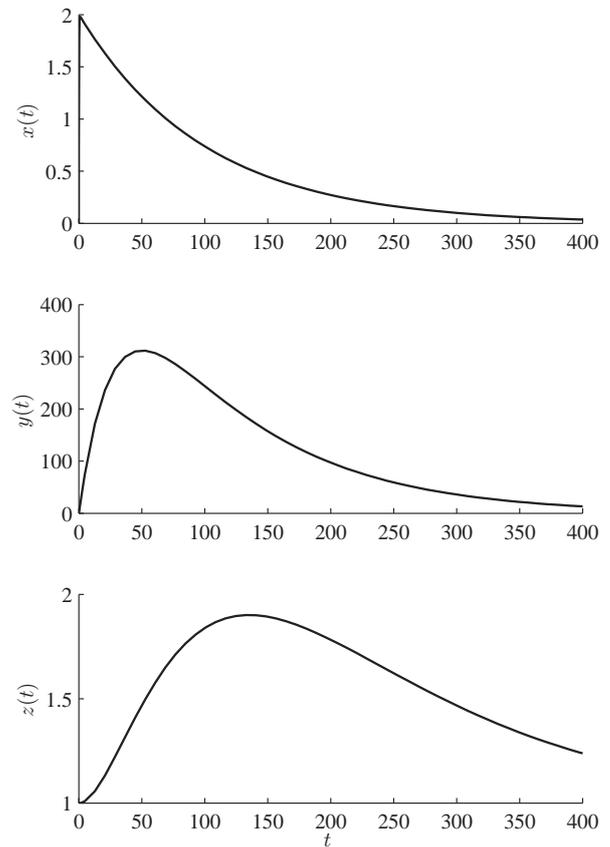


Abbildung 5.18.: Die Konzentrationsverläufe $x(t)$, $y(t)$ und $z(t)$ des Modells von Gonzalez-Heydrich u. a. nach den Gleichungen (5.5). Hier ist $t \in [0, 400]$ und die Konstanten sind geeignet mit $b_1 = 1 \cdot 10^{-6}$, $b_2 = b_7 = b_8 = 0.01$, $b_3 = 10$, $b_4 = 4 \cdot 10^{-3}$, $b_5 = 0.035$, $b_6 = 5 \cdot 10^{-5}$ und den Anfangsbedingungen $x(0) = 0$, $y(0) = 0.01$, $z(0) = 1$, sowie der Störfunktion $p(t) = \gamma(t; 10, 2, 0)$. Als numerischer Differentialgleichungslöser diente das Runge-Kutta-Verfahren RK4(5) (siehe Kapitel 3). Die Konzentrationsverläufe $x(t)$, $y(t)$ und $z(t)$ geben den klinischen Verlauf während eines CRH Tests (vergleiche Abschnitt 7.1.1) im wesentlichen wieder. Nach einer Stimulation pendeln sich CRH, ACTH und Cortisol jeweils mit einer Verzögerung auf einen Setpoint ein.

Modell von Lenbury und Pacheenburawana: Das Modell von Lenbury und Pacheenburawana wird mit Konstanten $b_1, \dots, b_7 > 0$ durch das Differentialgleichungssystem

$$\begin{aligned} \frac{d\bar{x}}{dt} &= b_1 e^{b_2(1-\bar{z}(t)^2) + b_3(1-\bar{y}(t)^2)} \\ &\quad - b_1 \bar{x}(t) + b_4 \cos(b_5 t) \\ \frac{d\bar{y}}{dt} &= b_6 \bar{x}(t) e^{b_3(1-\bar{z}(t)^2)} - b_6 \bar{y}(t) \\ \frac{d\bar{z}}{dt} &= b_7 \bar{y}(t) - b_7 \bar{z}(t), \end{aligned} \quad (5.7)$$

repräsentiert [Lenbury und Pacheenburawana, 1991]. In diesem System bezeichnen $\bar{x} = \frac{x}{x_\infty}$, $\bar{y} = \frac{y}{y_\infty}$, $\bar{z} = \frac{z}{z_\infty}$ die dimensionslo-

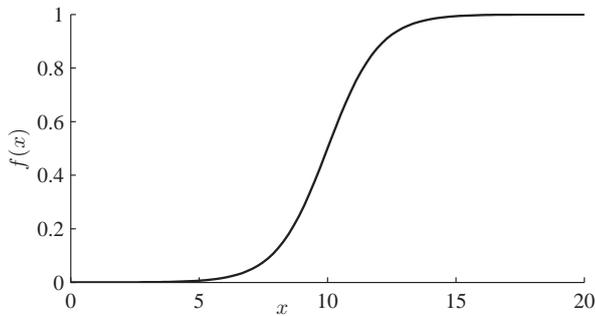


Abbildung 5.19.: Logistische Funktion nach Gleichung (5.6) mit den Parametern $b_1 = 1, b_2 = -10, b_3 = 1$ und $b_4 = 0$ mit $x \in [0, 20]$.

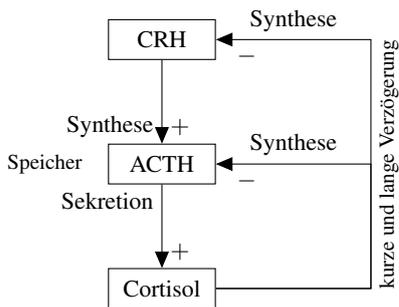


Abbildung 5.20.: Vereinfachte schematische Darstellung des Modells von Keenan u. a. nach [Keenan und Veldhuis, 1998].

se Konzentrationsabweichungen von CRH, ACTH und Cortisol vom einem vorgegebenen Punkt $(x^\infty, y^\infty, z^\infty)$. Für diesen Punkt ist das Gleichungssystem (5.7) mit $b_4 = 0$ in einem stationären Zustand und es gilt $(\bar{x}^\infty, \bar{y}^\infty, \bar{z}^\infty) = (1, 1, 1)$. Am Gleichungssystem (5.7) ist zu erkennen, daß alle Hormone einer Autoinhibition mit b_1, b_6, b_7 unterliegen, falls die Konzentrationen über dem stationären Punkt $(\bar{x}^\infty, \bar{y}^\infty, \bar{z}^\infty)$ liegen. Der „Forward Pfad“ wird durch eine lineare Beziehung der Hormone modelliert. Das Feedback von Cortisol und ACTH ist stets positiv und wird mit steigenden Konzentrationen ausgeprägter gehemmt. Die Störgröße $b_4 \cos(b_5 t)$ soll die „innere Uhr“ symbolisieren, die periodisch CRH zur Sekretion anregt. Im Fokus dieses Modells steht die Beschreibung zyklischer HPA Aktivitäten und deren Analyse auf Stabilitäten. Im Jahr 2005 veröffentlichten Y. Lenbury und P. Pornsarp eine Erweiterung dieses Modells, wobei im wesentlichen Zeitverzögerungen in das Differentialgleichungssystem integriert wurden [Lenbury und Pornsawad, 2005].

Das Modell von Liu u. a.: Das umfangreiche Modell von Liu u. a. besteht aus fünf gekoppelten Differentialgleichungen [Liu u. a., 1999]. Dieses Mo-

dell ging aus den Arbeiten [Li u. a., 1995; Liu u. a., 1997] hervor. Die Konzentrationen von CRH, ACTH und Cortisol seien wie zuvor mit x, y und z bezeichnet. Hinzugefügt sind noch zwei weitere Substratkonzentrationen v und w , die Cortisol binden und es so dem HPA-System entziehen. Mit $b_1, \dots, b_{33} > 0$ gilt für das Modell

$$\begin{aligned} \frac{dv}{dt} &= b_1 z - b_2 v \\ \frac{dw}{dt} &= b_3 z - b_4 w \\ \frac{dx}{dt} &= b_5 + \frac{b_6 + b_7 x + b_8 x^2}{1 + b_9 x + b_{10} x^2 + b_{11} z + b_{12} z^2} - b_{13} x \\ \frac{dy}{dt} &= \frac{b_{14} + b_{15} x + b_{16} x^2}{1 + b_{17} x + b_{18} x^2 + b_{19} z + b_{20} z^2} - b_{21} y \\ \frac{dz}{dt} &= b_{22} + \frac{b_{23} x + b_{24} x^2 + b_{25} y + b_{26} y^2}{1 + b_{27} x + b_{28} x^2 + b_{29} y + b_{30} y^2} + b_{31} v + b_{32} w - b_{33} z. \end{aligned} \tag{5.8}$$

Die Parameter b_2, b_4, b_{13}, b_{21} und b_{33} sind Abbauraten, b_1, b_3, b_{31} und b_{33} sind Stimulationsraten und die restlichen Parameter bestimmen die Feedback Wirkung. Wachsendes Cortisol hemmt die Sekretion von CRH und ACTH in einem sigmoiden Zusammenhang, während steigende CRH und ACTH-Konzentrationen die Cortisolsekretion anregen. Durch die Menge an unbekanntem Parametern ist dieses Modell schwer zu handhaben und für klinische Interpretationen unbrauchbar.

Modell von Otero und Sieburg: In dem Modell von Otero und Sieburg wird das HPA-System durch *Braunsche Bewegungen* der Hormone CRH, ACTH und Cortisol auf einem Gitter mit Zellen aus dem Hypothalamus, der Hypophyse und der Nebenniere simuliert [Otero und Sieburg, 2006]. Nach einfachen Regeln können die Hormone abgebaut werden, in benachbarte Zellen eindringen oder durch Sekretion entstehen. Die Regeln dieses Modells folgen im wesentlichen dem negativen Feedbacksystem aus Abbildung 5.20. Das Modell basiert auf den Ideen des *Spiel des Lebens* (engl. Game of Life) von J. Conway.

Resümee über die HPA Modelle

Es lassen sich bei allen vorgestellten Modellen des HPA-Systems gemeinsame Eigenschaften der Modellierung erkennen. Die Merkmale der Modelle gehen zumeist aus allgemeinem klinischen Wissen hervor. Der Stimulationspfad von CRH über ACTH

auf Cortisol ist in nahezu allen bekannten Modellen auf identische Weise abgebildet worden. Der Abbau der Hormone wird jeweils als linear angenommen und wird in allen vorliegenden Modellen auf diese Art verwendet. Unterschiede in den Modellen treten vorwiegend in der basalen Stimulation (Störgrößen) und dem Feedbackmechanismus auf. Die Störgrößen sind entweder als konstanter oder schwingender Stimulus entsprechend der gewünschten Stationarität oder Oszillation auf der Ebene des CRHs eingegangen. Die größten Unterschiede zeigen sich im Umgang mit den Feedbackwirkungen. Es werden Reaktionsdynamiken (z. B. im Modell von Savić und Gajić auf der CRH Ebene und im Modell von Gonzalez-Heydrich u. a. auf der ACTH Ebene) sowie einfache lineare und exponentielle Feedback-Zusammenhänge (z. B. im Modell von Katzper und im Modell von Lenbury und Pacheenburawana) auf unterschiedliche Ebene verwendet. Allen Modellen ist jedoch gemein, daß das durch Cortisol vermittelte Feedback immer einen hemmenden Einfluß auf die Sekretion von CRH und ACTH besitzt.

Verschiedene Arbeitsgruppen haben ihr theoretisches Modell ferner mit klinisch erhobenen Daten verglichen [Keenan u. a., 2001; Gonzalez-Heydrich u. a., 2001]. Die Modelle zeigen hierbei eine gute Übereinstimmung mit den Daten. Darüberhinaus verglichen wir die einfachen Modelle von Savić und Gajić und Katzper mit klinischen Daten und erhielten für diese ebenfalls ein zufriedenstellendes Ergebnis (siehe Kapitel 7).

5.3.4. Modelle nach der Selfish Brain Theorie

Wo liegt nun die Motivation ein neues Modell des HPA-Systems vorzustellen? Zunächst ist aus tierexperimentellen Studien und postmortem Analysen bekannt, daß das Limbische System über glutamaterge Bahnen Stimuli an die CRH-freigebenden Neuronen des Hypothalamus sendet. Diese Stimuli können nicht wie in den vorgestellten Modellen durch konstante oder periodische Terme abgebildet werden, da das Limbische System selbst einem Feedback durch Cortisol unterliegt und somit ein Teil des geschlossenen Systems darstellt [De Kloet u. a., 1998].

Wie wir schon im Kapitel 2 ausführten, findet das Feedback von Cortisol nicht nur über die Glucocorticoid-Rezeptoren GR, sondern ebenfalls über die hochaffinen Mineralocorticoid-Rezeptoren MR statt. Folglich können gänzlich andere Feed-

backdynamiken zustande kommen. Ein zentrales Argument, weshalb die bisherigen Modelle eine unzureichende Validität besitzen, ist ihre mangelhafte Übereinstimmung mit pathologischen Fällen. Klinische Studien zeigen z. B., daß durch Cortisol ein positiver Stimulus auf ACTH ausgelöst werden kann [Fehm u. a., 1977] (siehe Abbildung 7.9 aus Kapitel 7). Dieses deutet auf einen nicht nur negativen Feedbackmechanismus im HPA-System hin, welcher in den vorherigen Modellen jedoch verwendet wird.

Desweiteren ist für die „Gültigkeit“ eines Modells nicht ausreichend, daß typische Hormonkonzentrationen durch das Modell bestmöglich reproduziert werden. Vielmehr sollte die Interpretationsfähigkeit des Modells und der beteiligten Terme und Parameter die Intention einer Modellierung bilden. In einigen der vorgestellten Modelle sind verschiedene Parameter physiologisch nur schwer zu interpretieren (z. B. die Parameter ε und S im Modell von Katzper aus Abschnitt 5.3.2).

Bei jedem Modell sollte stets hinterfragt werden, welchen Nutzen das Modell liefert. In Fall des HPA-Systems steht einerseits eine klinische Relevanz, andererseits eine Simulation von Eingriffen in das Streßsystem im Vordergrund. So könnte z. B. ein Modell durch einen standardisierten klinischen Test Indikatoren für Pathologien liefern oder Informationen über eine Therapie geben. Denkbar ist ebenso ein automatisierter mobiler Cortisolgeber zur Stabilisation des HPA-Systems bei Patienten mit adrenaler Unterfunktion. Wie schon im Abschnitt über Glukose Modelle angedeutet, werden mobile Insulinpumpen bereits verwendet. Darüberhinaus können Simulationen unter variierenden Bedingungen des Modells Aufschluß darüber geben, auf welche Weise Medikamente das HPA-System beeinflussen und wie in das System effizient eingegriffen werden kann.

Im Kapitel 2 sind wir schon auf die zentralen Wirkungsmechanismen des HPA-Systems eingegangen. Wir werden ein detailliertes Modell herleiten, das auf neuen Erkenntnissen über das HPA-Systems beruht [de Kloet, 2003; Peters u. a., 2004]. Dieses Modell berücksichtigt die kritischen Punkte und Aspekte, die wir in den letzten Absätzen darlegten.

Mit dem Limbischen System berücksichtigen wir ein weiteres Zentrum des Gehirns, das – wie erwähnt – eine regulatorische Funktion übernimmt (daher LHPA-System). Unser Modell umfaßt vier

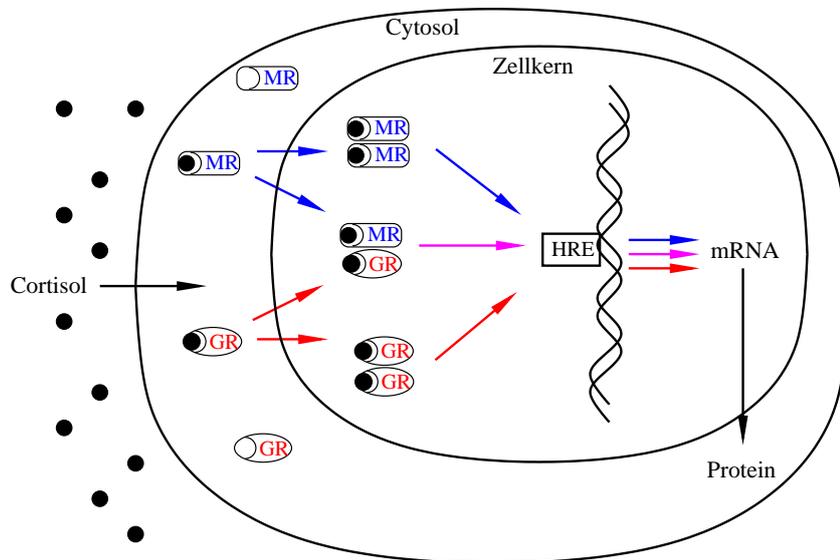


Abbildung 5.21.: Cortisol wandert über die Blut-Hirn-Schranke ins Limbische System, dringt dort in die Zellen ein und bindet im Cytosol die intrazellulären Rezeptoren MR und GR. Die Rezeptor-Ligand-Bindungen können sich zu Dimeren vereinigen. Es können MR–MR, GR–GR Homo- und MR–GR Heterodimere entstehen. Erst diese Dimere sind in der Lage, die Kernhülle zu durchdringen und den Zellkern zu erreichen. Hier binden die Dimere an das HRE und können über Proteine eine Wirkung freisetzen. Diese Abbildung lehnt sich an eine Darstellung aus der Arbeit von Florian Holsboer und Nicholas Barden [Holsboer und Barden, 1996] an.

Kompartimente mit den Neurotransmittern und Hormonen Glutamat, CRH, ACTH und Cortisol. Die Konzentrationen bezeichnen wir entsprechend mit w, x, y und z . Vier wesentliche Aspekte beeinflussen die Konzentrationen jedes einzelnen der vier Substrate:

- Abbau
- Stimulation
- Feedback
- Störgrößen

Im folgenden werden diese vier Einwirkungen auf die Konzentrationsverläufe spezifiziert.

(a) Abbau

Jedes der Substrate unterliegt einem Abbauprozess. Wie zuvor auch in obigen Modellen und in Übereinstimmung mit der Literatur nehmen wir an, daß der Abbau linear von der Konzentration der Stoffe abhängt [siehe z. B. Khoo, 1999]. Wir bezeichnen mit a_1, a_2, a_3 und a_5 die Abbauraten von Glutamat, CRH, ACTH und Cortisol, wobei $a_1, a_2, a_3, a_4 > 0$.

(b) Stimulation

Zwischen den Kompartimenten findet eine Stimulation statt. Aus dem Limbischen System heraus stimuliert der Neurotransmitter Glutamat die

Ausschüttung von CRH in dem Hypothalamus, dieses wiederum aktiviert die Sekretion von ACTH in der Hypophyse und nicht zuletzt ruft ACTH eine Sekretion von Cortisol in der Nebenniere hervor (vergleiche Abbildung 2.1). Die Signaltransduktion zwischen diesen Stoffen kann jeweils durch eine einfache Reaktionsdynamik beschrieben werden. Spezifische Rezeptoren (z. B. ACTH Rezeptoren) leiten die Signale weiter. Aus Kapitel 4.3 erhalten wir für den Einfluß der Stoffe folgende Dynamiken

$$\begin{aligned}
 s_1(w) &= \frac{a_5 w}{w + a_6 K_3}, & \text{von Glutamat auf CRH,} \\
 s_2(x) &= \frac{a_7 x}{x + a_8 K_4}, & \text{von CRH auf ACTH,} \\
 s_3(y) &= \frac{a_9 y}{y + a_{10} K_5}, & \text{von ACTH auf Cortisol.}
 \end{aligned}
 \tag{5.9}$$

Hierbei bezeichnen $K_3, K_4, K_5 > 0$ die Bindungsaffinitäten von Glutamat, CRH und ACTH gegenüber ihren spezifischen Rezeptoren. Die Konstanten $a_5, a_7, a_9 > 0$ spiegeln die maximale Wirksamkeit auf die Sekretion der korrespondierenden Stoffe wieder. Die Konstanten $a_6, a_8, a_{10} > 0$ sind Konstanten, die sich aus den Kompartimentübergängen ergeben. Diese können z. B. durch die Bluthirnschranke oder diffusive Prozesse bestimmt sein.

(c) Feedback

Der hormonelle Feedback von Cortisol unterteilt sich im wesentlichen in drei aufeinander folgende molekulare Abläufe: Rezeptorbindung, Dimerisierung und Genbindung (siehe Abbildung 5.21). Wir behandeln jeden einzelnen Prozeß als eine separate Abfolge von Bindungsdynamiken.

Rezeptorbindung: Wie aus klinischen Studien bekannt ist, wird das LHPA-System auf allen Ebenen durch Cortisol gehemmt. Cortisol bindet intrazellulär an den Glucocorticoid-Rezeptor GR und vermittelt hierdurch seine hemmende Wirkung. Wiederum kann das Feedback via GR Rezeptor durch Reaktionsdynamiken beschrieben werden

$$\begin{aligned} r_2(z) &= \frac{a_{11}z}{z + a_{12}K_2}, & \text{im Limbischen System,} \\ r_3(z) &= \frac{a_{11}z}{z + a_{13}K_2}, & \text{im Hypothalamus,} \\ r_4(z) &= \frac{a_{11}z}{z + a_{14}K_2}, & \text{in der Hypophyse,} \\ r_5(z) &= \frac{a_{11}z}{z + a_{15}K_2}, & \text{in der Nebenniere.} \end{aligned} \quad (5.10)$$

Bei der Konstante $K_2 > 0$ handelt es sich um die Bindungsaffinität von Cortisol an den GR Rezeptor. Es wird hierbei angenommen, daß die Bindungsfähigkeit des GR Rezeptors in allen Kompartimenten identisch ist. Der Parameter $a_{11} > 0$ beschreibt die maximale Bindungsfähigkeit von Cortisol an den GR Rezeptor. Die Kompartimentübergänge werden durch die Konstanten $a_{12}, \dots, a_{15} > 0$ berücksichtigt. Eine *positive* Feedbackwirkung geht von Cortisol im Limbischen System aus. Hier bindet Cortisol neben dem GR Rezeptor ebenfalls den Mineralocorticoid-Rezeptor MR. In den anderen Kompartimenten ist der MR Rezeptor zwar auch zu finden, wird jedoch durch ein Enzym inaktiviert. Da sowohl MR als auch GR im Limbischen System Cortisol binden, entsteht hierdurch ein kompetitiver Antagonismus. Wird die kompetitive Bindung mit den Gleichungen (4.3) aus Kapitel 4.3 modelliert, so bleibt die erste Gleichung aus (5.10) unverändert und für MR fügt sich die Gleichung

$$r_1(z) = \frac{a_{16}z}{z + a_{12}K_1} \quad \text{im Limbischen System}$$

an. Wie zuvor beschreibt nun der Parameter $a_{16} > 0$ die maximale Bindungsfähigkeit und entsprechend $K_1 > 0$ die Affinität von Cortisol an den MR Rezeptor.

Dimerisierung: Die entstandenen Rezeptor-Ligand-Komplexe (MR–Cortisol und GR–Cortisol) können nicht in den Zellkern eindringen. Erst Paare von Rezeptor-Ligand-Komplexen (Dimere) sind in der Lage, die Kernhülle zu durchdringen und in den Zellkern zu diffundieren. Es können sich drei Paare von Dimeren bilden: Zum einen Homodimere, also Komplexe bestehend aus zwei MR Rezeptoren gebunden an Cortisol oder zwei GR Rezeptoren gebunden an Cortisol, zum andere Heterodimere bestehend aus jeweils einem MR und einem GR Rezeptor so wie zwei Cortisol Molekülen. Wir verwenden für die Modellierung der Dimerisierung die Gleichungen (4.6) aus Kapitel 4.3, die auf dem dort beschriebenen stochastischen Ansatz beruhen. Im Hypothalamus, in der Hypophyse und in der Nebenniere sind wegen der Inaktivität der MR Rezeptoren nur GR-Homodimere zu finden. Demnach ergibt sich

$$\begin{aligned} d_4(z) &= \frac{r_3(z)}{2}, & \text{im Hypothalamus,} \\ d_5(z) &= \frac{r_4(z)}{2}, & \text{in der Hypophyse,} \\ d_6(z) &= \frac{r_5(z)}{2}, & \text{in der Nebenniere.} \end{aligned} \quad (5.11)$$

Im Limbischen System sind beide Rezeptoren aktiv und ebenfalls mit den Gleichungen (4.6) zu beschreiben. Hier gilt

$$\begin{aligned} d_1(z) &= \frac{r_1(z) \cdot (r_1(z) - 1)}{2(r_1(z) + r_2(z) - 1)}, & \text{MR Homodimere,} \\ d_2(z) &= \frac{r_2(z) \cdot (r_2(z) - 1)}{2(r_1(z) + r_2(z) - 1)}, & \text{GR Homodimere,} \\ d_3(z) &= \frac{r_1(z) \cdot r_2(z)}{r_1(z) + r_2(z) - 1}, & \text{Heterodimere.} \end{aligned} \quad (5.12)$$

Gewichtungsfaktoren, wie sie im Kapitel 4.3 beschrieben wurden, wollen wir an dieser Stelle vernachlässigen.

Genbindung: Die Dimere wandern in den Zellkern. Erst hier können sie an das HRE (engl. hormone responsive element) binden, das durch Proteinbildung ein Signal weitergibt. Wir gehen davon aus, daß dieser Bindungsprozeß durch kompetitive Bindungskinetiken ausgedrückt wird. Wir erhalten also mit den Erkenntnissen aus Kapitel 4.3 folgende Bin-

gleichungen

$$\begin{aligned}
 \bar{f}_1^1(z) &= \frac{a_{17}d_1(z)}{d_1(z) + K_5}, && \text{engebundene MR} \\
 &&& \text{Homodimere im} \\
 &&& \text{Limbischen System,} \\
 \bar{f}_1^2(z) &= \frac{a_{18}d_2(z)}{d_2(z) + K_6}, && \text{engebundene GR} \\
 &&& \text{Homodimere im} \\
 &&& \text{Limbischen System,} \\
 \bar{f}_1^3(z) &= \frac{a_{19}d_3(z)}{d_3(z) + K_7}, && \text{engebundene} \\
 &&& \text{Heterodimere im,} \\
 &&& \text{Limbischen System,} \\
 f_2(z) &= \frac{a_{20}d_4(z)}{d_4(z) + K_6}, && \text{engebundene GR} \\
 &&& \text{Homodimere im} \\
 &&& \text{Hypothalamus,} \\
 f_3(z) &= \frac{a_{21}d_5(z)}{d_5(z) + K_6}, && \text{engebundene GR} \\
 &&& \text{Homodimere in} \\
 &&& \text{der Hypophyse,} \\
 f_4(z) &= \frac{a_{22}d_6(z)}{d_6(z) + K_6}, && \text{engebundene GR} \\
 &&& \text{Homodimere in} \\
 &&& \text{der Nebenniere.}
 \end{aligned}
 \tag{5.13}$$

Es bezeichnen $K_5, K_6, K_7 > 0$ die Bindungsaffinitäten der Dimere dem HRE gegenüber. Hierbei wird wieder angenommen, daß der GR Rezeptor die gleiche Bindungsaffinität in den unterschiedlichen Kompartimenten besitzt. Die Konstanten a_{17}, \dots, a_{22} spiegeln die maximale Wirksamkeit auf die Sekretion der korrespondierenden Stoffe Glutamat, CRH, ACTH und Cortisol wider. Ein Kompartimentübergang zwischen Zellhülle und Zellkern ist zu vernachlässigen. Wir gehen davon aus, daß sich die Konzentration der Dimere im Zellkern und Cytosol im Gleichgewicht befinden.

Das Feedback von Cortisol wird im Hypothalamus, in der Hypophyse und in der Nebenniere durch die Funktionen f_2, f_3 und f_4 beschrieben. Diese ergeben sich, wie soeben gezeigt, aus den drei aufeinander folgenden molekularen Abläufen: Rezeptorbindung, Dimerisierung und Genbindung. Auf der Ebene des Limbischen Systems bestimmen die drei Funktionen \bar{f}_1^1, \bar{f}_1^2 und \bar{f}_1^3 das Feedback. Diese Wirkungen summieren sich zu einer Gesamtwirkung $f_1 := \bar{f}_1^1 + \bar{f}_1^2 + \bar{f}_1^3$ auf.

(d) Störgrößen

Äußere Einflüsse können auf jedes der Kompartimente wirken. Da unsere Untersuchungen sich rein mit dem „autonomen“ LHPA-System beschäftigen, lassen wir Effekte durch die innere Uhr (zirkadiane Rhythmik) unberücksichtigt. Wir modellieren also ausschließlich exogene Auslenkungen wie z. B.

CRH Injektionen oder Cortisol Infusionen. Um die Gleichungen nicht unnötig unübersichtlich zu gestalten, werden wir stellvertretend für jedes einzelne Kompartiment nur eine exogene zeitabhängige Störgröße $p(t)$ auf CRH mit einbeziehen.

Zeitverzögerung

Die Änderungen der Substratkonzentrationen von Glutamat, CRH, ACTH und Cortisol ergeben sich aus den vier Aspekten: Abbau, Stimulation, Feedback und Störgrößen. Die Wirkungen von einem auf ein anderes Kompartiment unterliegen einer Verzögerung. So besteht z. B. zwischen der Sekretion von Cortisol in der Nebenniere und der Stimulation der Hirnareale und der Hypophyse ein zeitlicher Abstand. Wir nehmen vereinfachend an, daß der Transport von Cortisol über den Blutkreislauf in die Kompartimente Limbisches System, Hypothalamus, Hypophyse und Nebenniere mit einer Zeitverzögerung $\tau_1 > 0$ stattfindet. Die Zeitverzögerung zwischen dem Limbischen System und dem Hypothalamus, sowie dem Hypothalamus und der Hypophyse mit dem Neurotransmitter Glutamat und dem Neuropeptid CRH wollen wir unberücksichtigt lassen, da diese Signalwege im Vergleich zum Bluttransport von Cortisol schnell ablaufen. Die retardierende Wirkung von ACTH auf Cortisol über den Blutkreislauf werde mit $\tau_2 > 0$ bezeichnet.

Wir können nun das System von Differentialgleichungen aufstellen, welches die Dynamik des LHPA-Systems beschreibt

$$\begin{aligned}
 \frac{dw}{dt} &= -a_1w + f_1(z(t - \tau_1)) \\
 \frac{dx}{dt} &= -a_2x + s_1(w) - f_2(z(t - \tau_1)) + p(t) \\
 \frac{dy}{dt} &= -a_3y + s_2(x) - f_3(z(t - \tau_1)) \\
 \frac{dz}{dt} &= -a_4z + s_3(y(t - \tau_2)) - f_4(z(t - \tau_1)).
 \end{aligned}
 \tag{5.14}$$

In diesen Gleichungen wurde berücksichtigt, daß die Feedbackwirkung von Cortisol über den GR Rezeptor auf den Ebenen des Hypothalamus, der Hypophyse und der Nebenniere hemmend ist, d. h. $a_{20}, a_{21}, a_{22} > 0$. In wieweit die engebundenen Dimere im Limbischen System hemmend oder stimulierend wirken, wird durch das positive oder negative Vorzeichen der Konstanten a_{17}, a_{18} und a_{19} geregelt. Man nimmt an, daß die MR Rezeptoren eine stimulierende und die GR Rezeptoren eine inhibierende Wirkung besitzen [Peters u. a., 2004]. Die Wirkungsweise der Heterodimere ist bislang

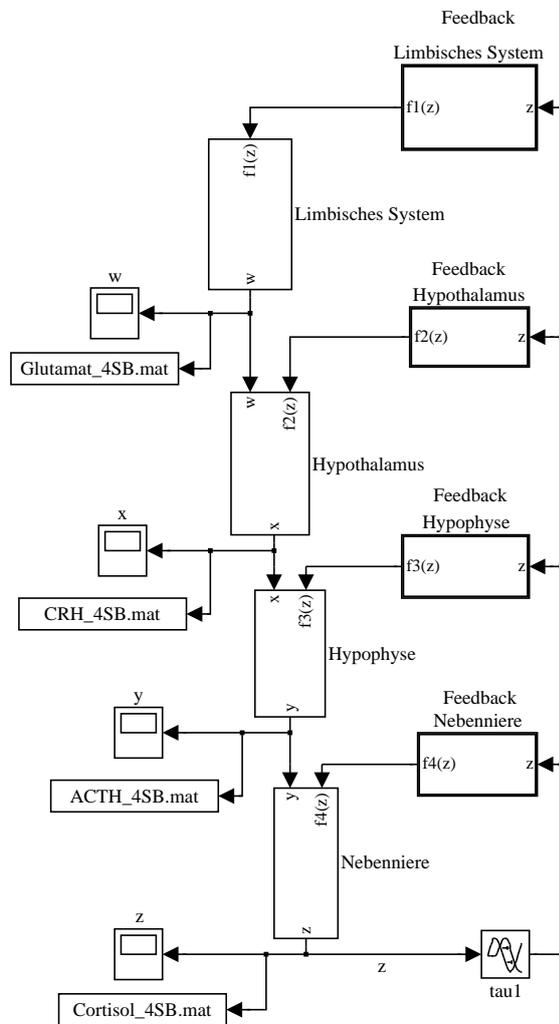


Abbildung 5.22.: SIMULINK Modell des LHPA-Systems. Das Vier-Kompartiment-Modell geht aus den Gleichungen (5.14) mit den vier Ebenen, Limbisches System, Hypothalamus, Hypophyse und Nebenniere hervor. Es sind jeweils vier Subsysteme für das Feedback und für die Stimulation. Stellvertretend für die Feedbackebenen ist das Feedback des Limbischen Systems in Abbildung 5.23 und für die Stimulationen ist die Ebene des Hypothalamus in Abbildung 5.24 zu sehen.

unklar.

Weiter sei anzumerken, daß wir eine einfache zeitverzögernden Wirkungen angenommen haben. Weitere mögliche Modellierungen von Zeitverzögerungen entnehme man [Bellen und Zennaro, 2003]. Die „transportverzögernden Blöcke“ im SIMULINK bilden die Zeitverzögerung der Differentialgleichungen (5.14) ab (siehe Abbildung 5.22). Obwohl es sich bei dem Gleichungssystem (5.14) um ein System verzögerter Differentialgleichungen handelt, wird das Anfangswertproblem in SIMULINK durch numerischen Lösern von gewöhnlichen Differentialgleichungen gelöst und nicht – wie man zunächst annehmen könnte – mit numerischen

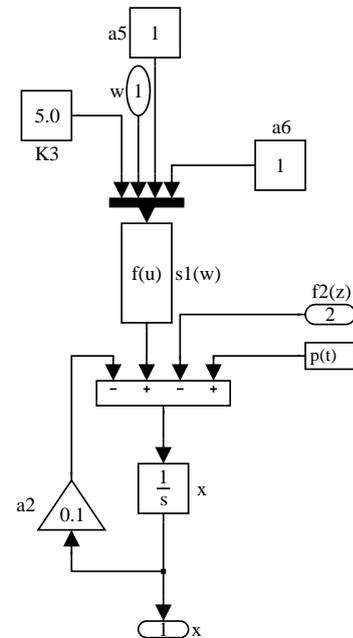


Abbildung 5.24.: Dargestellt ist ein Stimulations-Subsystem des Vier-Kompartiment-Modells aus den Gleichungen (5.14) mit SIMULINK. In diesem Subsystem werden die Rezeptorstimulation von Glutamat auf CRH $s_1(w)$, die Feedbackwirkung des Hypothalamus $f_2(z)$, eine Störgröße $p(t)$ und ein linearer Abbau mit a_2 illustriert (vergleiche Abbildung 5.22).

Lösern von verzögerten gewöhnlichen Differentialgleichungen. Die Verzögerungen werden unter SIMULINK einfach gehandhabt. SIMULINK verwendet zunächst die Initialisierungswerte, die in den transportverzögernden Block einfließen, ebenfalls als ausfließende Werte. Die einfließenden Werte werden zwischengespeichert. Existiert ein einfließender Wert mit einem größeren Zeitindex als die Verzögerung, werden die ausfließenden Werte durch lineare Interpolation oder Extrapolation aus den gespeicherten Werten berechnet. Es wird interpoliert, wenn eine Schrittweite kleiner als die Verzögerung und extrapoliert, wenn eine Schrittweite größer als die Verzögerung ist. Mehr Informationen sind unter der Internetadresse von MathWorks Inc. (www.mathworks.com/access/helpdesk/help/toolbox/simulink/slref/transportdelay.html, Stand 14. August 2006) zu finden. Vergleiche ebenfalls Abschnitt 5.1.3.

Wir entwickelten sowohl ein MATLAB (unter Verwendung von numerischen verzögerten Differentialgleichungslösern) als auch ein SIMULINK Programm, welches obiges Differentialgleichungssystem (5.14) beinhaltet (siehe Abbildung 5.22, 5.23 und 5.24). Anhand dieser Programme lassen sich durch Variationen der Parameter verschieden-

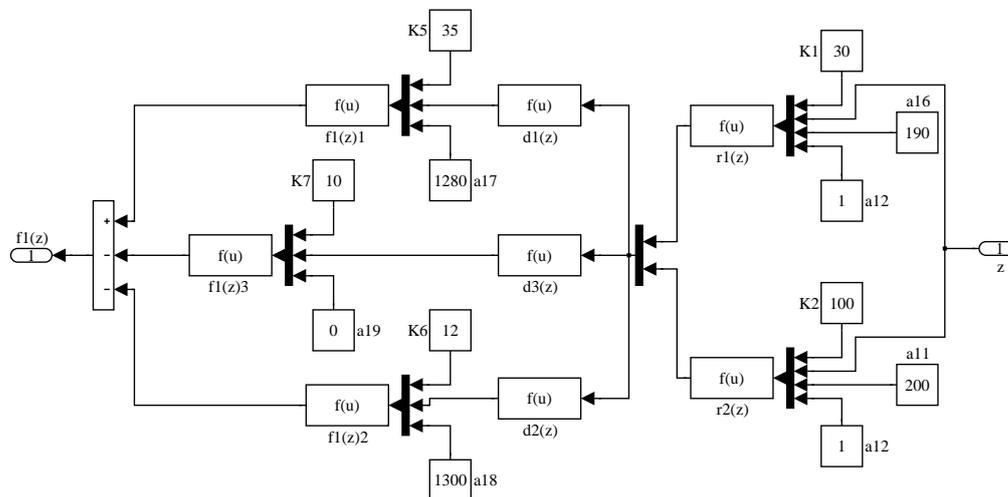


Abbildung 5.23.: Dargestellt ist ein Feedback Subsystem des vier Kompartiment Modells aus den Gleichungen (5.14) mit SIMULINK. In diesem Feedback System werden die Rezeptorbindungen $r_1(z)$, $r_2(z)$, die Dimerisierung $d_1(z)$, $d_2(z)$, $d_3(z)$ und die Genbindung $f_1^1(z)$, $f_1^2(z)$, $f_1^3(z)$ des Limbischen Systems illustriert (vergleiche Abbildung 5.22).

ste klinische Gegebenheiten auf einfache Weise simulieren. In der Arbeitsgruppe „Selfish Brain“ und „Gedächtnisbildung im Schlaf“ nutzen wir dieses Modell, um ein Verständnis für die komplexe Wirkungsweise des LHPA-Systems zu untersuchen. Wir konnten z. B. das durch H. L. Fehm u. a. [Fehm u. a., 1977] beobachteten positiven Feedback von Cortisol auf ACTH simulieren. In Abbildung 5.25 ist beispielsweise ein kurzzeitiger positiver Einfluß von Cortisol auf Glutamat zu beobachten, der das LHPA-System stimulieren kann. Auf dieses positive Feedback werden wir später detaillierter eingehen (siehe Kapitel 7). Dieses Modell kann, entgegen allen vorherigen HPA Modellen den positiven Feedback erklären. Weiter konnten wir Veränderungen in der Cortisolantwort beobachten, wenn sich das Verhältnis der aktivierenden MR-Cortisol-Komplexen zu den inaktivierenden GR-Cortisol-Komplexe verändert. Eine solche Veränderung und damit auch eine Verstellung des metabolischen Setpoints kann Ursache für verändertes Allokationsverhalten sein (vergleiche Abschnitt 2.9).

Allgemein ist anzumerken, daß die Erkenntnisse, die dieses Modell hervorbrachte, wesentlich in die Entwicklung der Selfish Brain Theorie mit einfließen. Überdies war das Modell Ausgangspunkt für eine klinische Studie, die das Streßsystem von unterschiedlichen Probandengruppen untersucht hat (siehe hierzu Kapitel 7). Wir konnten ebenfalls Erkenntnisse darüber erlangen, auf welche Weise sogenannte „Blocker“ das LHPA-System beeinflussen können. Als Blocker werden Substanzen bezeich-

net, die die Wirkung eines Substrates beeinträchtigen. So wirkt z. B. Canrenoate als MR-Blocker. Dieser Stoff bindet reversibel am MR Rezeptor, setzt jedoch keine Wirkung frei. Canrenoate verhält sich antagonistisch zum Cortisol; es bindet sogar unspezifisch am den GR Rezeptor. Eine klinische Studie mit Canrenoate wird in Kapitel 7 ebenfalls vorgestellt.

5.3.5. Vereinfachtes Modell

Das Modell (5.14) besitzt eine Reihe von Parametern, die klinisch schwer zu bestimmen sind. Schätzungen aus postmortem oder tierexperimentellen Analysen sind mit Ungenauigkeiten versehen. Eine Gegenüberstellung zwischen konkreten Daten von Probanden und diesem Modell erscheint ohne weitere Kenntnis der Parameter (29 unbekannte Parameter) bisher wenig sinnvoll, da deren Variabilität zu Mehrdeutigkeiten führen kann. Wir sind also bestrebt, das Modell zu vereinfachen, ohne jedoch die wesentlichen Regulationsmechanismen aufzugeben. Die folgende Reduktion ermöglicht es uns, ein einfacheres Modell mit identifizierbaren und interpretierbaren Parametern darzustellen, das die wesentlichen Elemente der HPA-Regulation weiterhin hinreichend gut beschreibt. Das vereinfachte Modell wird uns in die Möglichkeit versetzen, aussagekräftige Vergleiche mit klinischen Daten durchzuführen (siehe Kapitel 7).

Balance des LHPA-Systems

Es stellt sich die Frage, welches die wesentlichen Regulationsmechanismen des LHPA-Systems

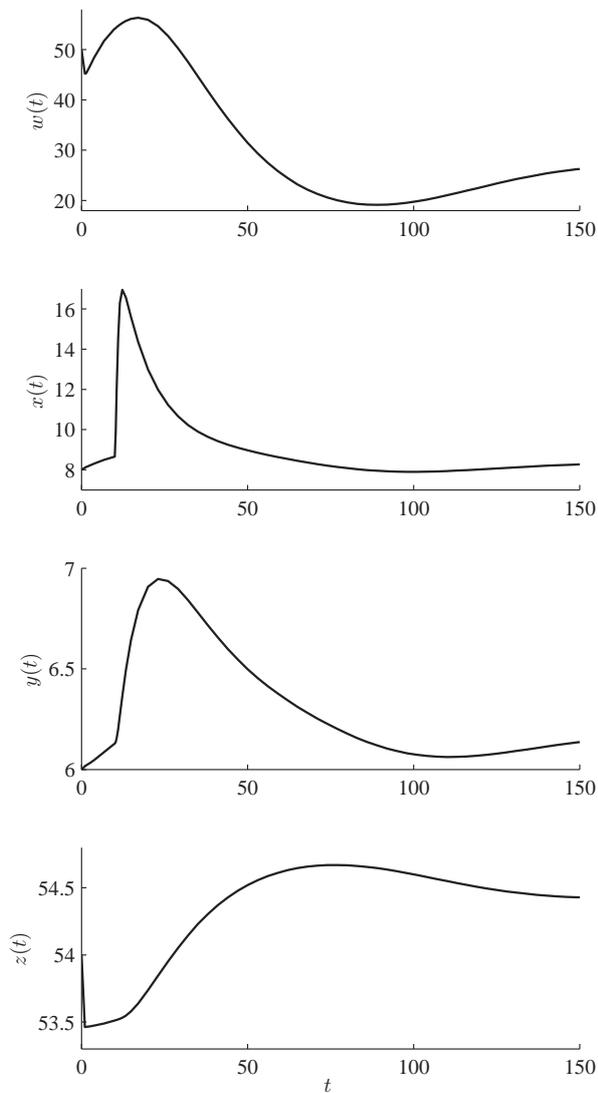


Abbildung 5.25.: Die Konzentrationsverläufe von Glutamat, CRH, ACTH und Cortisol nach Gleichungssystem (5.14) mit den Startwerten $w(0) = 50$, $x(0) = 8$, $y(0) = 6$ und $z(0) = 54$ auf dem Intervall $t \in [0, 150]$. Die Konstanten wurden so gewählt, daß ein typischer Konzentrationsverlauf erzeugt wird $a_j = 0.1$ für $j = 1, 2, 3$, $a_j = 0.01$ für $j = 4, 20, 21, 22$, $a_j = 1$ für $j = 5, \dots, 10, 12, \dots, 15$, $a_{11} = 200$, $a_{16} = 190$, $a_{17} = 1280$, $a_{18} = -1300$ und $a_{19} = 0$. Weiter sind die Konstanten $K_1 = 30$, $K_2 = 100$, $K_3 = K_4 = 5$, $K_5 = 35$, $K_6 = 12$, $K_7 = 10$ und als Verzögerungen wurde $\tau_1 = \tau_2 = 1$ gewählt. Die Störgröße wurde auf $p(t) = 10 \cdot \gamma(t; 2, 2, 10)$ gesetzt. Als numerischer Differentialgleichungslöser diente das Rosenbrock-Verfahren (siehe Kapitel 3). Die Konzentrationsverläufe $w(t)$, $x(t)$, $y(t)$ und $z(t)$ geben den klinischen Verlauf während eines CRH Tests (vergleiche Abschnitt 7.1.1) im wesentlichen wieder. Nach einer Stimulation pendeln sich Glutamat, CRH, ACTH und Cortisol jeweils mit einer Verzögerung auf einen Setpoint ein.

sind. In Abschnitt 2.11 haben wir das *Prinzip der Homöostase* beschrieben, das auf drei allgemeinen Regeln beruht. Wir gehen davon aus, daß das

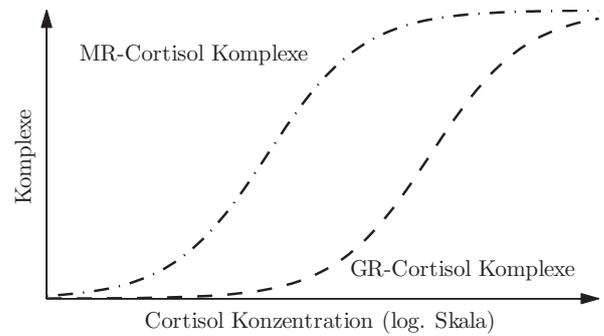


Abbildung 5.26.: Komplexbildung von hoch- und niedrigaffinen MR und GR Rezeptoren. Da es sich bei dieser Reaktion um einen kompetitiven Antagonismus handelt, verhält sich die Bindungsdynamik nach den in Abschnitt 4.3 formulierten Gleichungen (4.3).

LHPA-System diesem allgemeinen Prinzip folgt. Speziell im Fall des LHPA-Systems läßt sich dieses durch die folgenden drei Regeln ausdrücken:

1. Cortisol bindet bei niedrigen Konzentrationen an seinen MR, nur bei hohen Konzentrationen an seinen GR.
2. MR und GR wirken gegensätzlich.
3. Cortisol erhöht seine eigene Serumkonzentration via MR – während es diese via GR senkt.

Das Feedback dieses Systems im Limbischen System entsteht durch zwei entgegengesetzte Wirkungen via MR und GR Rezeptoren (siehe Abbildung 5.26). Cortisol besitzt über die hochaffinen MR Rezeptoren eine stimulative Kraft während es über die niedrigaffinen GR Rezeptoren inhibierend wirkt. Betrachtet man nur die Feedbackwirkung f von Cortisol

$$f(z) = \frac{a_{16}z}{z + a_{12}K_1} - \frac{a_{11}z}{z + a_{12}K_2}, \quad (5.15)$$

so entsteht eine „invertierte U-förmige“ Kurve in Abhängigkeit von der Cortisol-Konzentration (siehe Abbildung 5.27). Diese Wirkungsweise ist uns schon im Abschnitt 2.11 Abbildung 2.9 begegnet und kann durch Gleichung (5.15) beschrieben werden. Ohne Cortisol findet keine Feedbackwirkung statt. Steigt die Cortisol-Konzentration an, so entsteht eine positive Wirkung auf die ACTH Sekretion. Dieses geht auf die schon bei niedrigen Konzentrationen stimulatorische Kraft des MR-gebundenen Cortisols zurück. Mit steigender Cortisol-Konzentration spielt die inhibitorische Kraft der gebundenen GR Rezeptoren eine immer

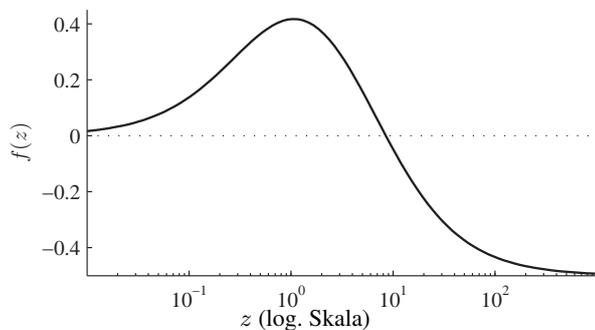


Abbildung 5.27.: Feedbackwirkung von MR- und GR-Cortisol-Komplexen durch Gleichung (5.15) semi-logarithmisch dargestellt, mit $z \in [0.01, 1000]$. Für die Konstanten wählten wir $K_1 = 0.5$, $K_2 = 5$, $a_{11} = 1.5$, $a_{12} = 1$ und $a_{16} = 1$.

stärker werdende Rolle und beginnt bei moderaten Cortisol-Konzentrationen zu dominieren. Steigt die Cortisol-Konzentration weiter an, so kann für $a_{11} > a_{16}$ sogar ein negatives Feedback beobachtet werden und die Sekretion von ACTH wird unterdrückt (siehe Abbildung 5.27).

Wir nehmen an, daß dieses Prinzip der eigentliche Regulationsmechanismus ist und vernachlässigen daher die Dimerisierungen und die Genbindungen. Darüberhinaus gehen wir wie in den Modellen zuvor vereinfachend davon aus, daß die Stimulation von Glutamat auf CRH, von CRH auf ACTH und von ACTH auf Cortisol linear modelliert wird, mit den Stimulationsraten $\bar{s}_1, \bar{s}_2 > 0$ und $b_6 > 0$. Das Modell vereinfacht sich damit zu

$$\begin{aligned}\frac{dw}{dt} &= -a_1 w + r_1(z(t - \tau_1)) - r_2(z(t - \tau_1)) \\ \frac{dx}{dt} &= -a_2 x + \bar{s}_1 w - r_3(z(t - \tau_1)) + p(t) \\ \frac{dy}{dt} &= -a_3 y + \bar{s}_2 x - r_4(z(t - \tau_1)) \\ \frac{dz}{dt} &= -a_4 z + b_6 y(t - \tau_2) - r_5(z(t - \tau_1)).\end{aligned}$$

Die Signale der einflußnehmenden Substanzen CRH und Glutamat werden nicht über die Blutbahn weitergegeben und können in klinischen Studien nicht nachgewiesen werden (Glutamat gibt z. B. die Signale nur innerhalb des Gehirns weiter). Es sind nur die ACTH- und Cortisol-Konzentrationen in einer Studie als Informationen vorhanden. Daher fassen wir im Modell die oberen drei Kompartimente – das Limbische System, den Hypothalamus und die Hypophyse – zu einem Kompartiment Gehirn/Hypophyse zusammen. Die Konzentration von ACTH steht stellvertretend für die Substrate Glutamat, CRH und ACTH. In dieser Modellierung entfallen die Abbauraten von Glutamat

und CRH, sowie die Stimulationen vom Limbischen System auf den Hypothalamus und weiter zur Hypophyse. Die Feedbackterme der GR Rezeptoren r_2 , r_3 und r_4 fassen wir zu einer Bindungsdynamik $\bar{r}_2 = \frac{b_4 z}{z + b_3 K_2}$ zusammen. Hierbei sind im Faktor b_3 die Einflüsse der Kompartimentübergangsfaktoren a_{12} , a_{13} und a_{14} enthalten und der Faktor b_4 beschreibt die maximale Wirkung des GR–Cortisol Komplexes (zuvor a_{11}) auf den unterschiedlichen Ebenen. Da das *Prinzip der Homöostase* in dieser Modellierung erhalten bleiben soll, übernehmen wir das Feedback via MR Rezeptoren mit korrigierter Kompartimentübergangs- und maximaler Wirkungskonstante b_2 und b_3 . Die noch unbestimmte Störgröße $p(t)$ bleibt im Kompartiment Gehirn/Hypophyse erhalten. Das Feedback auf der Ebene der Nebenniere soll zusätzlich vereinfacht in einem linearen Zusammenhang, mit dem Faktor $b_7 > 0$, dargestellt werden. Wir erhalten das neue Differentialgleichungssystem

$$\begin{aligned}\frac{dy}{dt} &= -b_1 y + \frac{b_2 z(t - \tau_1)}{z(t - \tau_1) + b_3 K_1} \\ &\quad - \frac{b_4 z(t - \tau_1)}{z(t - \tau_1) + b_3 K_2} + p(t) \quad (5.16) \\ \frac{dz}{dt} &= -b_5 z + b_6 y(t - \tau_2) - b_7 z(t - \tau_1),\end{aligned}$$

wobei $b_1 := a_3$ und $b_5 := a_4$. In diesem Differentialgleichungssystem lassen sich die Konstanten wie folgt interpretieren:

- b_1 : Abbaurrate des Hormons ACTH.
- b_2 : Maximaler Wirkungsgrad des Cortisol gebundenen MR Rezeptors auf die Sekretion von ACTH.
- b_3 : Kompartimentübergang (u. a. Bluthirnschranke zum Limbischen System).
- b_4 : Maximaler Wirkungsgrad des Cortisol gebundenen GR Rezeptors auf die Sekretion von ACTH.
- b_5 : Abbaurrate des Hormons Cortisol.
- b_6 : Stimulationsfaktor von ACTH auf Cortisol.
- b_7 : Wirkungsgrad der Autoinhibition auf die Nebenniere von Cortisol gebundenen GR Rezeptoren auf die Cortisol Sekretion.
- K_1 : Affinität von Cortisol an die MR Rezeptoren.
- K_2 : Affinität von Cortisol an die GR Rezeptoren.
- τ_1 : Zeitverzögerung der Feedbackwirkung

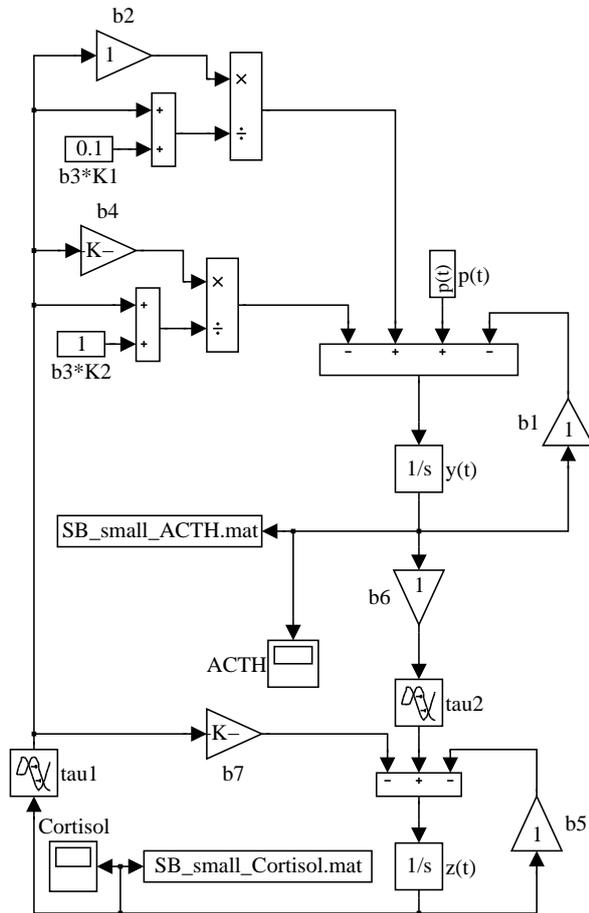


Abbildung 5.28.: Das Modell nach verkürztem Selfish Brain Modell aus den Gleichungen (5.16); implementiert mit SIMULINK.

von Cortisol auf Hirnareale und Nebenniere.

τ_2 : Zeitverzögerung der Stimulation von Cortisol nach ACTH Sekretion.

Das Differentialgleichungssystem (5.16) ist als SIMULINK Programm in Abbildung 5.28 zu sehen. Typische Kurvenverläufe sind in Abbildung 5.29 zu betrachten.

Eine Stabilitätsuntersuchung wollen wir für $\tau_1 = \tau_2 = 0$ durchführen; also der Fall in dem es sich bei Gleichungssystem (5.16) um ein gewöhnliches Differentialgleichungssystem handelt. Die Stabilitätsanalysen von Differentialgleichungen mit Verzögerungen sind im allgemeinen sehr komplex und Gegenstand der aktuellen Forschung. Im Buch von Bellen und Zennaro sind einige Ergebnisse dargestellt [Bellen und Zennaro, 2003, Kapitel 8 und 9].

Seien also $\tau_1 = \tau_2 = 0$ und die Störgröße p sei identisch 0. Die stationären Punkte des Differential-

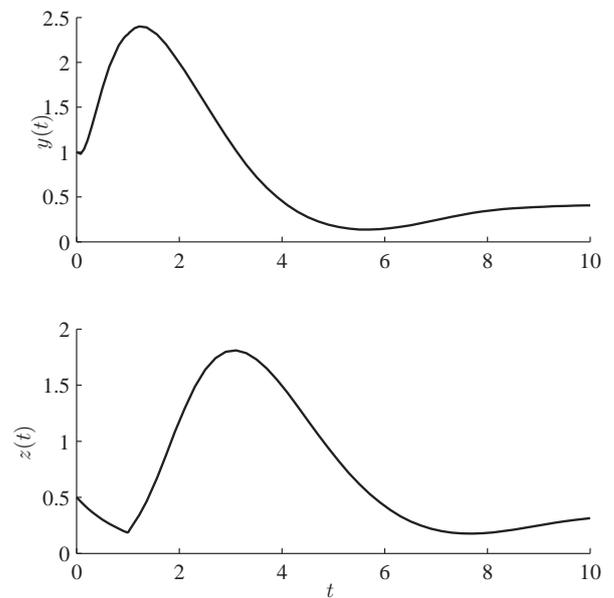


Abbildung 5.29.: Die Konzentrationsverläufe von ACTH und Cortisol nach Gleichungssystem (5.16) mit den Startwerten $y(0) = 1$ und $z(0) = 0.5$ auf dem Intervall $t \in [0, 10]$. Die Konstanten wurden so gewählt, daß ein typischer Konzentrationsverlauf erzeugt wird $a_j = 1$ für $j = 1, 2, 3, 5, 6$, $a_4 = 1.5$ und $a_7 = 0.1$. Weiter sind die Konstanten $K_1 = 0.1$, $K_2 = 1$ und als Verzögerungen wurde $\tau_1 = \tau_2 = 1$ gewählt. Die Störgröße wurde auf $p(t) = 5 \cdot \gamma(t; 2, 2, 0)$ gesetzt. Als numerischer Differentialgleichungslöser diente das Rosenbrock-Verfahren (siehe Kapitel 3). Die Konzentrationsverläufe $x(y(t))$ und $z(t)$ geben den klinischen Verlauf während eines CRH Tests (vergleiche Abschnitt 7.1.1) im wesentlichen wieder. Nach einer Stimulation pendeln sich ACTH und Cortisol jeweils mit einer Verzögerung auf einen Setpoint ein.

gleichungssystem (5.16) ergeben sich aus der Bedingung

$$0 = -b_1 y + \frac{b_2 z}{z + b_3 K_1} - \frac{b_4 z}{z + b_3 K_2}$$

$$0 = -(b_5 + b_7) z + b_6 y.$$

Es ist leicht einzusehen, daß $(y_1^\infty, z_1^\infty) = (0, 0)$ ein stationärer Punkt ist. Die weiteren stationären Punkte ergeben sich aus der quadratischen Gleichung

$$0 = -b_1 \frac{b_5 + b_7}{b_6} (z + b_3 K_1)(z + b_3 K_2) + b_2 (z + b_3 K_2) - b_4 (z + b_3 K_1)$$

und lauten

$$(y_2^\infty, z_2^\infty) = \frac{c_1 + \sqrt{c_1^2 - 4c_2 c_0}}{2c_2} \cdot \left(\frac{b_5 + b_7}{b_6}, 1 \right)$$

$$(y_3^\infty, z_3^\infty) = \frac{c_1 - \sqrt{c_1^2 - 4c_2 c_0}}{2c_2} \cdot \left(\frac{b_5 + b_7}{b_6}, 1 \right)$$

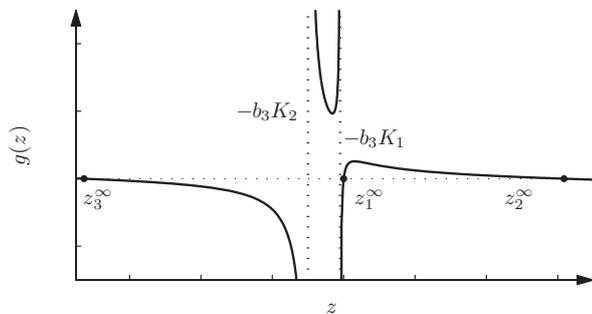


Abbildung 5.30.: Typische Funktion g aus Gleichung (5.18) mit zwei Polstellen in $-b_3 K_2$ und $-b_3 K_1$ und den drei Nullstellen z_j^∞ , $j = 1, 2, 3$, die die Bedingungen (5.17) erfüllt.

mit

$$\begin{aligned} c_2 &:= b_1 \frac{b_5 + b_7}{b_6} \\ c_1 &:= c_2 b_3 (K_1 + K_2) + b_2 - b_4 \\ c_0 &:= -c_2 b_3^2 K_1 K_2 + b_3 (b_2 K_2 - b_4 K_1). \end{aligned}$$

Es existieren demnach maximal drei stationäre Punkte. Gilt die Bedingung

$$-(b_5 + b_7) + \frac{b_6}{b_1} \left(\frac{b_2}{b_3 K_1} - \frac{b_4}{b_3 K_2} \right) > 0, \quad (5.17)$$

so existiert genau der positive stationäre Punkt (y_2^∞, z_2^∞) (Auf eine Deutung der Gleichung (5.17) werden wir am Ende dieses Kapitels eingehen). Dieses läßt sich wie folgt einsehen. Zunächst ist aus der quadratischen Gleichung klar, daß das System entweder eine oder drei Nullstellen besitzt. Die stationären Punkte des Systems ergeben sich aus den Nullstellen der Gleichung

$$\begin{aligned} g(z) &:= \\ &-(b_5 + b_7)z + \frac{b_6}{b_1} \left(\frac{b_2 z}{z + b_3 K_1} - \frac{b_4 z}{z + b_3 K_2} \right). \end{aligned} \quad (5.18)$$

Die Funktion g ist bis auf die Polstellen in $-b_3 K_2 < 0$ und $-b_3 K_1 < 0$ beliebig häufig differenzierbar, i. e. $g \in \mathcal{C}^\infty \setminus \{-b_3 K_2, -b_3 K_1\}$ (siehe Abbildung 5.30). Für den Grenzwert $\lim_{z \rightarrow \infty} g(z) = -\infty$ und mit Gleichung (5.17) folgt $\frac{dg}{dz}(0) > 0$. Demnach existiert ein $\varepsilon > 0$, so daß $g(\varepsilon) > 0$. Die Funktion g besitzt also auf $(0, \infty)$ eine ungerade Anzahl von Nullstellen, womit klar ist, daß g genau eine Nullstelle (y_2^∞, z_2^∞) auf $(0, \infty)$ besitzt. Für die Nullstelle gilt

$$\frac{\partial g}{\partial z}(z_2^\infty) < 0. \quad (5.19)$$

Die echte Negativität in Gleichung (5.19) folgt aus dem Krümmungsverhalten von g . Da g maximal eine Krümmungsänderung

$$z_w = \frac{\sqrt[3]{b_3 b_4 K_2} \cdot b_3 K_1 - \sqrt[3]{b_2 b_3 K_1} \cdot b_3 K_2}{\sqrt[3]{b_2 b_3 K_1} - \sqrt[3]{b_3 b_4 K_2}}$$

und mindestens ein Maximum auf $(0, \infty)$ besitzt, kann in z_2^∞ kein Sattelpunkt existieren.

Auskunft über die Stabilität des Differentialgleichungssystems (5.16) gibt folgender Satz:

Satz 5.3.1. Gegeben sei das Differentialgleichungssystem (5.16) mit $\tau_1 = \tau_2 = 0$ und $p \equiv 0$. Desweiteren gelte die Ungleichung (5.17), dann existiert genau ein asymptotisch stabiler Punkt (y_2^∞, z_2^∞) mit $y_2^\infty, z_2^\infty > 0$. Desweiteren ist $(0, 0)$ ein instabiler Punkt.

Beweis. Es wurde bereits unter obigen Bedingungen gezeigt, daß (y_2^∞, z_2^∞) ein stationärer Punkt des Gleichungssystems (5.16) ist. Bleibt zu zeigen, daß dieser Punkt asymptotisch stabil ist. Hierzu betrachten wir zunächst die Jacobi Matrix J des Vektorfeldes der Differentialgleichung (5.16); sie lautet

$$J = \begin{pmatrix} -b_1 & \bar{g}(z) \\ b_6 & -(b_5 + b_7) \end{pmatrix}$$

mit

$$\bar{g}(z) := \frac{b_2 b_3 K_1}{(z + b_3 K_1)^2} - \frac{b_3 b_4 K_2}{(z + b_3 K_2)^2}.$$

Man beachte hierbei, daß die Jacobi Matrix unabhängig von y ist. Für die Eigenwerte $\lambda_{1,2}$ der Jacobi Matrix J gilt

$$\begin{aligned} \lambda_{1,2} &= -\frac{b_1 + b_5 + b_7}{2} \\ &\quad \pm \frac{1}{2} \sqrt{(b_1 - (b_5 + b_7))^2 + 4b_6 \bar{g}(z)}. \end{aligned}$$

Offensichtlich gilt für λ_2 die Aussage $\Re(\lambda_2) < 0$ für alle z . Der Realteil des Eigenwertes λ_1 ist genau dann negativ, wenn

$$(b_1 + b_5 + b_7)^2 > (b_1 - (b_5 + b_7))^2 + 4b_6 \bar{g}(z)$$

und äquivalent hierzu

$$\frac{b_1(b_5 + b_7)}{b_6} > \bar{g}(z)$$

gilt. Für z_2^∞ ist diese Ungleichung erfüllt, da aus Gleichung (5.19)

$$\begin{aligned} \frac{b_1}{b_1} \left(\frac{b_2 b_3 K_1}{(z_2^\infty + b_3 K_1)^2} - \frac{b_3 b_4 K_2}{(z_2^\infty + b_3 K_2)^2} \right) \\ - (b_5 + b_7) < 0 \end{aligned}$$

und somit

$$\bar{g}(z_2^\infty) = \left(\frac{b_2 b_3 K_1}{(z_2^\infty + b_3 K_1)^2} - \frac{b_3 b_4 K_2}{(z_2^\infty + b_3 K_2)^2} \right) < \frac{b_1(b_5 + b_7)}{b_6}$$

folgt. Die Voraussetzungen des Satzes 5.1.4 von Hartman-Grobman sind erfüllt und mit dem Satz 5.1.5 folgt, daß (y_2^∞, z_2^∞) ein asymptotisch stabiler Punkt ist. Desweiteren ist $(0, 0)$ instabil, da

$$\bar{g}(0) = \frac{b_2}{b_3 K_1} - \frac{b_4}{b_3 K_2}$$

und mit Gleichung (5.17) der Realteil von $(0, 0)$ des Eigenwertes λ_1 positiv ist. \square

Wie der Herleitung und dem Beweis des Satzes 5.3.1 zu entnehmen ist, ist die Bedingung (5.17) sowohl für den Nachweis der Stationarität als auch der asymptotischen Stabilität des Punktes (y_2^∞, z_2^∞) hinreichend. Die Frage stellt sich, wie die Bedingung systemisch und physiologisch zu interpretieren ist.

Nur einer der drei Summanden in der Bedingung (5.17) ist positiv. Damit muß dieser die anderen beiden Summanden dominieren, um die Positivität des Terms sicherzustellen. Der erste (negative) Summand mit den Konstanten b_5 und b_7 beschreibt den Abbau von Cortisol sowie das Feedback auf der Ebene der Nebenniere. Der zweite (positive) Summand mit den Konstanten b_2, b_3 und K_1 beschreibt den stimulatorischen Feedback über die hochaffinen MR Rezeptoren und der dritte (negative) Summand mit den Konstanten b_3, b_4 und K_2 gibt das inhibitorische Feedback über die niedrigaffinen GR Rezeptoren wieder. Das Verhältnis der letzten beiden Summanden zu dem ersten wird durch die Konstanten b_6 und b_1 modifiziert, die als Verhältnis zwischen Stimulation von Cortisol durch ACTH und Abbau von ACTH mit eingehen. Also bedeutet diese Bedingung im wesentlichen, daß die Aktivierung des LHPA-Systems über die MR Rezeptoren den Abbau und das negativen Feedback durch GR Rezeptoren dominieren muß, um eine asymptotische Stabilität sprich Homöostase des Systems zu erhalten.

Das Differentialgleichungssystem (5.16) besitzt elf Parameter, wobei sieben als „bekannt“ vorausgesetzt werden können. Die Zeitverzögerungen τ_1 und τ_2 sind, ebenso wie die Bindungsaffinitäten K_1 und K_2 bekannt. Desweiteren können die Abbauraten

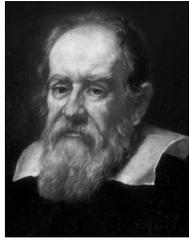
b_1 und b_5 sowie der Kompartimentübergangsparmeter b_3 aus der Literatur übernommen werden (siehe Tabelle 7.2). Im wesentlichen sind also die vier Parameter b_2, b_4, b_6 und b_7 unbekannt.

Wir haben auf die Nachteile der konventionellen Modelle hingewiesen (siehe Seite 76f). Das neue Modell besitzt wesentliche Vorteile. Zunächst gibt unser Modell die Physiologie des Streßsystems durch das Einbeziehen des MR Stimulus naturgetreuer wieder. Weiter sind den beteiligten Konstanten klare physiologische Bedeutungen zuzuweisen und klinisch direkt zu interpretieren. Nicht zuletzt ist der, aus klinischen Studien bekannte positive Feedback, in dem Modell enthalten.

An die von uns entwickelten LHPA Modelle aus Abschnitt 5.3.4 und 5.3.5 stellen wir die Forderung, daß sie die Dynamik des Streßsystems adäquat wiedergeben. Ebenso sollen Einflüsse, die auf das System von Außen wirken, integriert werden können. Darüberhinaus sollen Wechselwirkungen mit anderen Systemen, sofern sie durch Störgrößen dargestellt werden können, ebenfalls mit eingefügt werden. Diese Forderungen und Bedingungen beschreiben den Gültigkeitsbereich der von uns entwickelten LHPA Modelle, die an klinischen Daten zu testen sind. Sind die Forderungen an die Modelle erfüllt, so erfüllt ebenso das übergeordnete Modell des Selfish Brain diese Bedingungen. Wir erhalten auf diese Weise stichhaltige Evidenzen für die Richtigkeit der Selfish Brain Theorie.

In diesem Kapitel haben wir einige Modelle zur mathematischen Modellierung des Glukose-Metabolismus' sowie des HPA-Systems vorgestellt. Wir wollen uns speziell auf das zuletzt vorgestellte Modell des LHPA-Systems konzentrieren. Im folgendem Kapitel wird ein Verfahren vorgestellt, welches unbekannte Parameter eines Differentialgleichungssystems bezüglich vorliegender Probandendaten schätzen kann und so Aussagen über den Geltungsbereich des mathematischen sowie des systemischen Modells geben kann.

6. Parameterschätzverfahren



„Die Natur ist unerbittlich und unveränderlich, und es ist ihr gleichgültig, ob die verborgenen Gründe und Arten ihres Handelns dem Menschen verständlich sind oder nicht.“

Galileo Galilei (1564–1642)

Wir haben in Kapitel 2 eine Theorie vorgestellt, die die Energieverteilungsmechanismen des menschlichen Organismus' erklären kann. Bereits stützen viele experimentelle Studien unsere neue Theorie (siehe Literaturverweise in Kapitel 2). In dem folgenden Kapitel 5 stellten wir mathematische Modelle vor, welche die wesentlichen Mechanismen der Selfish Brain Theorie abbilden. Erklären die angeführten mathematischen Modelle verschiedenste klinische Interventionen hinreichend gut, so bestätigt dieses die Gültigkeit der in den Modellen beschriebenen Mechanismen und somit ebenfalls die Gültigkeit der Selfish Brain Theorie. Es ist demnach möglich, den Geltungsbereich dieser Theorie zu testen. Auf welche Weise können diese mathematischen Modelle nun dazu beitragen, die aufgestellte Selfish Brain Theorie zu überprüfen?

Die Differentialgleichungen aus Kapitel 5 beinhalten eine Anzahl von Konstanten, die zum Teil bekannt (z. B. Cortisol-Abbauraten), einige jedoch unbekannt sind (z. B. Wirkung von ACTH auf Cortisol). Werden die (unbekannten) *Parameter* variiert, verändert sich ebenfalls die Lösung der Anfangswertaufgabe, also die Konzentrationsverläufe der beteiligten Substrate. Liegen von einem Individuum Substratkonzentrationen während eines Zeitraums in einem klinischen Versuch wiederholt gemessen vor, können beide Konzentrationsverläufe (theoretisch und experimentell) verglichen werden. Durch Variation der Parameter wird eine Lösung der Anfangswertaufgabe gesucht, die mit den Konzentrationsverläufen des Individuums bestmöglich übereinstimmen.

Die oben beschriebene Idee, Parameter zu bestimmen, wird auch *Parameterschätzung*, Parameteridentifizieren oder inverses Problem genannt. Es ist unser Ziel, in diesem Kapitel ein Verfahren zur Parameterschätzung vorzustellen, das den Anforderungen der uns vorliegenden Fragestellungen

gerecht wird. Aus dieser Motivation heraus werden wir nicht auf die vielen Facetten des umfangreichen Themengebietes der Parameterschätzung eingehen. Aufgrund der speziellen Struktur der Parameterschätzung von Differentialgleichungen können die von uns verwendeten Methoden verfeinert und effizienter gestaltet werden. Es können z. B. Algorithmen verwendet werden, die das Parameterschätzverfahren parallelisieren und so ein Effizienzgewinn erzielen. Wir verzichten in dieser Arbeit jedoch auf deren Darstellung; als Literatur sei [Li u. a., 2005; Rust, 2001; Ng, 2003] zu empfehlen.

Ziel eines Parameterschätzverfahrens ist es also, einen Parametersatz zu identifizieren, welcher klinische Daten hinreichend gut erklären kann. Bezeichne $\xi_j \in \mathbb{R}_+$ im folgenden die Konzentration der klinisch erhobenen Daten eines Substrates zum Zeitpunkt t_j , mit $j = 0, \dots, \ell$ eines bestimmten Probanden (Zeitreihe).

Wir möchten hier nur den eindimensionalen Fall, also die Zeitreihe nur eines Substrats betrachten. Der mehrdimensionale Fall, in dem die Zeitreihen mehrerer Substrate vorliegt, verläuft analog, jedoch in einer weniger kompakten Darstellung. Das mathematische Modell sei durch die Anfangswertaufgabe

$$\frac{dy}{dt} = f(t, y, \theta) \quad \text{mit } y(t_0) = \xi_0 \quad (6.1)$$

repräsentiert, wobei $\theta \in \mathbb{R}^n$ den Vektor der unbekannt Parameter des Modells repräsentiert. Die Lösung y der Anfangswertaufgabe ist abhängig vom Parameter θ ; wir schreiben auch $y(\cdot; \theta)$. Liegt keine gewöhnliche, sondern eine verzögerte Differentialgleichung vor, so ist die Gleichung (6.1) entsprechend Gleichung (5.3) und (5.4) zu modifizieren. In einem Parameterschätzverfahren sind zwei wesentliche Fragestellungen enthalten, die bereits schon implizit angesprochen wurden:

1. Was bedeutet Ähnlichkeit zwischen Modellkurve y und der Zeitreihe ξ_j mit $j = 0, \dots, \ell$?
2. Wie ist ein Parameter θ_{\min} zu finden, der eine maximale Ähnlichkeit zwischen y und ξ_j mit $j = 0, \dots, \ell$ aufweist?

Die Frage nach der Ähnlichkeit führt auf einen Abstands begriff. Ein Abstand d ordnet zwei Punkten

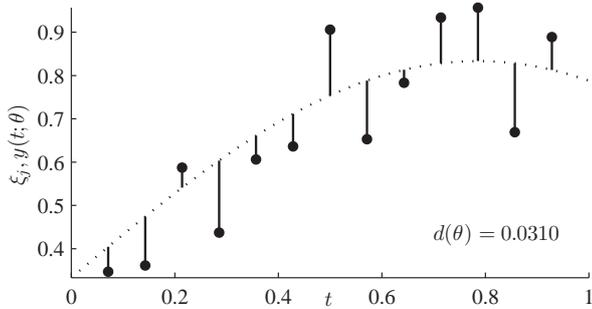


Abbildung 6.1.: Dargestellt ist die Zeitreihe ξ_j mit $j = 0, \dots, \ell$, sowie eine Funktion $y(\cdot; \theta)$. Der Abstand $d(\theta)$ nach Gleichung (6.2) ergibt sich, grob gesprochen, aus der Summe der normierten euklidischen Abstände zu den Zeitpunkten t_j für $j = 0, \dots, \ell$. Für die Gewichte wurde $\sigma_j = \xi_j$ gesetzt.

des \mathbb{R}^ℓ eine positive Zahl aus \mathbb{R}_+ zu. A priori ist nicht klar, welcher Abstandsbegriff für die Aufgabe geeignet ist. Wir verwenden den euklidischen Abstandsbegriff. Als Maß für den Abstand einer kontinuierlichen Funktion y und den diskret gegebenen Werten ξ_j mit $j = 0, \dots, \ell$ wählen wir $d: \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}_+$ mit

$$d(\theta) := \frac{1}{\ell} \sum_{j=0}^{\ell} \frac{1}{\sigma_j^2} (\xi_j - y(t_j, \theta))^2. \quad (6.2)$$

Hier sind σ_j mit $j = 0, \dots, \ell$ positive Gewichtsparameter (zur Veranschaulichung siehe Abbildung 6.1). Auf den ersten Blick erscheint dieser Abstandsbegriff mit den Gewichtsparametern heuristisch. Geht man jedoch davon aus, daß die Werte der Zeitreihe Meßfehlern unterliegen, die normalverteilt sind (mit den Varianzen σ_j^2 , $j = 0, \dots, \ell$), so korrespondiert dieser Abstandsbegriff mit der Log-Likelihood-Funktion. Diese aus der Statistik bekannte Funktion ergibt sich aus der als Standard verwendeten Maximum-Likelihood-Methode. Zur Herleitung siehe z. B. [Rust, 2001; Li, 2000]. Ein weitere Interpretation der Gewichtsparameter kann aus klinisch relevanten Gesichtspunkten erfolgen. So können in einer Zeitreihe bestimmten Zeitpunkten, in denen z. B. eine Homöostase oder ein regulatorischer Mechanismus erwartet wird, ein höheres Gewicht zugemessen werden. In den Algorithmen für unsere Anwendungen wählten wir $\sigma_j = \xi_j$ für $j = 0, \dots, \ell$. Dieses kann als relativer Abstand interpretiert werden. Es entsteht eine Art Vergleichbarkeit zwischen Abständen von Zeitreihen verschiedener Individuen.

Wir haben erläutert, was wir unter Ähnlichkeit zwischen Modellkurve und Zeitreihe verstehen. Bleibt zu klären, auf welche Weise ein θ_{\min} gefunden wer-

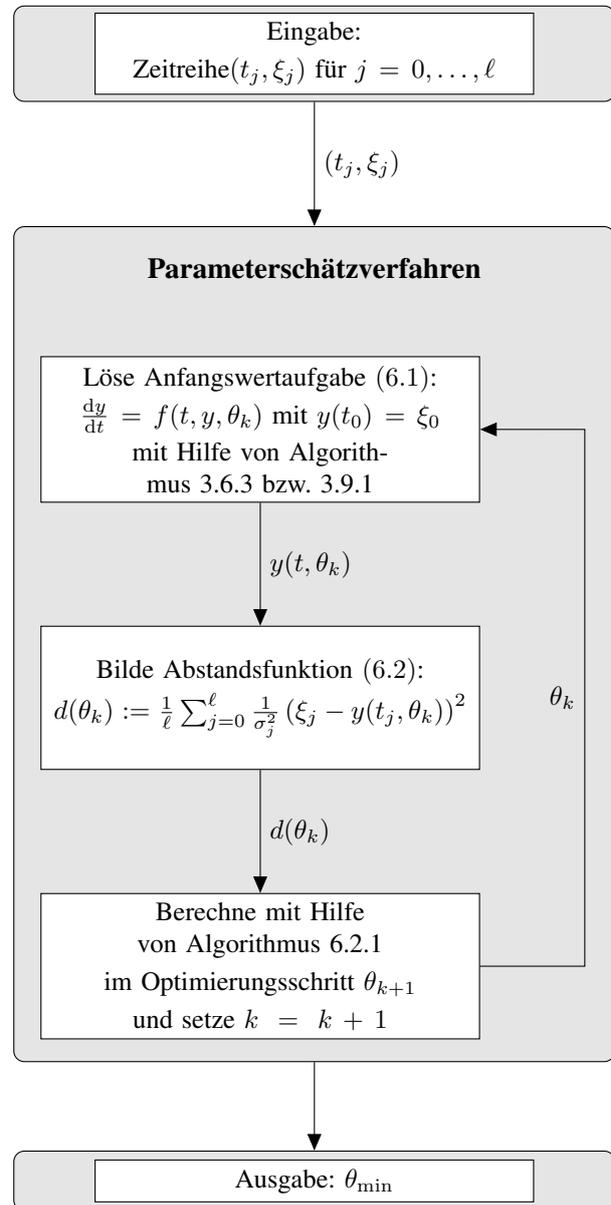


Abbildung 6.2.: Allgemeiner Ablauf eines Parameterschätzverfahrens. Im Kern eines solchen Verfahrens stehen das Lösen einer Anfangswertaufgabe, die Berechnung eines Abstandes und ein Schritt eines Optimierungsverfahrens. Das Abbruchkriterium des Parameterschätzverfahrens wird durch die Wahl des Abbruchkriteriums des verwendeten Optimierungsverfahrens bestimmt.

den kann, so daß Modellkurve und Zeitreihe eine maximale Ähnlichkeit aufweisen. Dieses führt uns auf eine Optimierungsaufgabe. Für einen Überblick über die Vorgehensweise in einem Parameterschätzverfahren siehe Abbildung 6.2.

6.1. Optimierung

Obwohl für eine Optimierung die *Methode des steilsten Abstiegs* und das *Newton-Verfahren* vor den 1940er Jahren bekannt waren, entfaltete sich

die Disziplin der numerischen Optimierung erst mit der Entwicklung von leistungsfähigen Rechenmaschinen zu einem umfangreichen Arbeitsgebiet der angewandten Mathematik. Die Anwendungsgebiete der Optimierung sind vielfältig. So bedienen sich unter anderem die Ingenieurwissenschaften (z. B. optimale Statik), die Logistik (z. B. Fahrplanoptimierung), die Ökonomie (z. B. Gewinnmaximierung), die Chemie (z. B. Optimierung von Reaktionsprozessen) oder der Automobil- und Flugzeugbau (z. B. Optimierung der Aerodynamik) Methoden aus der mathematischen Optimierung. Ebenso finden Optimierungsverfahren gebietsübergreifend Anwendung, wie in der von uns betrachteten Parameterschätzung.

Dem Schätzen eines optimalen Parameters liegt die *Optimierungsaufgabe*

$$\begin{aligned} &\text{Minimiere } d(\theta) \text{ für } \theta \in \mathbb{R}^n, \text{ kurz} \\ &\min_{\theta} d(\theta)! \end{aligned} \quad (6.1)$$

zugrunde. Da bei dieser Optimierungsaufgabe keine Nebenbedingungen auftreten, handelt es sich um eine unrestringierte Optimierungsaufgabe. Optimierungsaufgaben von der Art (6.1) werden mit Hilfe von numerischen Optimierungsverfahren „gelöst“. Wir möchten grundsätzliche Kenntnisse in der numerischen Optimierung voraussetzen. Zur Theorie und Algorithmik der Optimierung [siehe z. B. Geiger und Kanzow, 1999; Nocedal und Wright, 2000; Fletcher, 1999].

Ziel dieses Abschnittes soll es sein, einen effizienten und schnellen Optimierungsalgorithmus vorzustellen, der die Besonderheiten der Parameterschätzung berücksichtigt. Die folgenden Absätze sollen erläutern, weshalb wir uns dafür entschieden haben, *direkte Suchmethoden* für die Aufgabenstellung zu verwenden.

Zunächst muß angenommen werden, daß die Funktion d nichtlinear in θ ist. Weiter muß einerseits kein Minimum der Funktion d und andererseits können verschiedene lokale Minima existieren. Konventionelle Optimierungsalgorithmen vernachlässigen die Frage nach der Existenz eines Minimums; implizit ist dieses im allgemeinen jedoch durch ein divergentes Verhalten des Optimierungsalgorithmus' zu beobachten. Klassische Optimierungsalgorithmen betrachten jeweils nur lokale Eigenschaften der Zielfunktion d , womit grundsätzlich keine Unterscheidung zwischen lokalem und globalem Minimum getroffen werden kann. Verfahren wie das Verfahren des steilsten Abstiegs oder das Newton-Verfahren

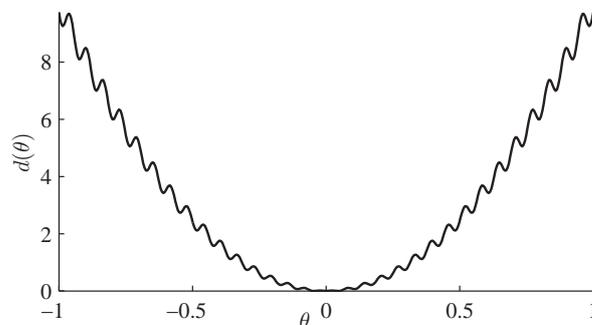


Abbildung 6.3.: Ein theoretisches Beispiel für eine gestörte Zielfunktion d . Optimierungsmethoden, die Informationen des Gradienten verwenden, können hier ein schlechtes Konvergenzverhalten zeigen. Als Beispiel wurde die Zielfunktion $d(\theta) := 10\theta^2 + \frac{1}{2}\sin(100\theta)$ gewählt.

setzen die stetige bzw. zweimal stetige Differenzierbarkeit der Zielfunktion voraus. Da die Funktion d in y glatt ist, kann die Differenzierbarkeitseigenschaft der Funktion d in θ durch den folgenden Satz bestimmt werden.

Satz 6.1.1. *Es bezeichne y_i die i -te und ϑ_k die k -te Komponente von y bzw. θ . Gegeben sei eine parameterabhängige Anfangswertaufgabe $\frac{dy}{dt} = f(t, y, \theta)$ mit $y(t_0) = y_0$. Sei $f \in C^s$ und besitze f die partiellen Ableitungen $\frac{\partial f}{\partial y_i}$ und $\frac{\partial f}{\partial \vartheta_k}$ für $i = 1, \dots, m$ und $k = 0, \dots, n$, die ihrerseits zur Klasse C^s gehören, so gilt $y \in C^{s+1}$.*

Beweis. [Siehe Demailly, 1994, Kapitel 11]. \square

Die von uns betrachteten Differentialgleichungen (siehe Kapitel 5) mit den verwendeten Parametersätzen (siehe Kapitel 7) erfüllen die gestellten Voraussetzungen des Satzes 6.1.1 mindestens für $s = 2$. Demnach ist d in θ mindestens zweimal stetig differenzierbar.

Optimierungsalgorithmen, die Informationen über den Gradienten ∇d oder sogar die Hessematrix $H(d)$ enthalten, haben sich in einer Vielzahl von Anwendungen als effiziente Algorithmen herausgestellt. Desweiteren handelt es sich bei der Minimierungsaufgabe (6.1) um eine Art *Kleinste Quadrate Aufgabe* (engl. least square problem). Unter Verwendung der ersten Ableitung werden solche Probleme z. B. mit dem Gauß-Newton-Verfahren „gelöst“ [siehe Fletcher, 1999, Kapitel 6]. Da y nicht explizit als Funktion vorliegt, ist die Ableitung von d nach θ nicht direkt zu berechnen. Eine Approximation der Ableitung kann z. B. durch finite Differenzen oder *algorithmisches Differenzieren* erfolgen [siehe Rust, 2001, Seite 32] oder [Griewank, 2000].

Mit diesem Wissen kann z. B. ein Gauß-Newton-Verfahren zur Lösung der Parameterschätz-Aufgabe herangezogen werden. Leider stellt sich z. B. für das Gauß-Newton-Verfahren heraus, daß bei geringer oder fehlerbehafteter Datenlage y_j mit $j = 0, \dots, \ell$ die Effizienz (Konvergenzgeschwindigkeit) des Algorithmus' nicht mehr gewährleistet ist [siehe Li, 2000, Kapitel 3, 4 und 5].

Fehlerbehaftete Datenlagen können zu einer großen Variabilität der Zielfunktion d in θ führen, d. h. es treten „hochfrequente“ Störungen und somit eine Vielzahl von lokalen Minima auf (Beispiel siehe Abbildung 6.3). Greifen Verfahren auf die lokalen Informationen des Gradienten (durch die eine Suchrichtung gewonnen wird) zurück, so können hier die lokalen Störungen zu großen Variabilitäten des Gradienten und somit zu großen Ungenauigkeiten der Suchrichtung führen. Dieser Sachverhalt motiviert uns, auf die lokalen Informationen des Gradienten zu verzichten und für die Bearbeitung des Optimierungsproblems (6.1) *direkte Suchmethoden* zu verwenden, die nur auf dem Vergleich von Funktionswerten beruhen [vergleiche Kelley, 1999, Kapitel 6].

Direkte Suchmethoden

Direkte Suchmethoden sind numerische Optimierungsverfahren, die wie schon erwähnt nur auf dem Vergleich von Funktionswerten beruhen. Bei diesen Verfahren wird allgemein nur die Stetigkeit der zu optimierenden Funktion $d : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$ vorausgesetzt. Nachdem in den 1950er Jahren die ersten direkten Suchmethoden veröffentlicht wurden, entstanden im darauffolgenden Jahrzehnt eine Vielzahl unterschiedlichster Algorithmen, die sich dieser Methodik bedienen. Direkte Suchmethoden besitzen im wesentlichen zwei Eigenschaften, die sie im besonderen für Anwender interessant machen. Zum einen sind sie durch ihre einfache und intuitive Struktur schnell und leicht zu implementieren und zum anderen werden zumeist kaum Anpassungen für verschiedene Problemstellungen benötigt [siehe Lewis u. a., 2000]. M. H. Wright beschrieb in ihrem Übersichtsartikel Klassen von Problemstellungen, in denen ein Einsatz von direkten Suchmethoden angemessen ist [Wright, 1995]:

1. Die Berechnung der Zielfunktion d ist sehr zeitaufwendig. So kann z. B. jeder Wert der Funktion d aus einem aufwendigen oder experimentellem Unterproblem hervorgehen.
2. Die ersten partiellen Ableitungen von d

können nicht oder nur schwer berechnet werden. Aus Diskontinuität könnte z. B. der Gradient nicht existieren, oder d liegt nur numerisch vor und müßte numerisch abgeleitet werden.

3. Die numerische Approximation des Gradienten von d ist unverhältnismäßig aufwendig.
4. Die Werte der Funktion d sind verrauscht.

Man beachte, daß im wesentlichen alle vier Eigenschaften auf die von uns betrachtete Parameterschätzung zutreffen. Nicht zu verschweigen sind einige generelle Kritikpunkte, die gegen die Verwendung direkter Suchmethoden sprechen. So wird gesagt, daß direkte Suchmethoden in hochdimensionalen Räumen \mathbb{R}^n mit $n \gg 2$ ein schlechtes Konvergenzverhalten zeigen [Lagarias u. a., 1998]. Die Algorithmen sind zwar intuitiv aber ebenso heuristisch, es liegen für viele Suchmethoden keine Konvergenzaussagen vor [McKinnon, 1999]. Diese Kritikpunkte treffen auf das von uns betrachtete Optimierungsproblem nicht zu (z. B. $n \gg 2$) oder werden später entkräftet.

Die bekannteste und wohl gebräuchlichste Klasse von direkten Suchmethoden sind die sogenannten *Simplex-Verfahren*. Diese wurden zuerst 1962 von W. Spendley u. a. in [Spendley u. a., 1962] charakterisiert. Im \mathbb{R}^n bilden $n + 1$ Punkte die Ecken eines Simplex. Im \mathbb{R}^2 bildet der Simplex ein Dreieck und im \mathbb{R}^3 die Form eines Tetraeders. Die Simplex-Verfahren variieren nach bestimmten Regeln in jedem Schritt der Iteration die Ecken des Simplex' mit dem Ziel, die Funktionswerte der Simplex-Ecken zu verkleinern.

Die bedeutendste aller direkten Suchmethoden ist das simplexbasierte *Nelder-Mead-Verfahren*. Dieses Verfahren wurde 1965 von J. A. Nelder und R. Mead veröffentlicht [Nelder und Mead, 1965]. Um eine schnelle Konvergenz des Algorithmus' zu erhalten, paßt sich die Struktur des Simplex' iterativ der Struktur der Zielfunktion an.

6.2. Nelder-Mead-Verfahren

Einige Bücher über numerische Optimierung enthalten meist nur eine Notiz oder kurze Präsentation des Nelder-Mead-Algorithmus' [Geiger und Kanzow, 1999; Fletcher, 1999]. Dieses mag daran liegen, daß der Algorithmus intuitiv leicht zu erklären ist, eine analytische Beurteilung (z. B. Konvergenzverhalten) jedoch ausgesprochen komplex ist. Der Algorithmus wird üblicherweise sehr

einheitlich präsentiert [siehe z. B. Dennis und Woods, 1985; Wright, 1995; McKinnon, 1999]; wir möchten von dieser Darstellung leicht abweichen, um die selbst entwickelten Algorithmen aus dem kommenden Abschnitt 6.3 kompakter motivieren zu können.

Wir beschreiben den k -ten Schritt des iterativen Nelder-Mead-Algorithmus', wobei die Funktion d eine beliebige stetige Funktion sei (z. B. d aus Gleichung (6.2)). Hierzu bilden $\theta_1^{(k)}, \theta_2^{(k)}, \dots, \theta_{n+1}^{(k)} \in \mathbb{R}^n$ die Ecken eines Simplex aus dem \mathbb{R}^n . Ergibt sich der Iterationsindex k aus dem Kontext, werden wir diesen für eine bessere Lesbarkeit weglassen. Die Werte $\theta_1, \theta_2, \dots, \theta_{n+1}$ seien der Größe nach geordnet, also

$$d(\theta_1) \leq d(\theta_2) \leq \dots \leq d(\theta_{n+1}). \quad (6.1)$$

Demnach ist θ_1 der Punkt mit dem kleinsten und θ_{n+1} der mit dem größten Funktionswert. Im k -ten Iterationsschritt wird nun entweder der Punkt mit dem höchsten Funktionswert gegen einen Punkt mit niedrigerem Funktionswert getauscht oder der Punkt θ_1 beibehalten und n neue Punkte gewählt. Diesbezüglich können die fünf Operationen Reflektion, Ausdehnung, Zusammenziehen, Kontraktion (innen und außen) und Schrumpfen durchgeführt werden (vergleiche Abbildung 6.4). Die Bezeichnungen beschreiben die Veränderung des Simplex' (engl. reflect, expand, contract (inside and outside), shrink). Bezogen auf die verschiedenen Operationen sind zu Beginn des Algorithmus' die vier Konstanten $\rho > 0, \chi > 1$ mit $\rho < \chi$ und $\psi, \sigma \in (0, 1)$ zu wählen. Üblicherweise werden die Konstanten, wie schon in der Originalarbeit von Nelder und Mead vorgeschlagen, auf die Werte $\rho = 1, \chi = 2$ und $\psi = \sigma = \frac{1}{2}$ gesetzt [Nelder und Mead, 1965]. Es wird zunächst die Suchrichtung

$$s = \sum_{j=1}^n (\theta_j - \theta_{n+1}) \quad (6.2)$$

gewählt. Geometrisch entspricht der Vektor s der resultierenden Kraft, die durch das Kräfteparallelogramm mit den Vektoren $\theta_j - \theta_{n+1}$ mit $j = 1, \dots, n$ aufgespannt wird. Zunächst wird jeweils der Reflektionspunkt θ_r aus

$$\theta_r = \theta_{n+1} + \frac{1 + \rho}{2} s$$

und der zugehörige Funktionswert $d(\theta_r)$ berechnet. Algorithmisch werden die fünf möglichen Operationen wie folgt durchgeführt:

1. **Reflektion:** Gilt $d(\theta_1) \leq d(\theta_r) < d(\theta_n)$, so wird θ_{n+1} durch θ_r ersetzt und der k -te Iterationsschritt beendet.
2. **Ausdehnung:** Gilt $d(\theta_r) < d(\theta_1)$, so ist die Suchrichtung s vielversprechend und die Schrittweite wird ausgedehnt. Der erweiterte Punkt ergibt sich aus

$$\theta_e = \theta_{n+1} + \frac{1 + \chi}{2} s$$

und es wird der Funktionswert $d(\theta_e)$ berechnet. Gilt $d(\theta_e) < d(\theta_r)$, so wird θ_{n+1} durch θ_e ersetzt und der k -te Iterationsschritt beendet. Gilt $d(\theta_e) > d(\theta_r)$, wird θ_{n+1} durch θ_r ersetzt und ebenfalls der k -te Iterationsschritt beendet.

Kontraktion: Gilt $d(\theta_r) \geq d(\theta_n)$ ist die Schrittweite von θ_r eventuell zu weit gewählt.

3. **außen:** Gilt $d(\theta_n) \leq d(\theta_r) < d(\theta_{n+1})$, besitzt θ_r einen niedrigeren Funktionswert als θ_{n+1} und es wird ein Punkt mit niedrigem Funktionswert außerhalb des Simplex' erwartet. Der außerhalb zusammengezogene Punkt ergibt sich aus

$$\theta_c = \theta_{n+1} + \frac{1 + \psi}{2} s \quad (6.3)$$

und es wird der Funktionswert $d(\theta_c)$ berechnet. Gilt $d(\theta_c) \leq d(\theta_r)$, so wird θ_{n+1} durch θ_c ersetzt und der k -te Iterationsschritt beendet.

4. **innen:** Gilt $d(\theta_r) \geq d(\theta_{n+1})$, wird ein Punkt mit niedrigem Funktionswert innerhalb des Simplex' erwartet. Der innerhalb zusammengezogene Punkt ergibt sich aus

$$\theta_i = \theta_{n+1} + \frac{1 - \psi}{2} s \quad (6.4)$$

und es wird der Funktionswert $d(\theta_i)$ berechnet. Gilt $d(\theta_i) < d(\theta_{n+1})$, so wird θ_{n+1} durch θ_i ersetzt und der k -te Iterationsschritt beendet.

5. **Schrumpfen:** Sind in den vorherigen vier Schritten nur Funktionswerte gefunden worden, die größer als $d(\theta_{n+1})$ sind, so wird der Simplex um den Punkt θ_1 zusammengezogen. Es ergeben sich die n neuen Punkte aus

$$\bar{\theta}_j = \theta_1 + \sigma(\theta_j - \theta_1) \quad \text{für } j = 2, \dots, n + 1$$

und es werden die Funktionswerte $d(\bar{\theta}_j)$ berechnet. Es werden $\theta_2, \dots, \theta_{n+1}$ durch $\bar{\theta}_2, \dots, \bar{\theta}_{n+1}$ ersetzt und der k -te Iterationsschritt beendet.

Für eine komplette Beschreibung des Nelder-Mead-Algorithmus' sind noch Startbedingungen und Abbruchkriterien zu spezifizieren. Zur Initialisierung des Verfahrens ist ein Startsimplex, also $n + 1$ Punkte $\theta_1^{(1)}, \dots, \theta_{n+1}^{(1)}$ zu wählen und deren Funktionswerte $d(\theta_1^{(1)}), \dots, d(\theta_{n+1}^{(1)})$ zu berechnen. Üblicherweise wird ein Startpunkt θ_1 durch den Benutzer vorgegeben; die weiteren Punkte werden – falls nicht zusätzliche Informationen über die Optimierungsaufgabe vorliegen – entweder regelmäßig angeordnet, daß Winkel und Ausrichtung des Startsimplex' immer gleich sind oder so gewählt, daß ausgehend von $\theta_1^{(1)} = (\vartheta_1^1, \dots, \vartheta_n^1)^\top$ in jede Koordinatenrichtung ein Startpunkt liegt. Letzteres heißt konkret, mit $\delta, \bar{\delta} > 0$ (typischerweise $\delta = 0.05$ und $\bar{\delta} = 0.00025$) ergeben sich die Punkte $\theta_2^{(1)}, \dots, \theta_{n+1}^{(1)}$ mit

$$\theta_j^{(1)} := \begin{cases} (\vartheta_1^1, \dots, (1 + \delta)\vartheta_j^1, \dots, \vartheta_n^1)^\top, & \text{für } \vartheta_j^1 \neq 0 \\ (\vartheta_1^1, \dots, \bar{\delta}, \dots, \vartheta_n^1)^\top, & \text{für } \vartheta_j^1 = 0, \end{cases} \quad (6.5)$$

für $j = 2, \dots, n+1$. Da eine Stationarität des Gradienten nicht überprüft wird, ist die Angabe eines Abbruchkriteriums für ableitungsfreie Optimierungsverfahren schwieriger. In der Literatur werden zwei Arten von Abbruchkriterien von Simplex-Verfahren favorisiert: Zum einen, wenn die Funktionswerte der Simplex-Ecken nah beieinanderliegen oder zum anderen, wenn der Simplex sehr klein wird [Wright, 1995]. So ist sowohl das Abbruchkriterium

$$\frac{1}{n} \sum_{j=1}^{n+1} (d(\theta_j) - \bar{d})^2 < \epsilon_1 \quad (6.6)$$

mit $\bar{d} := \frac{1}{n+1} \sum_{j=1}^{n+1} d(\theta_j)$ und einer vorgegebenen Toleranz $\epsilon_1 > 0$, als auch das Abbruchkriterium

$$\max_{j=2, \dots, n+1} \|\theta_j - \theta_1\| \leq \epsilon_2 \max(1, \|\theta_1\|) \quad (6.7)$$

mit vorgegebener Toleranz $\epsilon_2 > 0$ gebräuchlich [siehe z. B. Dennis und Woods, 1985]. In dem von uns in MATLAB implementierten und im Anhang A.4 zu findenden Nelder-Mead-Algorithmus `neldermead` haben wir eine hybride Variante aus den beiden Abbruchkriterien (6.6) und (6.7) gewählt, auf die wir hier jedoch nicht weiter eingehen wollen. In MATLAB ist das Nelder-Mead-Verfahren als Standardsuchverfahren `fminsearch` im Basispaket enthalten. Wir fassen den Nelder-Mead-Algorithmus nochmal in Kürze zusammen.

Algorithmus 6.2.1.

Initialisierung:

Wähle Konstanten ρ, χ, ψ, σ und $\delta, \bar{\delta}, \epsilon_1, \epsilon_2$, den Startsimplex $\theta_1^{(1)}, \dots, \theta_{n+1}^{(1)}$, berechne $d(\theta_j^{(1)})$ für $j = 1, \dots, n+1$ und setze $k = 1$.

Wiederhole:

- Gelten Abbruchkriterium (6.6) und (6.7) gehe zur Ausgabe.
- Permutiere Indizes, so daß

$$d(\theta_1^{(k)}) \leq \dots \leq d(\theta_{n+1}^{(k)})$$

gilt.

- Berechne s nach Gleichung (6.2).
- Berechne θ_r und $d(\theta_r)$. Gilt $d(\theta_1) \leq d(\theta_r) < d(\theta_n)$, setze $\theta_{n+1}^{(k)} = \theta_r$ und $k = k + 1$. Gehe zu Schritt (a).
- Gilt $d(\theta_r) < d(\theta_1)$ berechne θ_e und $d(\theta_e)$. Gilt $d(\theta_e) > d(\theta_r)$ setze $\theta_{n+1}^{(k)} = \theta_r$ sonst $\theta_{n+1}^{(k)} = \theta_e$. Setze $k = k + 1$ und gehe zu Schritt (a).
- Gilt $d(\theta_n^{(k)}) \leq d(\theta_r) < d(\theta_{n+1}^{(k)})$ berechne θ_c und $d(\theta_c)$. Gilt $d(\theta_c) \leq d(\theta_r)$ setze $\theta_{n+1}^{(k)} = \theta_c$ und $k = k + 1$ und gehe zu Schritt (a) sonst zu Schritt (h).
- Gilt $d(\theta_r) \geq d(\theta_{n+1}^{(k)})$ berechne θ_i und $d(\theta_i)$. Gilt $d(\theta_i) < d(\theta_{n+1}^{(k)})$ setze $\theta_{n+1}^{(k)} = \theta_i$ und $k = k + 1$ und gehe zu Schritt (a) sonst zu Schritt (h).
- Berechne $\bar{\theta}_j$ und $d(\bar{\theta}_j)$, $j = 2, \dots, n+1$ ersetze $\theta_2^{(k)}, \dots, \theta_{n+1}^{(k)}$ durch $\bar{\theta}_2, \dots, \bar{\theta}_{n+1}$, setze $k = k + 1$ und gehe zu Schritt (a).

Ausgabe:

Werte $\theta_1^{(k)}$ und $d(\theta_1^{(k)})$.

Bevor wir einige Anmerkungen und Motivation für die Modifikation des Nelder-Mead-Algorithmus' geben, möchten wir ein kurzes Beispiel anführen.

Beispiel 6.2.2. Eine unter vielen Standardtestfunktion von unrestringierten Optimierungsalgorithmen ist die zweidimensionale Rosenbrock-Funktion

$$d(\vartheta_1, \vartheta_2) := 100(\vartheta_2 - \vartheta_1^2)^2 + (1 - \vartheta_1)^2 \quad (6.8)$$

(siehe z. B. [Geiger und Kanzow, 1999, Seite 333ff] oder das Softwarepaket von Testfunktionen [Gould u. a., 2002b]). Die Rosenbrock-Funktion besitzt ein globales Minimum in $(\vartheta_1, \vartheta_2) = (1, 1)$. In

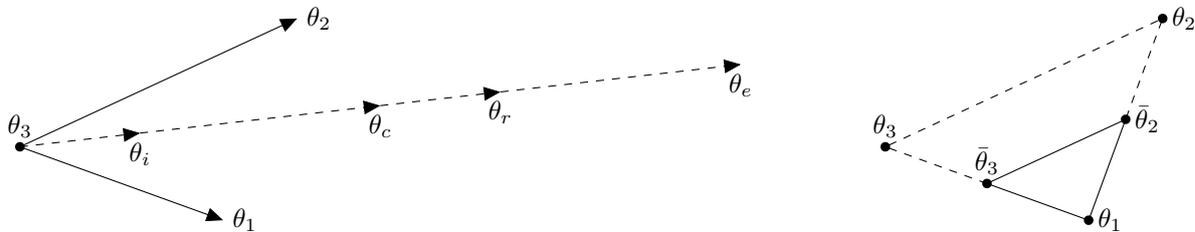


Abbildung 6.4.: Dargestellt sind die möglichen Schritte im k -ten Schritt des Nelder-Mead-Verfahrens im \mathbb{R}^2 . In der linken Abbildung sind die vier Schrittweiten der Suchrichtung s und in der rechten Abbildung das Schrumpfen des Simplex' um den Punkt θ_1 mit dem kleinsten Funktionswert dargestellt.

Abbildung 6.5 ist ein typischer Iterations- und Fehlerverlauf des Nelder-Mead-Verfahrens zu sehen. Zum Vergleich wird in Abbildung 6.5 das BFGS-Verfahren – ein Quasi-Newton-Verfahren mit lokal superlinearer Konvergenz – gezeigt. Das BFGS-Verfahren gilt als effizienter Optimierungsalgorithmus und als der typische Vertreter der Quasi-Newton-Verfahren. Das BFGS-Verfahren `bfgs` wurde in MATLAB implementiert (siehe A.5) und entstand im Rahmen einer Bachelorarbeit von K. Hansen [Hansen, 2005]. Zur Schrittweitensteuerung wurde das Wolfe-Powell-Verfahren verwendet. Näheres zur Theorie und algorithmischen Umsetzung des BFGS-Verfahrens [siehe z. B. Geiger und Kanzow, 1999, Kapitel 6 und 11].

Anmerkungen zum Nelder-Mead-Verfahren

Wie oben gezeigt, läßt sich das Nelder-Mead-Verfahren intuitiv und anschaulich herleiten. Eine exakte Charakterisierung ist z. B. in Ermangelung an Konvergenzaussagen schwer zu tätigen. Die folgenden Anmerkungen geben jedoch Hinweise auf die Eigenarten des Nelder-Mead-Verfahrens und motivieren uns, dieses Verfahren zu modifizieren.

Anschaulich ist leicht einzusehen: Ist der Simplex im Iterationsschritt k nicht entartet, so ist der Simplex des Iterationsschrittes $k + 1$ ebenfalls nicht entartet. Im \mathbb{R}^n heißt ein Simplex entartet, wenn die Vektoren der Simplex-Ecken $v_j := \theta_{j+1} - \theta_1$ mit $j = 1, \dots, n$ nicht den ganzen \mathbb{R}^n aufspannen, also $\text{span}(v_1, \dots, v_n) \neq \mathbb{R}^n$ gilt. Bei nicht entartetem Startsimplex stellt der Nelder-Mead-Algorithmus mit der Wahl der Konstanten ρ, χ, ψ und σ also sicher, daß der Optimierungsprozeß nicht nur auf einem Teilraum des \mathbb{R}^n stattfindet.

Der Nelder-Mead-Algorithmus benötigt im Vergleich zu anderen direkten Suchmethoden z. B. Muster-Suchmethoden (engl. `pattern search methods`) nur eine geringe Anzahl von Funktionsauswertungen pro Iterationsschritt: Eine für die

Reflektion, zwei für das Ausdehnen oder Kontrahieren oder $n + 2$ Funktionsauswertungen für das Schrumpfen des Simplex'. Die Initialisierung des Startsimplex' (es werden $n + 1$ Funktionsauswertungen benötigt) und der Iterationsschritt Schrumpfen können bei „hochdimensionalen“ Optimierungsaufgaben zu aufwendig und ein Grund dafür sein, warum das Nelder-Mead-Verfahren eher in „niedrigdimensionalen“ Räumen eingesetzt wird. Ebenso ist in „hochdimensionalen“ Räumen von Nachteil, daß der Algorithmus während der Iteration $n + 1$ Vektoren speichern muß. Wir sprechen von „hochdimensionalen Räumen“, falls die Speicherung und Verwendung der $n + 1$ Vektoren einen erheblichen algorithmischen Aufwand darstellen (die Klassifizierung liegt schließlich im Ermessen des Anwenders).

Es ist zu beobachten, daß das Nelder-Mead-Verfahren in obigem Beispiel ein gutes Konvergenzverhalten aufweist. Vergleicht man die Methode des steilsten Abstiegs mit dem Nelder-Mead-Verfahren, so besitzt diese Methode im besonderen bei der Rosenbrock-Funktion ein schlechtes Konvergenzverhalten [siehe z. B. Kelley, 1999, Seite 45f]. Dieses ist darauf zurückzuführen, daß keine Krümmungsinformationen in die Methode des steilsten Abstiegs eingehen.

Während jedoch bei der Methode des steilsten Abstiegs mit effizienter Schrittweitensteuerung unter gewissen Voraussetzungen ein globale Konvergenz gegen einen stationären Punkt bewiesen werden kann, ist dieses für des Nelder-Mead-Verfahren nicht möglich. K. I. M. McKinnon konnte in der Arbeit [McKinnon, 1999] für die zweidimensionale strikt konvexe und bis zu dreimal stetig differenzierbare Funktion

$$d(\vartheta_1, \vartheta_2) := \begin{cases} \kappa\phi|\vartheta_1|^\tau + \vartheta_2 + \vartheta_2^2, & \text{für } \vartheta_1 < 0 \\ \kappa\vartheta_1^\tau + \vartheta_2 + \vartheta_2^2, & \text{für } \vartheta_1 \geq 0, \end{cases} \quad (6.9)$$

mit $\kappa, \phi > 0$ und $\tau > 1$ zeigen, daß das

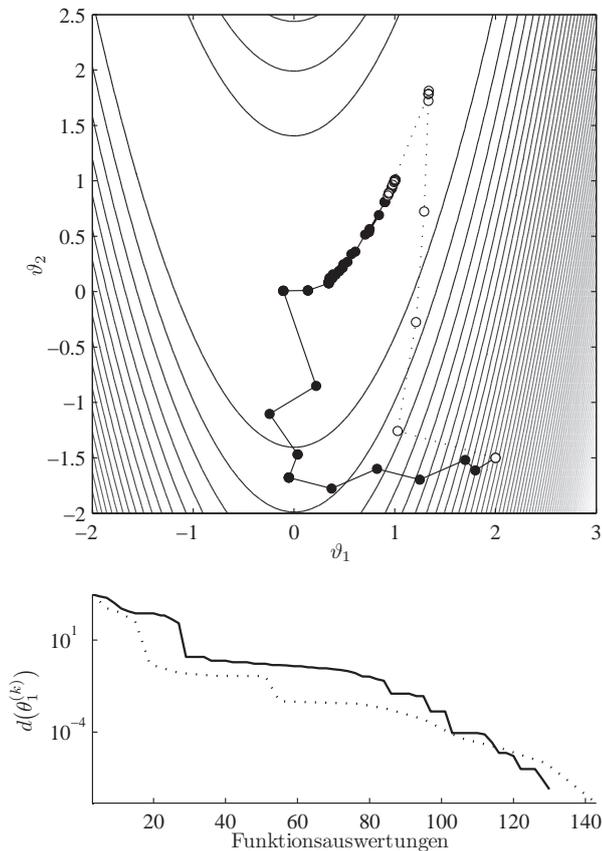


Abbildung 6.5.: In der oberen Gleichung ist der Iterationsverlauf des Nelder-Mead-Verfahrens – jeweils nur die Punkte $\theta_1^{(k)}$ mit dem niedrigsten Funktionswert pro Iterationsschritt – angewandt auf die Rosenbrock-Funktion (Contour-Darstellung) aus Gleichung (6.8) zu sehen. Als Startwert wurde $\theta_1^{(1)} = (2, -1.5)^\top$ gewählt. Zum Vergleich ist der Suchverlauf des BFGS-Verfahrens (gestrichelt) ebenfalls dargestellt. In der unteren Graphik ist der Funktionswert $d(\theta_1^{(k)})$ auf einer semi-logarithmischen Skala abgetragen, im Vergleich die Funktionswerte im BFGS-Verfahren (gestrichelt). Nach 68 Iterationen und 130 Funktionsauswertungen erfüllt der Nelder-Mead-Algorithmus die Abbruchkriterien und erreicht den Funktionswert $d(\theta_1^{(68)}) \approx 7.93724 \cdot 10^{-8}$ im Punkt $(\theta_1^{(68)})^\top \approx (1.0001, 1.0002)^\top$. Es ist zu beobachten, daß das BFGS-Verfahren weniger und effizientere Schritte ausübt als der Nelder-Mead-Algorithmus, jedoch benötigt das BFGS-Verfahren pro Iterationsschritt eine größere Anzahl von Funktionsauswertungen, welches in diesem Fall die Effizienz nivelliert (siehe untere Graphik).

Nelder-Mead-Verfahren nicht gegen den einzigen stationären Punkt und globalem Minimum $(\vartheta_1, \vartheta_2) = (0, -\frac{1}{2})$ konvergiert (siehe Abbildung 6.6).

Ein weiteres Beispiel für das Versagen des Nelder-Mead-Algorithmus' ist in [Dennis und Woods, 1985] zu finden. Im selben Jahr 1985, 20 Jahre

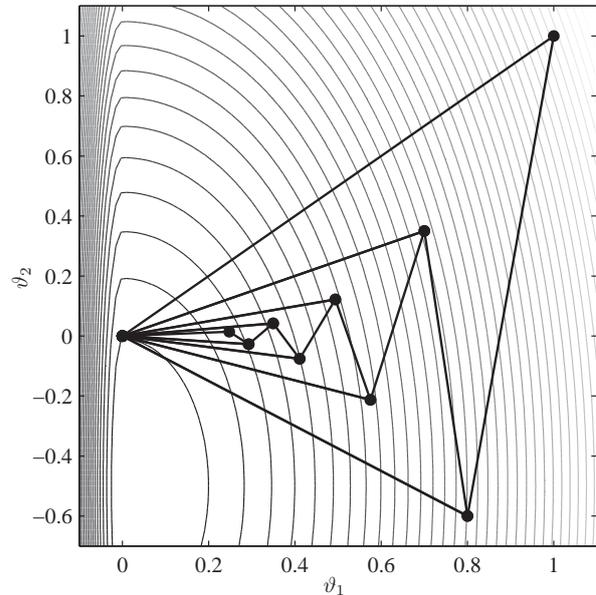


Abbildung 6.6.: Dargestellt ist das Nelder-Mead-Verfahren mit dem Startsimplex $\theta_1^{(1)} = (1, 1)^\top, \theta_2^{(1)} = (0.8, -0.6)^\top$ und $\theta_3^{(1)} = (0, 0)^\top$ angewandt auf das McKinnon Beispiel aus Gleichung (6.9) mit den Konstanten $\kappa = 6, \phi = 60$ und $\tau = 2$. Das Nelder-Mead-Verfahren vollzieht nur Schritte, in denen sich der Simplex nach innen zusammenzieht. Das Verfahren konvergiert gegen den nicht stationären Punkt $(0, 0)^\top$.

nach der Erstveröffentlichung des Nelder-Mead-Verfahrens, wurden ebenfalls von D. J. Woods die ersten Konvergenzaussagen veröffentlicht [Woods, 1985]. Später konnten J. C. Lagarias und Kollegen in der Arbeit [Lagarias u. a., 1998] beweisen, daß das Nelder-Mead-Verfahren für strikt konvexe eindimensionale Funktionen mit beschränkter Niveaumenge zum Minimum konvergiert. Im zweidimensionalen Fall konnten sie unter gleichen Voraussetzungen immerhin zeigen, daß die Ecken des Simplex' zum selben Wert konvergieren.

Obwohl das Nelder-Mead-Verfahren in vielen praktischen Anwendungen gute Resultate liefert, kann (wie oben gezeigt) allgemein keine Garantie für die Konvergenz gegen ein stationären Punkt gewährleistet werden. Die nicht vorhandenen Konvergenzeigenschaften mögen den Leser abschrecken, jedoch taucht der Fall, daß das Nelder-Mead-Verfahren gegen einen nicht stationären Punkt konvergiert, in der Praxis so gut wie nie auf. Will ein Anwender die Vorteile des Nelder-Mead-Verfahrens nutzen, zugleich aber sichergehen, daß sein Optimierungsverfahren (unter gewissen Voraussetzungen) gegen einen stationären Punkt konvergiert, so kann z.B. das Verfahren des steilsten Abstiegs dieses nach Beendigung des

Nelder-Mead-Verfahrens testen.

M. H. Wright schreibt in [Wright, 1995], daß es bis heute keine überzeugende Erklärung gibt, warum das Nelder-Mead-Verfahren in manchen Fällen ein gutes und in manchen Fällen ein schlechtes Konvergenzverhalten aufweist. Jedoch verweist sie darauf, daß ein Versagen des Nelder-Mead-Verfahrens häufig auftritt, wenn die Zielfunktion eine schlecht konditionierte Hessematrix besitzt. Dieser Aspekt gibt einen Hinweis darauf, daß Krümmungsinformationen im Nelder-Mead-Verfahren enthalten sind.

Es existieren heute viele Varianten des originalen Nelder-Mead-Verfahrens, die versuchen, einzelne Nachteile zu kompensieren. So schlägt C. T. Kelley z. B. vor, bei einer „Stagnation“ des Nelder-Mead-Verfahrens einen „orientierten Neustart“ des Algorithmus' durchzuführen [siehe Kelley, 1999, Kapitel 8.1]. Wir möchten nun unsererseits einige Modifikationsvorschläge unterbreiten.

6.3. Modifikationen

Wir werden Modifikationsvorschläge präsentieren, die versuchen die bereits im Nelder-Mead-Verfahren enthaltenen und ungenutzten Informationen effizient zu verwenden.

Variation des Startsimplex'

Eine einfache Veränderung erfährt das Nelder-Mead-Verfahren, indem die Ecken des Startsimplex' $\theta_2^{(1)}, \dots, \theta_{n+1}^{(1)}$ nicht nach Gleichung (6.5) berechnet werden. Da die Punkte und deren Funktionswerte iterativ bestimmt werden, liegt die Idee nahe für die Wahl eines $j + 1$ -ten Punktes die Informationen der bereits berechneten Funktionswerte zu nutzen. Algorithmisch führt dieses zu nur einer zusätzlichen Zuweisung und Permutation während der Initialisierung des Verfahrens:

Wiederhole für $j = 2, \dots, n + 1$:

- (1) Berechne $\theta_j^{(1)}$ nach Gleichung (6.5) sowie $d(\theta_j^{(1)})$.
- (2) Permutiere $\theta_1^{(1)}, \dots, \theta_j^{(1)}$, so daß Gleichung (6.1) erfüllt ist.

Damit paßt sich der Startsimplex schon zu Beginn der „Struktur“ der Funktion d an.

Variation des „Schrumpf“-Schrittes

Eine weitere Modifikation erfährt das Nelder-Mead-Verfahren durch Veränderung des Schrittes „Schrumpfen“. Dieser Schritt ist als eine Art Scheitern des Iterationsschrittes anzusehen. Daher sollten hier so wenig Rechenoperationen wie möglich durchgeführt werden. Statt die Punkte $\theta_2, \dots, \theta_{n+1}$ im Schritt k auszutauschen, wird in dieser Variante nur der Punkt mit dem zweithöchsten Funktionswert θ_n durch den Punkt $\theta_z = \theta_{n+1} + \frac{1}{2}s$ ausgetauscht und der Funktionswert $d(\theta_z)$ berechnet. Dieser Austausch stellt sicher, daß sich im darauffolgenden Iterationsschritt $k + 1$ die Suchrichtung s ändert, der Simplex jedoch weiterhin nicht entartet ist. Die Vorteile dieser Variante liegen darin, daß pro Iterationsschritt maximal drei Funktionsauswertungen benötigt werden. Dieses kann vor allem in höherdimensionalen Räumen von Nutzen sein. Die Auswirkungen dieser Modifikation sind jedoch marginal, da sich in der Praxis zeigt, daß der „Schrumpf“-Schritt selten auftritt. Der Schritt (h) des Algorithmus' 6.2.1 wird durch folgenden Schritt ersetzt:

(h) Berechne θ_z und $d(\theta_z)$ ersetze $\theta_n^{(k)}$ durch θ_z , setze $k = k + 1$ und gehe zu Schritt (a).

Variation der Suchrichtung

Für die Wahl der Suchrichtung s aus Gleichung (6.2) vollzieht das Nelder-Mead-Verfahren nur eine qualitative, allerdings keine quantitative Auswertung. Die Funktionswerte $d(\theta_1), \dots, d(\theta_{n+1})$ sind jedoch bekannt. In der folgenden Variante des Nelder-Mead-Verfahrens wollen wir diese Informationen nutzen, um eine Suchrichtung zu gewinnen. Die wohl naheliegendste Idee ist die Suchrichtung s aus einer gewichteten Summe der Vektoren $\theta_j - \theta_{n+1}$, $j = 1, \dots, n$ zu berechnen. Hierbei können sich die Gewichte w_j z. B. aus der relativen Sekantensteigung der jeweiligen Vektoren ergeben

$$w_j := \frac{d(\theta_{n+1}) - d(\theta_j)}{\bar{w} \|\theta_{n+1} - \theta_j\|} + \varepsilon$$

mit $j = 1, \dots, n$, $\varepsilon > 0$ und

$$\bar{w} := \sum_{j=1}^n \left(\frac{d(\theta_{n+1}) - d(\theta_j)}{\|\theta_{n+1} - \theta_j\|} \right) + n\varepsilon.$$

Wir erhalten statt Gleichung (6.2) als Suchrichtung die *gewichtete Simplex-Abstiegsrichtung*

$$s := \sum_{j=1}^n w_j (\theta_j - \theta_{n+1}).$$

Die Suchrichtung s liegt weiterhin im aufgespannten Kräfteparallelogramm der Vektoren $\theta_j - \theta_{n+1}$ und die Konstante $\varepsilon > 0$ stellt sicher, daß die Suchrichtung s nicht zu einem entarteten Simplex führt (i. e. $d(\theta_{n+1}) - d(\theta_n) = 0$). Betrachtet man die Suchverläufe dieses Algorithmus', so wird ein wesentlicher Nachteil deutlich. Obwohl in der Regel die ersten Iterationsschritte eine sehr schnelle Konvergenz (wesentlich besser als die des Nelder-Mead-Verfahrens) zeigen, stagniert das Verfahren sehr bald. Das Verfahren paßt sich sehr schnell einer Abstiegsrichtung an. Wiederholt sich im wesentlichen eine Abstiegsrichtung, so verformt sich der Simplex sehr stark in diese Richtung, während andere Richtungen kaum noch in eine neue Suchrichtungswahl einfließen können. Eine Richtungsänderung (inklusive Schrittweitenänderung) dauert hier viele Iterationen und es entsteht die erwähnte Stagnation. Selbst wenn dieser Fall nicht eintritt, zeigt dieses Verfahren z. B. bei der Rosenbrock-Funktion (siehe Gleichung (6.8)) ein ähnliches „Zittern“ wie die Methode des steilsten Abstiegs. Das Verhalten ist damit zu erklären, daß in den Gewichten w_j , $j = 1, \dots, n$ partielle Abstiegsinformationen $\frac{d(\theta_{n+1}) - d(\theta_j)}{\bar{w} \|\theta_{n+1} - \theta_j\|}$ enthalten sind und die Suchrichtung diesen folgt.

Wie schon erwähnt scheint das Nelder-Mead-Verfahren Krümmungsinformationen, die sich aus der Form des Simplex' ergeben und somit die Suchrichtung s aus Gleichung (6.2) bestimmen, zu beibehalten. Wir möchten daher im folgenden den Vektor (identisch zu s aus Gleichung (6.2))

$$h := \sum_{j=1}^n (\theta_j - \theta_{n+1}) \quad (6.1)$$

als Krümmungsrichtung (Vektor der Informationen aus der Hessematrix besitzt) auffassen. Eine weitere Variante des Nelder-Mead-Verfahrens basiert auf der Idee, während eines Iterationsschrittes die Suchrichtung s durch eine Kombination aus Krümmungsrichtung h und gewichteter Simplex-Abstiegsrichtung

$$g := 2 \sum_{j=1}^n w_j (\theta_j - \theta_{n+1})$$

mit $\varepsilon = 0$ zu gewinnen. Es stellt sich die Frage, auf welche Art die Richtungen g und h kombiniert werden können. Hierbei bedienen wir uns einer Idee aus dem populären Levenberg-Marquardt-Verfahren [Nocedal und Wright, 2000].

Im Levenberg-Verfahren wird die Suchrichtung im Iterationsschritt k aus der veränderten *Newtongleichung*

$$\theta^{(k+1)} = \theta^{(k)} - (H(\theta^{(k)}) + \lambda^{(k)} E)^{-1} \nabla d(\theta^{(k)})$$

gewonnen [Ranganathan, 2004]. Bei dieser Gleichung entspricht $\theta^{(k+1)}$ dem neuen Iterationspunkt, der aus dem vorangegangenen Punkt $\theta^{(k)}$ ermittelt wird; E bezeichnet die Einheitsmatrix. Der Gradient $\nabla d(\theta^{(k)})$ sowie die Hessematrix $H(\theta^{(k)})$ (eigentlich eine Approximation an die Hessematrix) werden in dieser Gleichung miteinbezogen. Der Faktor $\lambda^{(k)}$ gibt an, wie stark die reine Gradienten gegenüber der Krümmungsinformation H ist. Üblicherweise wird dieser Faktor $\lambda^{(k)}$ während der Iteration adaptiv verändert. Liegt der Funktionswert des Punktes $\theta^{(k+1)}$ oberhalb des Funktionswertes von $\theta^{(k)}$, so wird angenommen, daß der Einfluß von H zu groß ist und $\lambda^{(k+1)} > \lambda^{(k)}$ vergrößert. Besitzt $\theta^{(k+1)}$ hingegen einen niedrigeren Funktionswert als $\theta^{(k)}$, so wird angenommen, H besitze eine gute Approximation und der Wert für $\lambda^{(k+1)} < \lambda^{(k)}$ wird verkleinert.

Diese Idee der Adaptation von $\lambda^{(k)}$ zwischen Krümmungsrichtung und negativer Gradientenrichtung möchten wir für das Nelder-Mead-Verfahren übernehmen. Wir wählen als Suchrichtung

$$s^{(k)} := (1 - \lambda^{(k)})h + \lambda^{(k)}g \quad (6.2)$$

mit einem $\lambda^{(k)} \in [0, 1]$. Der Algorithmus stellt von sich aus sicher, daß der Simplex nicht entartet. Gilt $\lambda^{(k)} = 0$ für alle Iterationen, so ist dieses Verfahren identisch mit dem Nelder-Mead-Verfahren. Soll die gewichtete Simplex-Abstiegsrichtung im Iterationsschritt $k + 1$ mehr Einfluß erhalten, so wählen wir

$$\lambda^{(k+1)} = \lambda^{(k)}(1 - c) + c. \quad (6.3)$$

Soll hingegen der Einfluß sinken, so setzen wir

$$\lambda^{(k+1)} = \lambda^{(k)}(1 - c), \quad (6.4)$$

mit einem $c \in [0, 1]$. Wird im Iterationsschritt k eine Reflexion durchgeführt, also $d(\theta_1) \leq d(\theta_r) < d(\theta_n)$, so ist zu erwarten, daß eine Abstiegsrichtung gefunden wurde, die noch verbessert werden kann. Ein größerer Einfluß des Gradienten ist hier wünschenswert. Führen wir einen Kontraktions- oder Schrumpfschritt durch, so führte die Suchrichtung auf keine adäquate Richtung und wir messen der Krümmungsrichtung mehr Gewicht zu. Als Startwert $\lambda^{(1)}$ wählen wir einen Wert, der nahe bei 1 liegt, da noch keine Krümmungsinformationen vorhanden sind (z. B. $\lambda^{(1)} = 0.999$). Mit der Wahl eines $\lambda^{(1)} \in [0, 1]$ erfährt die Iteration des Algorithmus' 6.2.1 die Veränderung:

- (c) Berechne s nach Gleichung (6.2).
 (i) Berechne $\lambda^{(k)}$ aus Gleichung (6.3) bzw. (6.4).

Vergleicht man dieses Verfahren mit dem Nelder-Mead-Verfahren, so werden die Vorteile wie Flexibilität der Richtungswahl, Adaptation der Schrittweite sowie das Anpassen an gekrümmte „Landschaften“ übernommen. Zusätzlich besitzt dieser Algorithmus die Flexibilität, „überflüssige“ Krümmungsinformationen zu ignorieren und Gradientenrichtungen zu erkennen. Verschiedenste Beispiele zeigen, daß sich diese Vorteile ebenfalls im Konvergenzverhalten niederschlagen (siehe z. B. Abbildung 6.7). Eine abschließende Beurteilung z. B. mittels des Programmpakets CUTer steht noch aus [Gould u. a., 2002a].

Wir führten mit Hilfe des zuletzt geschilderten Algorithmus' das Parameterschätzverfahren aus Abbildung 6.2 bezüglich des Modells aus Abschnitt 5.3.5 durch. Hiermit könnten wir dieses Kapitel abschließen und uns der Anwendung der Methoden und deren Resultate zuwenden. Die angeführten Modifikationen legen weitere Modifikationen nahe, auf die wir an dieser Stelle als Ausblick eingehen wollen. Den vorgestellten Modifikationen ist gemein, daß wir Informationen, die dem Nelder-Mead-Algorithmus zur Verfügung stehen und bislang jedoch ungenutzt sind, effizient verwenden wollen. Da die bisherigen Modifikationen nur eine eingeschränkte Suchrichtung s vorgeben – die Suchrichtung liegt im Kräfteparallelogramm der Vektoren $\theta_1 - \theta_{n+1}, \dots, \theta_n - \theta_{n+1}$ – und eine freie Wahl der Suchrichtung s naheliegt, wollen wir nun als Ausblick auf weitere Modifikationen des Nelder-Mead-Algorithmus' eingehen. Es wird sich jedoch herausstellen, daß die folgenden Algorithmen gegen die Erwartung bislang keinen Effizienzgewinn hervorbringen.

Variation durch den Simplexgradienten

Wir gehen wieder von dem klassischen Nelder-Mead-Verfahren aus (siehe Abschnitt 6.2). Ziel sei es weiterhin, nicht nur die Werte $d(\theta_1), \dots, d(\theta_{n+1})$ qualitativ zu vergleichen, sondern auch quantitativ zu nutzen. Zuvor verwendeten wir die Werte $d(\theta_1), \dots, d(\theta_{n+1})$ quantitativ in den Gewichten $w_j, j = 1, \dots, n$ für die Wahl der Suchrichtung s . Naheliegender ist ebenfalls, in jedem Iterationsschritt k mit Hilfe der Punkte $\theta_1, \dots, \theta_{n+1}$ und deren Funktionswerte $d(\theta_1), \dots, d(\theta_{n+1})$ eine lineare Approximation der Funktion d durchzuführen und bezüglich der entstandenen Approximation eine

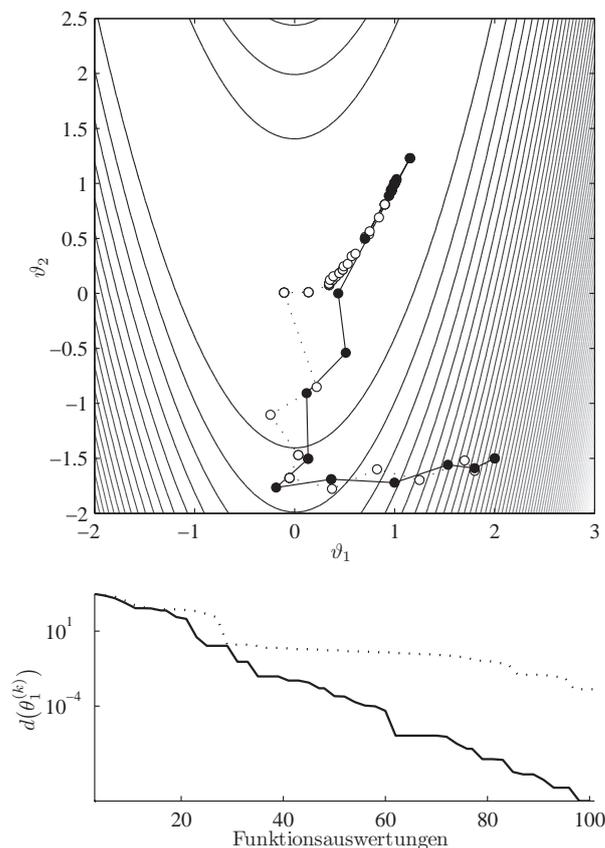


Abbildung 6.7.: In der oberen Gleichung sind die Iterationsverläufe des klassischen (gestrichelt) und des gewichteten Nelder-Mead-Verfahrens – jeweils nur die Punkte $\theta_1^{(k)}$ mit dem niedrigsten Funktionswert pro Iterationsschritt – angewandt auf die Rosenbrock-Funktion (Contour-Darstellung) aus Gleichung (6.8) zu sehen. Startpunkt ist wie in Abbildung 6.5 der Punkt $\theta_1^{(1)} = (2, -1.5)^\top$. In der unteren Graphik sind die Funktionswerte $d(\theta_1^{(k)})$ des klassischen (gestrichelt) und des gewichteten Nelder-Mead-Verfahrens auf einer semi-logarithmischen Skala abgetragen. Üblicherweise zeigt das gewichtete Verfahren eine schnellere Konvergenz.

Abstiegsrichtung zu wählen.

Gegeben sei die lineare Abbildung $A : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$, mit $A(\theta) = g^\top(\theta - \theta_1) + d(\theta_1)$, $g \in \mathbb{R}^n$, für welche die Interpolationseigenschaft $A(\theta_j) = d(\theta_j)$ für $j = 1, \dots, n + 1$ erfüllt sei. Der Vektor g läßt sich unmittelbar aus dem linearen Gleichungssystem

$$Vg = b \quad (6.5)$$

mit $V = (\theta_2 - \theta_1, \dots, \theta_{n+1} - \theta_1)^\top$ und $b = (d(\theta_2) - d(\theta_1), \dots, d(\theta_{n+1}) - d(\theta_1))^\top$ berechnen. Ist der Simplex im Iterationsschritt k nicht entartet, so ist die Matrix V regulär und das Interpolationsproblem eindeutig lösbar. Der Vektor g beschreibt die Richtung des steilsten Anstiegs der Abbildung A und wird demnach *Simplexgradient*

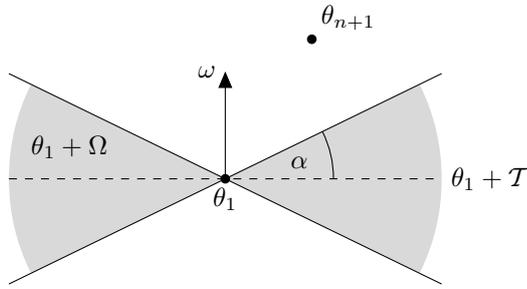


Abbildung 6.8.: Im Iterationsschritt k bestimmt der Mißtrauensbereich eine Region $\theta_1 + \Omega$ (grau). Aus dieser Region soll im darauffolgenden Schritt $k + 1$ kein Punkt gewählt werden. Mit einem Winkel α werden hierzu zwei „Kuchenstücke“ um den afflinearen Teilraum $\theta_1 + \mathcal{T}$ (gestrichelte Linie) herausgeschnitten.

genannt [siehe Kelley, 1999, Seite 113].

Statt die Suchrichtung des Algorithmus' 6.2.1 aus Gleichung (6.2) zu bestimmen, ist es unser Ziel, als Suchrichtung s den negativen Simplexgradienten $-g$ zu wählen. Jedoch liegt der Simplexgradient im allgemeinen nicht im Kräfteparallelogramm der Vektoren $\theta_1 - \theta_{n+1}, \dots, \theta_n - \theta_{n+1}$ und ein Austausch des Punktes θ_{k+1} (wir möchten im folgenden den Fall der „Schrumpf“-Anweisung vernachlässigen) kann zu einem entarteten Simplex führen.

Sei $\mathcal{T} := \text{span} \{ \theta_j - \theta_1 : j = 2, \dots, n \}$, so entartet der Simplex im folgenden Iterationsschritt $k + 1$ genau dann, wenn s aus dem $(n - 1)$ -dimensionalen Teilraum $s \in \mathcal{T}$ ist. Der Teilraum \mathcal{T} wird auch *Taburegion* genannt. Die Taburegion \mathcal{T} wird durch einen Normalenvektor ω mit $\omega^\top v = 0$ für alle $v \in \mathcal{T}$ im \mathbb{R}^n hinreichend charakterisiert. Aus numerischen Gründen sollen darüberhinaus Suchrichtungen s vermieden werden, die „nahe“ an der Taburegion liegen. Wir definieren einen *Mißtrauensbereich* (engl. wedge region)

$$\Omega := \left\{ v \in \mathbb{R}^n : \left| \frac{\omega^\top v}{\|\omega\| \|v\|} \right| < \alpha \right\} \quad (6.6)$$

zu einem vorgegebenen $\alpha \in (0, \frac{\pi}{2})$. In Abbildung 6.8 ist der Mißtrauensbereich graphisch dargestellt.

Sei g aus dem linearen Gleichungssystem (6.5) gegeben und gilt $g \notin \Omega$, so wähle als Suchrichtung

$$s = -c \frac{g}{\|g\|} \quad (6.7)$$

mit einer zunächst beliebig gewählten Schrittweite $c \in \mathbb{R}$, auf die wir später eingehen werden. Gilt hingegen $-g \in \Omega$, so wählen wir die Richtung v

des größten Abstiegs von A , die nicht in Ω liegt. Man mache sich anschaulich leicht klar, daß diese Richtung v auf dem Rand von Ω und ebenfalls in $\text{span}(\omega, g)$ liegt. Dieses ist genau für zwei Richtungen v_1, v_2 erfüllt, wobei der Vektor den größten Abstieg zeigt, der in $\text{span}(\omega, g)$ den größten Winkel zu g aufweist. Mit diesen geometrischen Überlegungen ergibt sich die Suchrichtung im Fall $-g \in \Omega$ mit dem Skalarprodukt zwischen ω und g aus

$$s = -c \left(\cos(\alpha) \frac{\frac{g}{\|g\|} - \beta \frac{\omega}{\|\omega\|}}{\left\| \frac{g}{\|g\|} - \beta \frac{\omega}{\|\omega\|} \right\|} + \sin(\alpha) \frac{\omega}{\|\omega\|} \right) \quad (6.8)$$

mit $\beta := \frac{\omega^\top g}{\|\omega\| \|g\|}$.

Die Schrittweite soll wie bei dem klassischen Nelder-Mead-Verfahren aus der Gestalt des Simplex' hervorgehen. Bezüglich der Länge der Basisvektoren $\theta_j - \theta_1$ für $j = 2, \dots, n + 1$ wird die Suchrichtung s gestaucht oder gestreckt. Die Länge der Suchrichtung wir durch

$$c = \frac{2}{\|V^{-1}s\|} \quad (6.9)$$

bestimmt. Für die Berechnung der Punkte $\theta_r, \theta_e, \theta_c$ und θ_i werden wir nicht wie zuvor den Aufpunkt θ_{n+1} , sondern θ_1 wählen. Wir gehen also von dem Punkt θ_1 mit dem niedrigsten Funktionswert als „natürlichem“ Aufpunkt aus. Dieses bedingt eine leichte Modifikation in der Wahl der Kontraktionspunkte ($\theta_c = \theta_{n+1} + \frac{1-\psi}{2}$ und $\theta_i = \theta_{n+1} - \frac{1+\psi}{2}$, vergleiche Gleichung (6.3) und (6.4)). Hiermit verändert sich der Algorithmus 6.2.1 in diesem Fall wie folgt.

(c) Berechne s entsprechend nach Gleichung (6.7) bzw. (6.8).

In ihrer simplexbasierten direkten Suchmethode zogen M. Marazzi und J. Nocedal ebenfalls den Simplexgradienten sowie den Mißtrauensbereich (6.6) zur Bestimmung der Suchrichtung heran [siehe Marazzi und Nocedal, 2000]. In Abbildung 6.9 ist dieser Algorithmus im Vergleich mit dem klassischen Nelder-Mead-Verfahren zu sehen. Positiv fällt auf, daß der Algorithmus zunächst eine vorteilhafte Suchrichtung sowie Schrittweite aufweist. Ebenfalls besitzt der Algorithmus die Eigenschaft, sehr schnell seine Richtung ändern zu können. Dieses ist eine Eigenschaft, die alle vorherigen vorgestellten Algorithmen nicht aufweisen. Dieses liegt daran, daß die Suchrichtung s nicht wie die übrigen Algorithmen in die Richtung des Kräfteparallelogramms

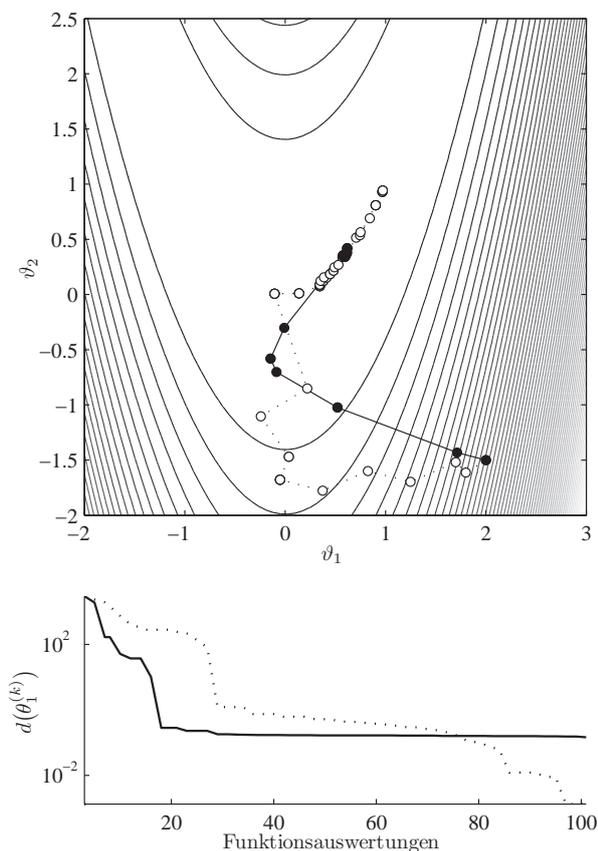


Abbildung 6.9.: In der oberen Gleichung sind die Iterationsverläufe des klassischen (gestrichelt) und des Nelder-Mead-Verfahrens mit Simplexgradient – jeweils nur die Punkte $\theta_1^{(k)}$ mit dem niedrigsten Funktionswert pro Iterationsschritt – angewandt auf die Rosenbrock-Funktion (Contour-Darstellung) aus Gleichung (6.8) zu sehen. Startpunkt ist wie in Abbildung 6.5 der Punkt $\theta_1^{(1)} = (2, -1.5)^\top$. In der unteren Graphik sind die Funktionswerte $d(\theta_1^{(k)})$ des klassischen (gestrichelt) und des gewichteten Nelder-Mead-Verfahrens auf einer semi-logarithmischen Skala abgetragen. Für das Simplexgradient-Nelder-Mead-Verfahren wurde $\alpha = \frac{\pi}{32}$ gewählt. In diesem Suchverlauf trat $g \in \Omega$ in $\approx 22\%$ der Iterationsschritte auf.

zeigen muß. Als Nachteil erweist sich die Ähnlichkeit zur Methode des steilsten Abstiegs. In diesem Verfahren werden wiederum keine Krümmungsinformation für die Wahl der Suchrichtung verwendet. Dieses kann wie zuvor zu einer Stagnation des Algorithmus führen (siehe Abbildung 6.9).

Variation mit hybridem Simplexgradienten

Aus dem Vorherigen liegt nun die Idee nahe, die Suchrichtung s durch Kombination der negativen Gradientenrichtung $-g$ aus Gleichung (6.5) und den Krümmungsinformation h aus Gleichung (6.1) zu kombinieren und somit eine neue Suchrichtung s zu erhalten. Wir wählen, wie zuvor in Gleichung

(6.2), zunächst die Richtung

$$\tilde{s}^{(k)} := (1 - \lambda^{(k)})h - \lambda^{(k)}g$$

mit $\lambda^{(k)} \in [0, 1]$. Hierbei ist zu beachten, daß die Richtung \tilde{s} nicht zu einem entarteten Simplex führt. Demnach bestimmen wir die Suchrichtung s entsprechend zu Gleichung (6.7) bzw. (6.8) aus den Gleichungen

$$s = -c \frac{\tilde{s}}{\|\tilde{s}\|}$$

oder aus der Gleichung

$$s = -c \left(\cos(\alpha) \frac{\frac{\tilde{s}}{\|\tilde{s}\|} - \beta \frac{\omega}{\|\omega\|}}{\left\| \frac{\tilde{s}}{\|\tilde{s}\|} - \beta \frac{\omega}{\|\omega\|} \right\|} + \sin(\alpha) \frac{\omega}{\|\omega\|} \right)$$

mit $\beta := \frac{\omega^\top \tilde{s}}{\|\omega\| \|\tilde{s}\|}$, falls die Richtung \tilde{s} in Ω liegt. Die Schrittweite c ergibt sich wie zuvor aus Gleichung (6.9). Als Aufpunkt wählen wir θ_1 . Gilt $\lambda^{(k)}=1$ für alle k , so ist dieser Algorithmus identisch mit dem Simplexgradient-Nelder-Mead-Verfahren zuvor.

In diesem Algorithmus sind Krümmungsinformationen enthalten, der Algorithmus kann adaptiv Gradienten- und Krümmungsrichtung variieren, er paßt sich der Struktur der Funktion an und besitzt die Flexibilität, die Richtung schnell zu ändern. Damit vereint der Algorithmus die wünschenswerten Eigenschaften, die zuvor schon erwähnt wurden. Leider zeigt der Algorithmus gegenüber dem Nelder-Mead-Verfahren an getesteten Beispielen ein weitaus schlechteres Konvergenzverhalten (vergleiche Abbildung 6.10). Die Ursachen für dieses Verhalten ist bislang ungeklärt. Eine mögliche Erklärung für die langsame Konvergenz kann die zu große Variabilität der Suchrichtung sein. Womöglich kann der Algorithmus sich nicht entsprechend der Struktur der Funktion d anpassen und verliert demzufolge die nützlichen Krümmungsinformationen.

Wiederum wäre eine weitere Analyse dieses Algorithmus wünschenswert, um diese Nachteile zu beseitigen. Es sind eine Reihe weiterer Modifikationen des ursprünglichen Nelder-Mead-Verfahrens denkbar, auf die wir jedoch nicht alle eingehen möchten. Wir möchten diesbezüglich nur zwei weitere Modifikationen erwähnen. Wird in einem Iterationsschritt keine Reflexion durchgeführt, steht dem Algorithmus der Funktionswert $d(\theta_r)$ bezüglich der Wahl der Punkte θ_e, θ_c bzw. θ_i zur Verfügung und könnte als zusätzliche Information herangezogen werden. Eine weitere Möglichkeit ist, die Schrittweitenwahl durch einen Vertrauensbereich (engl. trust region) zu bestimmen und diese

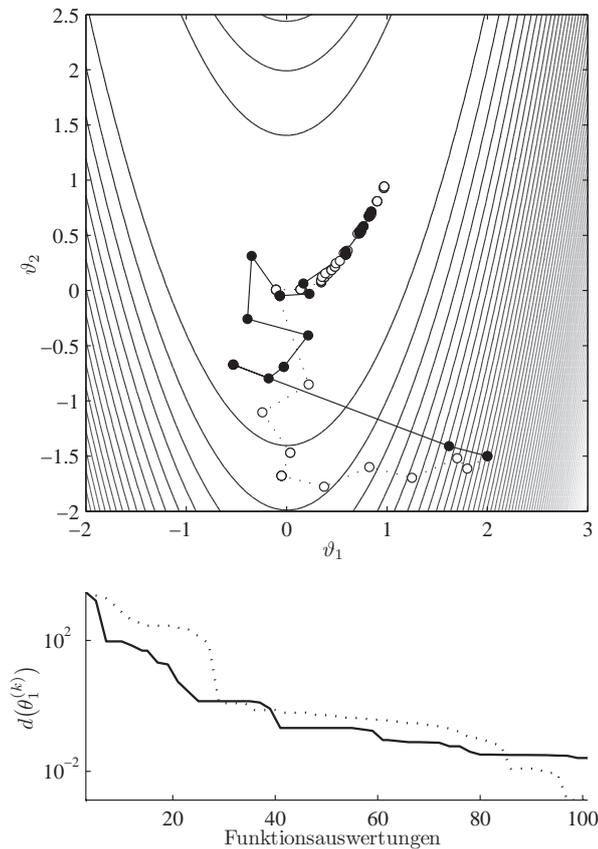


Abbildung 6.10.: In der oberen Gleichung sind die Iterationsverläufe des klassischen (gestrichelt) und des Nelder-Mead-Verfahrens mit gewichtetem Simplexgradienten – jeweils nur die Punkte $\theta_1^{(k)}$ mit dem niedrigsten Funktionswert pro Iterationsschritt – angewandt auf die Rosenbrock-Funktion (Contour-Darstellung) aus Gleichung (6.8) zu sehen. Startpunkt ist wie in Abbildung 6.5 der Punkt $\theta_1^{(1)} = (2, -1.5)^\top$. In der unteren Graphik sind die Funktionswerte $d(\theta_1^{(k)})$ des klassischen (gestrichelt) und des gewichteten Simplexgradienten-Nelder-Mead-Verfahrens auf einer semi-logarithmischen Skala abgetragen. Für das gewichtete Simplexgradienten-Nelder-Mead-Verfahren wurde $\alpha = \frac{\pi}{32}$ gewählt. In diesem Suchverlauf trat $g \in \Omega$ in $\approx 2\%$ der Iterationsschritte auf. In 8 der 44 Iterationen wurde die Schrumpfanweisung ausgeführt.

adaptiv anzupassen.

In diesem Kapitel haben wir die fehlenden mathematische Methoden bereitgestellt, die Selfish Brain Theorie zu testen. Das vorgestellte Parameterschätzverfahren ermöglicht es uns nun, klinische Daten mit mathematischen Modellen zu vergleichen.

7. Ergebnisse



„Nicht in der Erkenntnis liegt das Glück, sondern im Erwerben der Erkenntnis.“

Edgar Allan Poe (1809–1849)

Wir stellten in Abschnitt 5.3.5 unser Modell über das HPA System bereits vor. Das Modell wird durch das System von Differentialgleichungen

$$\begin{aligned}\frac{dy}{dt} &= -b_1y + \frac{b_2z(t - \tau_1)}{z(t - \tau_1) + b_3K_1} \\ &\quad - \frac{b_4z(t - \tau_1)}{z(t - \tau_1) + b_3K_2} + b_8p(t) \\ \frac{dz}{dt} &= -b_5z + b_6y(t - \tau_2) - b_7z(t - \tau_1) + \tilde{p}(t),\end{aligned}\tag{7.1}$$

repräsentiert. Wir haben gegenüber dem Gleichungssystem (5.16) einen Faktor b_8 und einen Störterm \tilde{p} auf der Ebene des Cortisol hinzugefügt. Auf beide Modifikationen, welche durch die spezielle Art der klinischen Daten entstehen, werden wir in den nächsten Abschnitten noch eingehen.

Mit den Methoden der Parameterschätzung aus Kapitel 6 stehen uns die Möglichkeiten zur Verfügung, den Geltungsbereich des Modells und somit auch des metabolischen Modells zu überprüfen (zur algorithmischen Vorgehensweise vergleiche Abbildung 6.2). Wir untersuchten, ob unser Modell sowohl klinische Daten hinreichend gut reproduzieren, als auch physiologisch interpretierbare Ergebnisse liefern kann. Da unser Modell die vorgegebenen Kriterien erfüllen wird, werden wir unser Modell darüberhinaus auf ein weiteres Kennzeichen testen. Wir werden zeigen, daß sich mit unserem Modell selbst Unterschiede in verschiedenen Probanden- sowie Patientengruppen erkennen lassen. Aus diesen Gründen haben wir die Validierung des Geltungsbereiches des Modells jeweils auf Vergleiche von Probandengruppen angewendet. In den Abschnitten 7.2–7.5 werden die verschiedenen Analysen vorgestellt.

Wir untersuchten bei gesunden Männern und Frauen (Abschnitt 7.2), sowie übergewichtigen Männern

(Abschnitt 7.5) das Regelverhalten von ACTH und Cortisol unter experimentell/interventionellen Bedingungen. Um weiterhin zu prüfen, ob das Modell aus Abschnitt 5.3.5 auch unter extremen Bedingungen gilt, griffen wir auf Datensätze zurück, die bereits früher veröffentlicht wurden: Untersuchungen an Patienten mit Morbus Addison und Morbus Cushing [Fehm u. a., 1977] (Abschnitt 7.4), sowie bei Personen unter Einnahme von MR-Blockern [Wellhoener u. a., 2004] (Abschnitt 7.3).

Statistische Methoden: In den kommenden Abschnitten 7.2–7.5 werden wir für die Darstellung der Ergebnisse Methoden der Statistik verwenden. Hierbei werden wir ausschließlich auf klassische Methoden zurückgreifen, die sich in der Standardliteratur finden lassen [Behnen und Neuhaus, 1995; Kregel, 1991]. Begriffe wie die *Standardfehler* kurz SEM (engl. standard error mean), *Varianz* und *Kovarianz* setzen wir als bekannt voraus [siehe Kregel, 1991, Seite 54]. Weiter werden statistische Analysen wie der *T-Test* und die *Varianzanalyse* kurz ANOVA (engl. analysis of variance) gebraucht [siehe Kregel, 1991, Kapitel 13]. Jeweils aus dem Kontext heraus werden bei den Analysen die Parameter als signifikant unterschiedlich angesehen, für die der Signifikanzwert $p < 0.05$ gilt.

7.1. CRH Standardtest: Vorbereitungen

Zuerst wollen wir unser Modell aus Abschnitt 5.3.5 an gesunden jungen Männern und Frauen überprüfen. Wir stellen die Frage, ob das geschlossene HPA System sowie der physiologische Feedbackmechanismus hinreichend gut beschrieben werden kann. Hierbei bedienen wir uns eines üblichen klinischen CRH Tests.

Bevor wir zur Analyse dieses Tests kommen, müssen wir zum einen auf das Design des CRH Standardtests eingehen. Zum anderen fließen in die Vorbereitung für das Parameterschätzverfahren Methoden mit ein, die wir hier nicht unerwähnt lassen möchten. Wir werden in den weiteren klinischen Tests ähnliche Methoden verwenden, die in diesen Fällen jedoch nicht nochmal ausführlich erläutert werden sollen. In Tabelle 7.2 sind die Parameter,

	Alter (in Jahren)	Körpermassenindex (in kg/m^2)	Taille-Hüfte Verhältnis	Dicke der Bizepshautfalte (in cm)	Cortisol-bindende Globuline ($\mu g/ml$)
Kontrolle Frauen	29.5 ± 2.1	22.3 ± 0.9	0.77 ± 0.01	9.1 ± 1.5	53.9 ± 7.3
Kontrolle Männer	29.1 ± 4.4	23.4 ± 1.0	$0.92 \pm 0.05^a)$	5.5 ± 0.9	48.3 ± 2.6
Adipositas Männer	32.7 ± 2.6	$37.0 \pm 2.5^b)$	1.26 ± 0.26	$20.3 \pm 2.2^b)$	44.4 ± 2.2

Tabelle 7.1.: Charakteristiken der Probanden. Unterteil sind die drei Gruppen, à 10 gesunde Männer, 10 gesunde Frauen und 7 Männer mit Übergewicht. Angegeben sind die Mittelwerte mit dem jeweiligen Standardfehler (SEM).

a) Signifikanz $p < 0.01$ für Kontrolle Frauen vs. Kontrolle Männer im Student'schen T-Test.

b) Signifikanz $p < 0.01$ für Kontrolle Männer vs. Adipositas Männer im Student'schen T-Test.

Funktionen und Konstanten mit ihren Beschreibungen, Werten und Dimensionen, die wir in den Abschnitten 7.2–7.5 verwenden werden, zusammengefaßt aufgeführt.

7.1.1. Design des CRH Stimulationstests

Wir führten einen CRH Stimulationstest bei 10 gesunden männlichen Probanden, 10 gesunden weiblichen Probanden und 7 Männern mit Adipositas durch. Ausschlußkriterium für die Studie waren chronische oder akute physische und psychische Krankheiten, Alkohol- oder Drogenkonsum, Rauchen, Leistungssport, außergewöhnlicher physischer oder psychischer Streß oder eine derzeitige Medikamenteneinnahme jeglicher Art. Die Studie wurde durch eine lokale Ethikkommission genehmigt und es wurde von jedem Probanden eine schriftliche Zustimmung eingeholt.

Die Teilnehmer an dieser Studie wurden angewiesen, am Vortag auf Alkohol zu verzichten, keine anstrengenden physischen Aktivitäten durchzuführen und nicht später als 23 Uhr zu Bett zu gehen. Am Tag des Versuchs sollten sich die Testpersonen nicht später als 11 Uhr im Versuchslabor einfinden. Sie erhielten eine Standardmahlzeit und um 12 Uhr wurde eine Kanüle in die Vene der Ellenbeuge gelegt. Die Probanden durften in der Folgezeit nur Wasser zu sich nehmen. Es wurden drei Blutproben zwischen 15:30 Uhr und 16 Uhr zur Bestimmung der Basiswerte der Plasma ACTH- und Serums Cortisol-Konzentration entnommen. Anschließend wurde um 16 Uhr CRH in einer Konzentration von einem μg pro kg Körpergewicht intravenös injiziert. Blutproben wurden bis 17:30 Uhr in fünfminütigen und von 17:30 Uhr bis 20 Uhr in viertelstündlichen Intervallen entnommen (Konzentrationsverläufe siehe z. B. Abbildung 7.3).

7.1.2. Störgrößen: CRH Injektion und Cortisol Infusion

Das Differentialgleichungssystem (7.1) beschreibt die Konzentrationsverläufe von ACTH und Cor-

tisol. Soll wie bei dem CRH Standardtest eine Injektion von CRH modelliert werden, so ist dieses nicht einfach durch eine für jede Testperson gültige Störfunktion p zu modellieren. Es ist zu berücksichtigen, daß jedes Individuum eine unterschiedliche Reaktion auf exogenes CRH zeigt. Wir möchten annehmen, daß sich diese Reaktion linear mit einem Faktor b_8 darstellen läßt.

Auf welche Weise kann der Faktor b_8 nun individuell ermittelt werden? Es wäre ein Verfahren wünschenswert, das unabhängig vom eigentlichen Parameterschätzverfahren den Wert bestimmen kann.

In Übereinstimmung mit der Literatur und mit Abschnitt 5.1.1 verwenden wir als Modellierung der Injektion von exogenem CRH auf körpereigenes CRH die Gammaverteilung $p(t) = \gamma(t; \alpha, \beta, t_0)$ nach Gleichung (5.2).

Nehme man für das Modell an, Cortisol besitze kein Feedback auf ACTH, so wäre die Änderung der ACTH Konzentration $\frac{dy}{dt}$ zum Zeitpunkt t nur durch die Abbaurrate b_1 und durch den stimulatorischen Effekt von $b_8 p(t)$ bestimmt. Die Abbaurrate b_1 ist aus der Literatur bekannt (siehe Tabelle 7.2). Mit vorgegebenem $b_8 p(t)$ läßt sich $y(t)$ aus der Anfangswertaufgabe

$$\frac{dy}{dt} = -b_1 y(t) + b_8 p(t) \quad \text{mit } y(t_0) = \tilde{y}(t_0)$$

numerisch bestimmen. Sei $\tilde{y}(t)$ mit $t \in [t_0, t_n]$ eine geeignete Interpolation der ACTH Konzentrationen y_j zu den Zeitpunkten t_j für $j = 0, \dots, n$ auf dem Intervall $[t_0, t_n]$, also $\tilde{y}(t_j) = y_j$. Betrachtet man die Differenz zwischen den ACTH Konzentrationsverläufen des Probanden $\tilde{y}(t)$ und $y(t)$, so muß unter Berücksichtigung der Zeitverzögerung τ_1 für diese Differenz $\tilde{y}(t) - y(t)$ das Feedback von Cortisol $\tilde{z}(t - \tau_1)$ verantwortlich sein. Man kann also sagen, daß ein Faktor b_8 gesucht ist, so daß nach einer afflinearen Transformation die Differenz $\tilde{y}(t) - y(t; b_8)$ bestmöglich mit dem Cortisol

Konzentrationsverlauf des Probanden (ebenfalls mit geeigneter Interpolation der Daten) $\tilde{z}(t - \tau_1)$ übereinstimmt. Hierbei drückt $y(t; b_8)$ die Abhängigkeit der Funktion y von dem Parameter b_8 aus. Es ergibt sich die Optimierungsaufgabe

$$\min_{b_8} \frac{1}{n+1} \sqrt{\sum_{j=0}^n (a(\tilde{y}(t_j) - y(t_j; b_8)) + b - \tilde{z}(t_j - \tau_1))^2}.$$

Die Parameter a und b , welche die affinlineare Transformation beschreiben, ergeben sich aus der affinlinearen Transformation des Wertebereichs von $\tilde{y}(t_j) - y(t_j; b_8)$ auf den Wertebereich von $\tilde{z}(t)$ und gehen nicht in die Optimierung als Suchparameter mit ein. Die Parameter α und β können entweder ebenfalls individuell als Suchparameter geschätzt werden oder heuristisch aus der Literatur übernommen und als gegeben angesehen werden [siehe z. B. De Gaetano u. a., 2002]. Wir haben uns dafür entschieden, die Werte von b_8 , α und β zunächst individuell zu schätzen, aus diesen die Mittelwerte α und β zu berechnen und mit den gemittelten Werten erneut die Werte von b_8 individuell zu bestimmen ($\alpha \approx 0.05$ und $\beta \approx 1.7$). In Abbildung 7.1 ist das Ergebnis einer Optimierung vom Parameter b_8 zu sehen; verwendet wurden Daten (ID=5) aus Abschnitt 7.1.1.

In Abschnitt 7.4 liegen ACTH und Cortisol Konzentrationsverläufe von Probanden vor, denen über die gesamte Dauer des klinischen Versuchs Cortisol infundiert wurde ($\approx 13.89 \mu\text{g s}^{-1}$). Daher gilt in Gleichung (7.1) die Bedingung $b_8 p \equiv 0$ und $\tilde{p} \neq 0$. Die Infusion muß nicht wie zuvor die CRH Injektion individuell angepaßt werden, da exogenes Cortisol direkt auf die Cortisol Serumkonzentration wirkt. Modelliert wird die Infusion \tilde{p} durch die konstante Funktion aus Gleichung (5.1), die sich aus der klinischen Infusionsrate ergibt

$$\tilde{p}(t) = \begin{cases} 13.89, & \text{für } t_0 < t < t_n \\ 0, & \text{sonst.} \end{cases}$$

7.1.3. Gitter der Startwerte

Nachdem entschieden wurde, welche Parametersätze geschätzt werden sollen (z. B. b_2, b_4, b_6 und b_7), sind wir an den Parametersätzen interessiert, welche die Konzentrationsverläufe von ACTH und Cortisol der Testpersonen am besten wiedergeben z. B. $b^{\min} = (b_2^{\min}, b_4^{\min}, b_6^{\min}, b_7^{\min})$.

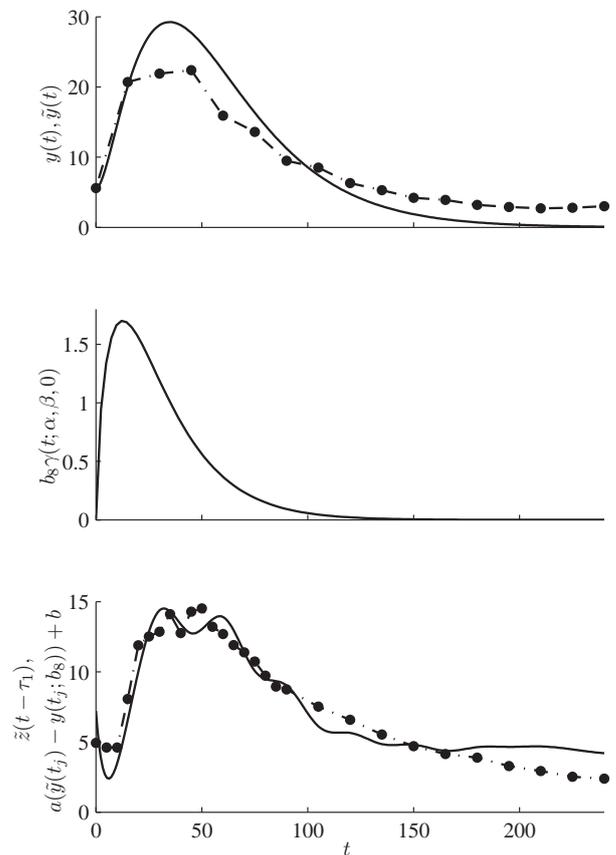


Abbildung 7.1.: Im CRH Test wird die Wirkung des exogenen CRHs individuell berechnet. Die oberste Graphik zeigt die ACTH Plasma Konzentration eines Probanden (ID=5) mit linearer Interpolation $\tilde{y}(t)$ (gestrichelte Kurve), sowie die durch das Modell Funktion y ohne Feedback (i. e. $b_2 = b_4 = 0$). Die mittlere Graphik zeigt die Funktion $b_8 p$. In der unteren Graphik sind einerseits die linear interpolierten Daten $\tilde{z}(t)$ (gestrichelte Kurve) und zum anderen die Funktion $a(\tilde{y}(t_j) - y(t_j; b_8)) + b$ zu sehen.

A priori ist weder die Existenz noch die Eindeutigkeit einer solchen Lösung gesichert. Wir möchten den Begriff der Existenz einer Lösung nicht streng mathematisch verstehen. Wir sagen: eine Lösung existiere, wenn der Fehler d – wir nennen d auch *Prädiktionsfehler* – eine vorgegebene Schranke $d < d_0$ unterschreite. Ist dieses nicht der Fall, so ist es ein Indiz dafür, daß das Modell schlecht gewählt ist. Weiter stellt dieses darüberhinaus sicher, daß ein lokales irrelevantes Minimum, das vom dem Optimierungsalgorithmus gefunden wird, nicht als Lösung anerkannt wird. Aus dem Grund, daß der Optimierungsalgorithmus in ein lokales Minimum laufen kann, und aus dem Grund, daß mehrdeutige Lösungen existieren können, führen wir das Parameterschätzverfahren mehrfach durch.

Wir wählten hierzu für jeden Parameter jeweils ein großzügiges Intervall, in dem wir die Lösung

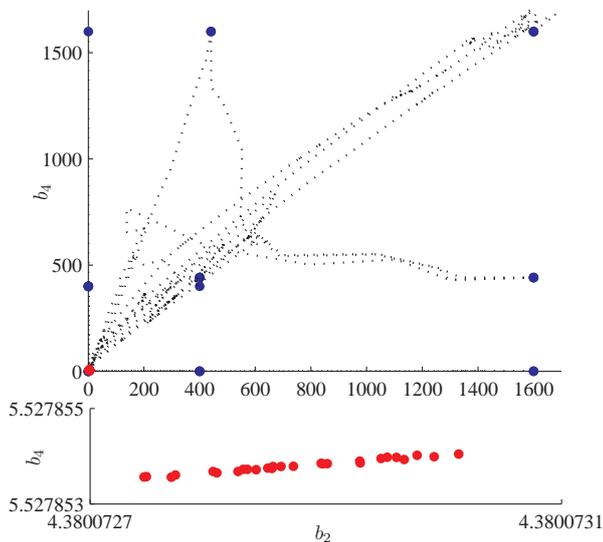


Abbildung 7.2.: Dargestellt sind Gitterpunkte (blau), Suchverläufe und deren optimale Suchparameter (rot); hier für die Parameterebene (b_2, b_4). Für das Parameterschätzverfahren wurden die Daten eines Probanden aus der Gruppe Kontrolle Männer (ID 3) verwendet (siehe Abschnitt 7.2). Die Suchparameter waren b_2, b_4, b_6 und b_7 auf einem $3 \times 3 \times 3 \times 3$ -Gitter. Hier ist die Projektion der Parameterebene $b_2 \times b_4$ dargestellt. Es wurden nur Gitterpunkte, Suchverläufe und optimale Parameter berücksichtigt, die einen Prädiktionsfehler $d < 0.06$ aufwiesen; dieses waren 27 der möglichen 81 Werte. Für b_2 beträgt der Standardfehler SEM $\approx 1.4639 \cdot 10^{-8}$, für b_4 beträgt der SEM $\approx 2.7787 \cdot 10^{-8}$. In der unteren Abbildung ist zu erkennen, daß die geschätzten Parameter eine starke (positive) lineare Korrelation (Korrelationskoeffizient ≈ 0.9892) aufweisen [vergleiche Graf Finck von Finkenstein u. a., 2002, Kapitel 32].

des Parameters vermuten. Die Wahl des Intervalls kann unter anderem durch experimentelle Untersuchungen hervorgehen (z. B. können Tierexperimente Hinweise auf die maximale Wirkung des hypophysären ACTHs auf Cortisol (Parameter b_6) geben). Wählen wir für jeden Parameter eine bestimmte Anzahl an Punkten auf dem entsprechenden Intervall, so entsteht ein Gitter von Punkten, die wir jeweils als Anfangsparameter für das Parameterschätzverfahren wählen. Wird für jeden Gitterpunkt das Parameterschätzverfahren durchgeführt und liegen alle optimalen Parametersätze, die eine vorgegebene Schranke d_0 nicht überschreiten, eng zusammen, so möchten wir annehmen, daß es sich bei dem Parameter mit dem besten Prädiktionsfehler um das globale Minimum handelt (siehe Abbildung 7.2).

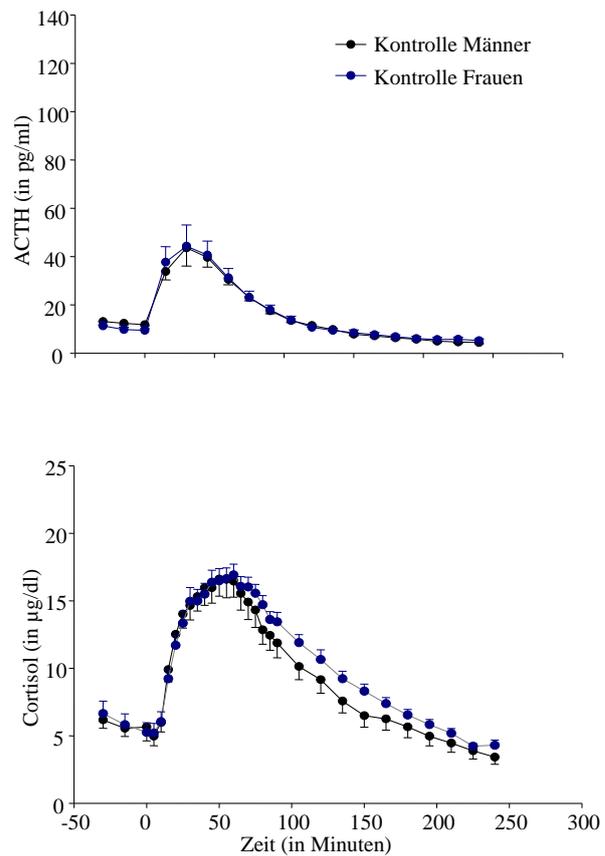


Abbildung 7.3.: ACTH und Cortisol Profile während eines Standard CRH Tests (vergleiche Abschnitt 7.1.1). CRH wurde zum Zeitpunkt $t = 0$ injiziert. Dargestellt sind die Mittelwerte inklusive Standardfehler von 10 gesunden männlichen und 10 gesunden weiblichen Probanden. Während die ACTH Profile nahezu identisch sind zeigt sich bei dem Cortisolabfall ein leicht erhöhtes Profil der Frauen.

7.2. CRH Standardtest: Kontrolle Männer vs. Kontrolle Frauen

Nach diesen Vorbereitungen kommen wir nun zur Durchführung des ersten Versuchs. Zur Analyse verwenden wir das von uns entwickelte mathematische Modell des HPA Systems aus Abschnitt 5.3.5.

Experimentelle Daten: Zunächst führten wir bei 10 jungen gesunden Männern und bei 10 jungen gesunden Frauen jeweils einen CRH-Stimulationstest durch (zu den Probanden siehe Tabelle 7.1). Wir haben CRH injiziert, um das HPA System auszulernen und um dann die Zeitverläufe von ACTH und Cortisol zu ermitteln. Abbildung 7.3 zeigt die klinisch beobachteten ACTH- und Cortisol-Profile.

Der ACTH-Kurvenverlauf reflektiert die Wirkungen von Cortisol und CRH auf das Gehirn und

	Bezeichner	Beschreibung	Wert	Dimension	Referenzen
Funktionen	$y(t)$	Plasma ACTH Konzentration	variabel	$mol\ l^{-1}$	
	$z(t)$	Serum Cortisol Konzentration	variabel	$mol\ l^{-1}$	
Individuell geschätzte Parameter	b_2	Maximale Wirkung des Cortisol gebundenen MR Gehirn/Hypophysen Rezeptors auf ACTH	a)	$mol\ l^{-1}\ s^{-1}$	
	b_4	Maximale Wirkung des Cortisol gebundenen MR Gehirn/Hypophysen Rezeptors auf ACTH	a)	$mol\ l^{-1}\ s^{-1}$	
	b_6	Maximale Wirkung des hypophysären ACTH auf Cortisol	a)	$mol\ l^{-1}\ s^{-1}$	
	b_7	Maximale Wirkung des Cortisol gebundenen adrenalen GR Rezeptors auf Cortisol	a)	$mol\ l^{-1}\ s^{-1}$	
	b_8	Maximale Wirkung des exogenen CRH auf ACTH	a)	$mol\ l^{-1}\ s^{-1}$	
Konstanten	b_1	Abbaurrate des Plasma ACTHs	$\frac{\log(2)}{60 \cdot 20}$	s^{-1}	[Veldhuis u. a., 2001]
	b_5	Abbaurrate des Serum Cortisols	$\frac{\log(2)}{60 \cdot 102}$	s^{-1}	[Derendorf u. a., 1991]
	τ_1	Zeitverzögerung im Feedback Pfad	120	s	[Dallman u. a., 2003]
	τ_2	Zeitverzögerung im Forward Pfad	72	s	[Dallman u. a., 2003]
	K_1	Cortisol-Konzentration, die einen halbmaximalen MR Effekt auf ACTH bewirkt	$0.5^{b)}$	$mol\ l^{-1}$	[Reul und de Kloet, 1985]
	K_1	Cortisol-Konzentration, die einen halbmaximalen GR Effekt auf ACTH bewirkt	$5.0^{b)}$	$mol\ l^{-1}$	[Reul und de Kloet, 1985]
	b_3	Verhältnis zwischen absolutem und freiem Serum Cortisol	28	(keine)	[De Kloet u. a., 1998]
Störgrößen	$p(t)$	Externer Zufluß auf Plasma ACTH	variabel ^{c)}	(keine)	
	$\tilde{p}(t)$	Externer Zufluß auf Serum Cortisol	variabel ^{d)}	$mol\ l^{-1}\ s^{-1}$	

Tabelle 7.2.: Dargestellt sind die verwendeten Konstanten, Parameter und Funktionen für das Parameterschätzverfahren. Angeführt sind weiterhin die Dimensionen der Bezeichner und der entsprechende Literaturverweis für die Werte der Konstanten.

a) Wird für jeden Probanden individuell durch das Parameterschätzverfahren identifiziert

b) Als konstant angenommen, nur im Datensatz Canrenoate Männer vs. Placebo Männer variabel und individuell durch das Parameterschätzverfahren identifiziert (siehe K_1 und K_2 in Tabelle 7.3).

c) Störfunktion p nur in den Datensätzen Kontrolle Männer vs. Kontrolle Frauen und Kontrolle Männer vs. Adipositas Männer vorhanden (siehe Abschnitt 7.1.2), anderenfalls $p \equiv 0$.

d) Störfunktion \tilde{p} nur im Datensatz Addison vs. Cushing vorhanden (siehe Abschnitt 7.4), anderenfalls $\tilde{p} \equiv 0$.

die Hypophyse. Das Cortisol-Profil reflektiert die Wirkung von ACTH und Cortisol auf die Nebennierenrinden. Die ACTH-Profile sind bei Männern und Frauen sehr ähnlich, Frauen haben jedoch diskret höhere Cortisol-Konzentrationen in der abklingenden Phase nach CRH-Injektion. Die Tatsache, daß höhere Cortisol-Konzentrationen zu ähnlichen ACTH-Verläufen führen, deutet schon auf ein unterschiedliches MR-GR-Feedback im Gehirn hin.

Parameterschätzung: Mit Hilfe des Parameterschätzverfahrens ermittelten wir die 5 Parameterwerte, die - in die Differentialgleichungen eingesetzt - zur besten Übereinstimmung zwischen Modell und experimentellen Daten führten. Die fünf Parameter wurden für jedes einzelne Individuum bestimmt. Tabelle 7.3 zeigt, wie sich die fünf optimierten Parameter b_2, b_4, b_6, b_7 und b_8 in der

Gruppe der Frauen und Männer darstellen. Hierbei wurde in einem ersten Schritt der Parameter b_8 wie in Abschnitt 7.1.2 bestimmt. Danach folgte die Bestimmung der 4 weiteren Parameter mit Hilfe des Parameterschätzverfahrens. Hierbei wurde das Verfahren mit verschiedenen Startparametern wiederholt. Als Startwerte dienten die Punkte eines $5 \times 5 \times 5$ -Gitters. Die zu den geschätzten Parametern entstandenen Konzentrationsverläufe von ACTH und Cortisol für Männer und Frauen sind in Abbildung 7.4 dargestellt.

Analyse: Der Vergleich zwischen experimentellen Daten und theoretischer Prädiktion zeigt hohe Übereinstimmung (siehe Prädiktionsfehler d in Tabelle 7.3). Zwischen männlichen und weiblichen Probanden bestehen Unterschiede in den geschätzten zentralen Feedback-Parametern b_2 und b_4 , während die adrenalen Feedback-Parameter

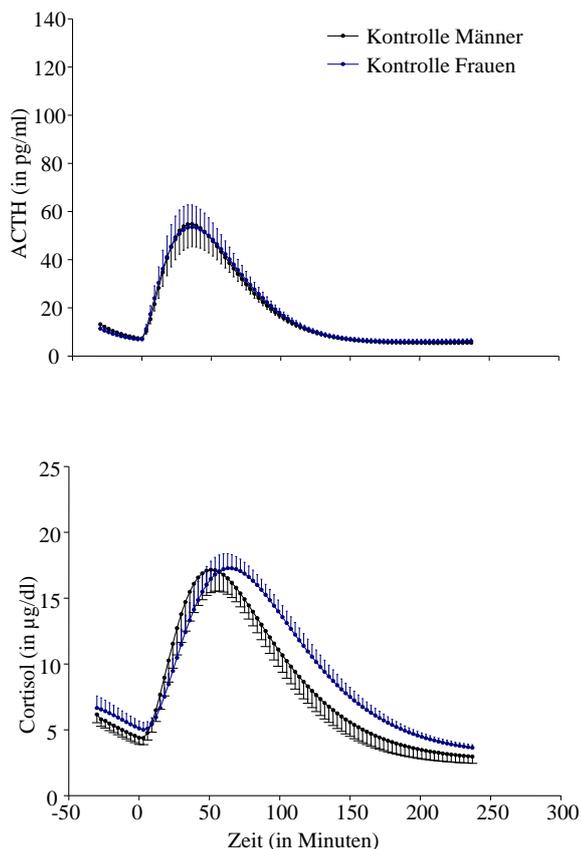


Abbildung 7.4.: Die aus dem Modell (7.1) durch Parameterschätzen individuell ermittelten ACTH und Cortisol Modellkurven. Verwendet wurden die Daten aus Abbildung 7.3. Dargestellt sind die Mittelwerte inklusive Standardfehler. Die Daten werden durch das Modell hinreichend gut reproduziert (siehe Tabelle 7.3). Wie in den Daten aus Abbildung 7.3 ist ebenfalls ein leicht erhöhtes Profil der Frauen im Cortisolabfall zu erkennen.

b_6 zwischen Männern und Frauen nahezu gleich sind. Männer haben eine größere zentrale GR-Wirkung und eine geringere zentrale MR-Wirkung als Frauen. Es bestehen aber auch gewisse Unterschiede zwischen peripheren Parametern. Die Cortisol-Konzentrationen sind bei den Frauen leicht erhöht, obwohl die ACTH-Verläufe ähnlich sind. Entsprechend zeigt unsere Analyse, daß der Parameter b_6 bei Frauen an der Nebenniere etwas größer ist (siehe Tabelle 7.3).

Wir analysieren mit Hilfe der individuell geschätzten Parameter die Dosis-Wirkungs-Funktionen im Gehirncorticosteroid-Feedback. Für jedes einzelne Individuum läßt sich die Funktion bestimmen, die angibt, wie groß das MR-GR-Feedback bei unterschiedlichen Cortisol-Konzentrationen ist (siehe Abbildung 7.5).

Bei geringen Serum Cortisol von $2 \mu\text{g/dl}$ (typi-

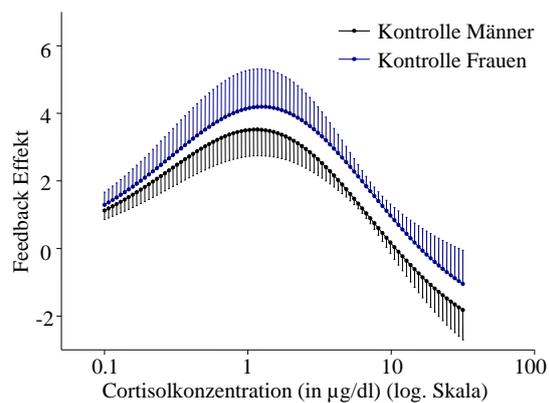


Abbildung 7.5.: Mit Hilfe der geschätzten Parameter ist das zentrale Feedback via MR und GR Rezeptoren individuell aus den Daten rekonstruiert worden (siehe Abbildung 7.3). Dargestellt sind die Mittelwerte inklusive Standardfehler.

scher Wert beim Zubettgehen) zeigt sich die maximale MR-vermittelte positive Feedbackwirkung, bei $10 \mu\text{g/dl}$ (typischer Wert morgens) heben sich die entgegengesetzten MR- und GR-Effekte gegenseitig auf, und bei $25 \mu\text{g/dl}$ (typischer Wert bei einem streßvollen Ereignis) dominiert die negative Feedback-Wirkung von GR. Der Vergleich zwischen Männern und Frauen zeigt, daß Männer bei hohen Cortisol-Konzentrationen eine stärker inhibitorische GR-Wirkung entfalten. Diese theoretisch ermittelte Feedbackwirkung spiegelt sich genau in der klinischen Beobachtung wieder, daß das niedrigere Cortisol bei den Männern eine stärkere Hemmung ausübt als bei den Frauen und damit die Zeitverläufe von ACTH bei den beiden Geschlechtern gleich sind.

7.3. MR Dysfunktion: Placebo vs. Canrenoate

Wir untersuchten weiter eine pharmakologische Blockade des MR Rezeptors und wollen prüfen, ob unser Modell solche klinischen Daten ebenfalls wiedergeben kann. Speziell interessiert uns, auf welche Weise sich die Blockade des MR Rezeptors auf das Corticosteroid-Feedback auswirkt.

Experimentelle Daten: Um diese Frage zu klären, analysierten wir einen Datensatz, bei dem wir den MR-Antagonist Canrenoate verwendet haben [Wellhoener u. a., 2004]. In dieser Arbeit wurden 12 gesunden jungen Männern in einem doppel-blinden Design entweder intravenös Canrenoate oder in einer anderen Sitzung intravenös

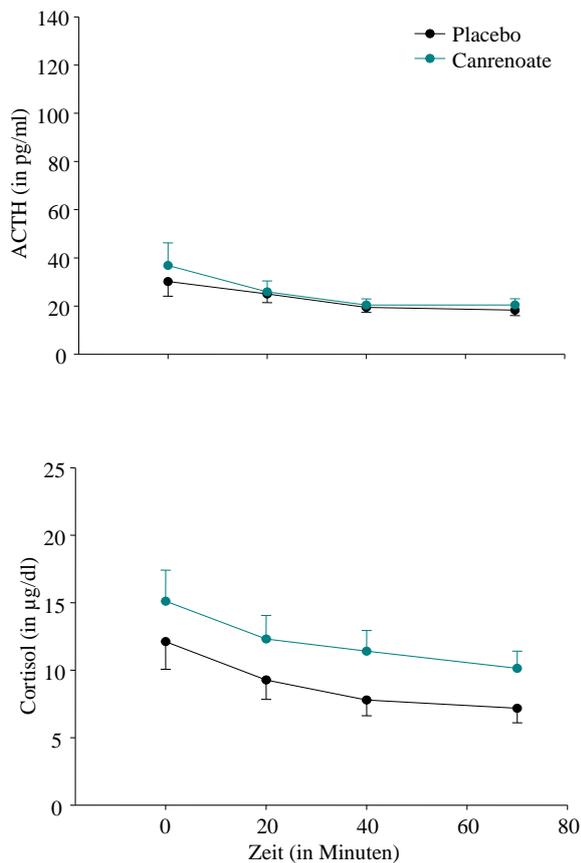


Abbildung 7.6.: ACTH und Cortisol Profile während eines klinischen Versuchs. Den Probanden wurde einmal ein Placebo und ein anderes mal Canrenoate verabreicht. Dargestellt sind die Mittelwerte inklusive Standardfehler von 12 gesunden jungen Männern. Während die ACTH Profile nahezu identisch sind, zeigt sich eine deutliche Erhöhung der Cortisol-Konzentrationen unter Canrenoate.

Placebo gegeben. Die experimentellen Beobachtungen von ACTH und Cortisol sind in Abbildung 7.6 dargestellt.

Die ACTH-Profile sind in der Canrenoate-Sitzung ähnlich denen in der Placebo-Sitzung, unter Canrenoate zeigen sich jedoch höhere Cortisol-Konzentrationen. Die Tatsache, daß höhere Cortisol-Konzentrationen zu ähnlichen ACTH-Verläufen führen, deutet wieder auf ein unterschiedliches MR-GR-Feedback im Gehirn hin.

Parameterschätzung: Canrenoate konkurriert als kompetitiver Antagonist mit Cortisol um die Bindung am MR Rezeptor. Eine kompetitive Blockade führt bekanntermaßen dazu, daß die Cortisol Dosis-Wirkungs-Beziehung am MR Rezeptor nach rechts verschoben wird (siehe Kapitel 4.3). Deshalb betrachten wir hier den Parameter K_1 nicht als gegebene Konstante (wie wir es bei der Analyse der Da-

ten von Männern und Frauen getan haben), sondern als einen Parameter, und schätzen diesen individuell. Kompetitive Antagonisten lassen bekanntermaßen die maximale Wirkung eines Rezeptors (z. B. der Parameter b_2) unbeeinträchtigt. Die meisten Parameter wie b_2, b_4, b_6 und b_8 waren aus der Analyse an gesunden Männern im Prinzip bekannt. Deshalb fokussieren wir bei dieser Analyse insbesondere auf die Veränderungen der Affinitäten der zentralen MR und GR Rezeptoren K_1 und K_2 , sowie auch der adrenalen Wirkung b_7 der GR Rezeptoren. In der Placebo-Sitzung setzten wir die Parameter K_1 und K_2 für MR und GR Rezeptoren gleich 0.5 n mol l^{-1} und 5.0 n mol l^{-1} ein, wie sie aus der Literatur bekannt sind (siehe Tabelle 7.2). In der Canrenoate-Sitzung haben wir mit dem Parameterschätzverfahren beide Werte K_1 und K_2 bestimmt.

Analyse: Die Schätzung zeigt, daß Canrenoate den Parameter K_1 etwa um das 7-fache erhöht (Signifikanz $p < 0.005$). Eine Erhöhung des Parameters K_1 entspricht einem kompetitiven Antagonismus am MR Rezeptor. Wir fanden ebenfalls eine signifikante Erhöhung vom Parameter K_2 ; es ist ebenfalls bekannt, daß Canrenoate kein selektiver MR-Antagonist ist, sondern auch unspezifisch kompetitiv den GR blockiert. Canrenoate blockiert in dieser Analyse den GR schwächer als den MR Rezeptor. Die vorhergesagten Zeitverläufe von ACTH und Cortisol sind in Abbildung 7.7 zu sehen. Der kleine Prädiktionsfehler ($d < 0.05$) reflektiert eine hohe Übereinstimmung zwischen experimenteller Beobachtung und theoretischer Prädiktion.

Die Dosis-Wirkungs-Funktion im Gehirncorticosteroid-Feedback ist in Abbildung 7.8 dargestellt. Hier zeigt sich graphisch, daß die pharmakologische Blockade die Dosis-Wirkungs-Funktion im Gehirncorticosteroid-Feedback nach rechts verschiebt. Unter Canrenoate ist die gleiche Feedbackwirkung erst bei höherem Serum Cortisol als unter der Placebobedingung erreicht. Diese theoretisch ermittelte Feedbackwirkung spiegelt genau die klinische Beobachtung wieder, daß trotz höherer Cortisol-Konzentrationen unter Canrenoate die ACTH-Verläufe nahezu identisch denen unter Placebobedingungen sind. Das bedeutet, daß Serum Cortisol unter pharmakologischer MR Blockade höher sein muß, um den gleichen zentralen Feedbackeffekt zu erreichen.

Warum ist Cortisol unter Canrenoate höher, obwohl die ACTH-Verläufe ähnlich sind? Unsere Parame-

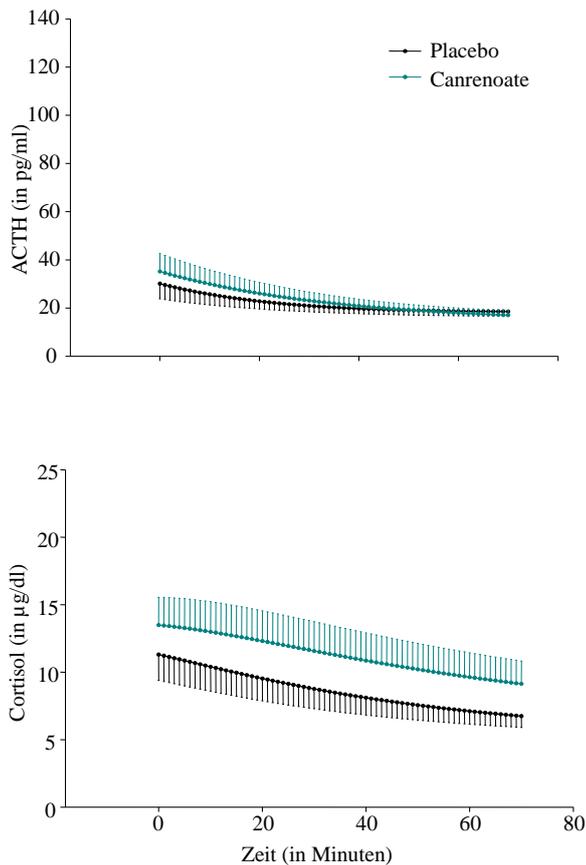


Abbildung 7.7.: Zu sehen ist die aus dem Modell (7.1) durch Parameterschätzen individuell ermittelten ACTH und Cortisol Modellkurven. Verwendet wurden die Daten aus Abbildung 7.6. Dargestellt sind die Mittelwerte inklusive Standardfehler. Die Daten werden durch das Modell hinreichend gut reproduziert (siehe Tabelle 7.3). Wie in den Daten aus Abbildung 7.6 ist ebenfalls eine deutliche Erhöhung des Cortisol-Konzentrationsverlaufs unter Canrenoate zu beobachten.

terschätzung zeigt, daß Canrenoate das periphere Feedback durch b_7 auf dem Level der Nebennieren abschwächt (siehe Tabelle 7.3). Wenn Cortisol seine eigene Freisetzung in den Nebennieren weniger stark hemmen kann, läßt sich die beobachtete Hypercortisolämie unter MR-Blockade bei gleichem ACTH verstehen.

Zusätzlich untersuchten wir theoretisch die pharmakologische MR-Blockade und fanden die speziellen Balanceregeln gültig (siehe Seite 83). Genetische Inaktivierung des zentralen MR Rezeptor, ist ein Ansatz, diese Regeln zu prüfen; mutierte Mäuse (genetische „MR-Knockout“-Mäuse) zeigen niedrigeres Serum Corticosterone als Kontrollmäuse (des gleichen Wurfs) [Berger u. a., 2006]. Wir benutzten die publizierten Daten aus dieser Studie im Parameterschätzverfahren und fanden eine 20%ige (wenn auch nicht komplette) Reduktion des

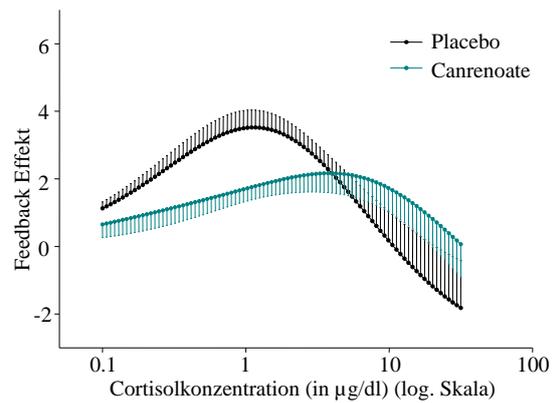


Abbildung 7.8.: Mit Hilfe der geschätzten Parameter ist das zentrale Feedback via MR und GR Rezeptoren individuell aus den Daten aus Abbildung 7.6 rekonstruiert worden. Dargestellt sind die Mittelwerte inklusive Standardfehler. Unter Canrenoate ist deutlich eine Verschiebung und ein Abflachen des Feedbacks zu erkennen.

Parameters b_2 . Wir verzichten hier auf die Präsentation der Daten. Es ist möglich, daß bei diesen Hirn-spezifischen MR-Knockout-Mäusen ein verwandtes Mitglied der Nuklear Rezeptor Superfamilie den Funktionsverlust partiell kompensiert. Die HPA-Balanceregeln gelten auch für diesen Datensatz, bei dem der MR im Gehirn genetisch inaktiviert wurde.

7.4. Offenes HPA System: Addison vs. Cushing

In dieser Studie wollten wir überprüfen, ob das von uns vorgeschlagene Modell ebenfalls pathologische Daten rekonstruieren kann, die aus keinem geschlossenen HPA System hervorgegangen sind. Ebenso interessieren wir uns für die Interpretation der etwaigen Unterschiede in dem Gehirncorticosteroid-Feedback, die durch die geschätzten Parameter rekonstruiert werden können.

Experimentelle Daten: Um diese Frage zu klären, greifen wir auf einen Datensatz zurück, der bereits an Patienten mit primärer Nebenniereninsuffizienz, i. e. Morbus Addison erhoben worden war [Fehm u. a., 1977]. Bei diesen Patienten läßt sich das Gehirncorticosteroid-Feedback auf besonders einfache Weise studieren: wenn die Nebennieren fehlen, bedeutet dies formal, daß das geschlossene Feedback Systems „aufgeschnitten“ ist. Es konnten mit Hilfe einer exogenen Cortisol-Infusion das Serum Cortisol bei Addison Patienten systematisch

	b_2 in $\text{mol l}^{-1} \text{s}^{-1}$	b_4 in $\text{mol l}^{-1} \text{s}^{-1}$	b_6 in $\text{mol l}^{-1} \text{s}^{-1}$	b_7 in $\text{mol l}^{-1} \text{s}^{-1}$	b_8 in $\text{mol l}^{-1} \text{s}^{-1}$	K_1 in mol l^{-1}	K_2 in mol l^{-1}	d
Kontrolle Frauen	8.5 ± 0.3	10.2 ± 0.5	4798.3 ± 239.5	0.063 ± 0.004	0.010 ± 0.001	(g)	(h)	0.046
Kontrolle Männer	$7.7 \pm 0.3^{\text{a}}$	$11.6 \pm 0.5^{\text{a}}$	4265.9 ± 244.3	0.072 ± 0.004	0.008 ± 0.001	(g)	(h)	0.048
Adipositas Männer	$8.3 \pm 0.3^{\text{b}}$	$9.0 \pm 0.4^{\text{b}}$	6144.6 ± 304.7	0.093 ± 0.005	(e)	(g)	(h)	0.049
Placebo Männer	(e)	(e)	(e)	0.047 ± 0.010	(e)	(g)	(h)	0.023
Canrenoate Männer	(e)	(e)	(e)	0.035 ± 0.010	(e)	$3.4 \pm 0.8^{\text{c}}$	(h)	0.040
Addison	1.1 ± 0.8	11.1 ± 3.9	(f)	(f)	(e)	(g)	(h)	0.106
Cushing	$84.6 \pm 22.7^{\text{d}}$	$92.8 \pm 23.4^{\text{d}}$	(f)	(f)	(e)	(g)	(h)	0.170

Tabelle 7.3.: Gezeigt sind die mit dem Parameterschätzverfahren aus Kapitel 6 berechneten Parameter. Es wurde das Modell aus Abschnitt 5.3.5 verwendet. Startwerte für das Parameterschätzverfahren waren die Gitterpunkte eines $5 \times 5 \times 5 \times 5$ -Gitters. Als Resultat wurde der Datenpunkt mit minimalen d gewählt.

- a) Signifikanz $p < 0.05$, Kontrolle Männer vs. Kontrolle Frauen; ANOVA mit 2 Gruppen (Kontrolle und Adipositas) und weiteren Kovariaten
b) Signifikanz $p < 0.01$, Kontrolle Männer vs. Adipositas Männer; ANOVA mit 2 Gruppen (Kontrolle und Adipositas) und weiteren Kovariaten
c) Signifikanz $p < 0.005$, Canrenoate vs. g^1 bzw. h^1 ; einseitiger T-Test
d) Signifikanz $p < 0.005$, Cushing vs. Addison; unabhängiger T-Test
e) Angepaßt aus den Parameter der Gruppe Kontrolle Männer
f) Parameter sind identisch 0 im offenen HPA System bei Fehlen der Nebenniere
g) $K_1 = 0.5 \text{ n mol l}^{-1}$ als konstant angenommen, siehe Tabelle 7.3
h) $K_2 = 5.0 \text{ n mol l}^{-1}$ als konstant angenommen, siehe Tabelle 7.3

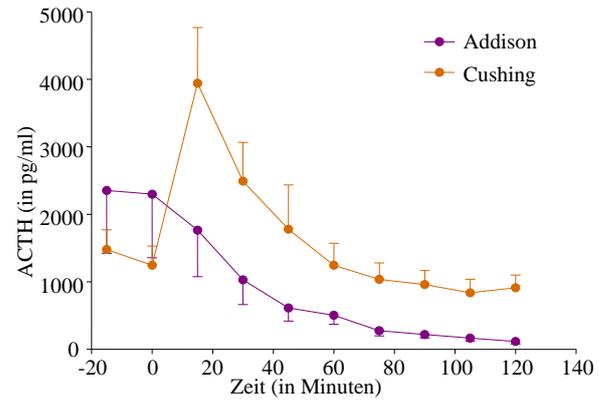


Abbildung 7.9.: ACTH Profile während einer Cortisolinfusion mit Beginn zum Zeitpunkt $t = 0$. Dargestellt sind die Mittelwerte inklusive Standardfehler von 7 Morbus Addison und 7 Morbus Cushing Patienten. Während die ACTH Profile der Addison Patienten kontinuierlich abfallen, wird das ACTH der Morbus Cushing Patienten zu Beginn der Cortisolinfusion stimuliert. Es zeigt sich ebenso ein unterschiedliches „basales“ Niveau der beiden Patientengruppen.

verändert werden. Damit können wir im offenen System bestimmen, wie Cortisol auf ACTH wirkt.

In dieser Studie wurden 7 Patienten mit Morbus Addison und 7 Patienten mit zentralem Morbus Cushing untersucht, wobei letzteren in therapeutischer Absicht die Nebennieren operativ entfernt worden waren. Alle 14 Patienten hatten eine regelmäßige Substitutionstherapie mit Gluco- und Mineralocorticoiden. Nach einer mindestens eintägigen Substitutionspause waren praktisch keine endogenen oder exogenen Corticoide im Blut dieser Patienten mehr vorhanden. Es wurde Hydrocortison in hoher Dosierung infundiert, so daß langsam steigendes Serum Cortisol bis zu einem Sättigungsplateau nach 45 Minuten zu beobachten ist. Diese experimentelle Bedingung erlaubt es nun, das Gehirncorticosteroid Feedback mit Hilfe der ACTH-Sekretion zu untersuchen und das über nahezu dem gesamten Cortisol-Bereich von niedrigsten bis zu hohen Werten, welche im Streßbereich liegen. Abbildung 7.9 zeigt die klinische Beobachtung bei Morbus Addison und Cushing.

Bei Morbus Addison können wir bei steigendem Serum Cortisol einen Abfall des Plasma ACTH beobachten, die auf eine vornehmlich negative Feedbackwirkung von Cortisol hindeutet. Jedoch bei Patienten mit Morbus Cushing sehen wir bei steigendem Serum Cortisol einen Anstieg von Plasma

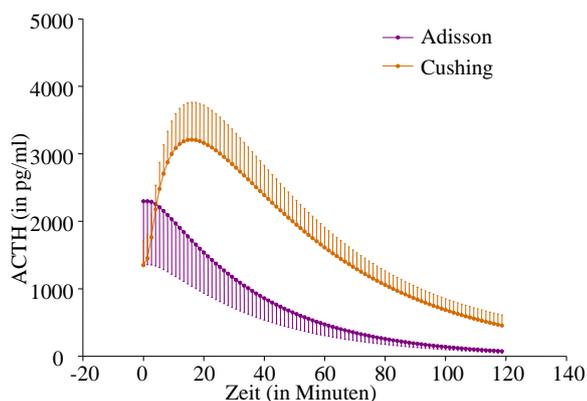


Abbildung 7.10.: Hier sind die aus dem Modell (7.1) durch Parameterschätzen individuell ermittelten ACTH Modellkurven. Verwendet wurden die Daten aus Abbildung 7.9. Dargestellt sind die Mittelwerte inklusive Standardfehler. Die Daten werden durch das Modell hinreichend gut reproduziert (siehe Tabelle 7.3). Wie in den Daten aus Abbildung 7.9 ist ebenfalls ein Ansteigen der ACTH Konzentration bei Cushing Patienten zu beobachten.

ACTH, aber einen deutlichen Abfall des ACTH bei hohem Serum Cortisol. Dieses Experiment ist in der Folgezeit zweimal repliziert worden [Fehm u. a., 1979a;b]. Auch andere Forscher haben mit pharmakologischen Methoden ein offenes HPA System erzeugt und ebenfalls festgestellt, daß niedriges Cortisol ebenfalls ACTH stimuliert.

Parameterschätzung: Im offenen Feedback System (ohne die Nebennieren) bleiben nur die zentralen Feedback-Parameter der MR und GR Rezeptoren b_2 und b_4 zu schätzen. Bei Morbus Addison ist der zentrale MR-Effekt sehr klein verglichen mit einem exzessiven MR-Effekt bei Patienten mit Morbus Cushing (Signifikanz $p < 0.005$). Auch in der zentralen GR-Wirkung zeigen sich Unterschiede: während bei Morbus Addison der Parameter b_4 deutlich größer ist als b_2 , zeigen Patienten mit Morbus Cushing keine derartige Überwiegen der GR Wirkung (siehe Tabelle 7.3).

Analyse: Abbildung 7.10 zeigt die Zeitkurvenverläufe für ACTH; hier ist die Übereinstimmung zwischen experimentellen Daten und theoretischer Prädiktion befriedigend.

Lange Zeit haben Forscher vermutet, daß der MR Rezeptor tonische Inhibition bei niedrigen Cortisol-Konzentrationen ausübt. Deshalb testeten wir zum Vergleich auch ein alternatives System von Differentialgleichungen, welche negative

Feedbackwirkungen von beiden Rezeptoren MR und GR Rezeptoren beschreibt (siehe Abschnitt 5.3.1). Auch mit diesem alternativen System von Differentialgleichungen führten wir ebenfalls ein Parameterschätzverfahren durch und rekonstruierten die Kurvenverläufe für ACTH (Daten nicht dargestellt). Bei diesem alternativen System von Differentialgleichungen ist der Prädiktionsfehler nur zum Zeitpunkt der ACTH-Spitze inakzeptabel hoch ($d = 0.68$); die experimentellen Daten und die theoretischen Prädiktionen zu den verschiedenen Zeitpunkten sind nicht korreliert (Signifikanz $p > 0.800$). Somit kann ein System von Differentialgleichungen mit rein negativer Feedback-Wirkung diesen experimentellen Datensatz bei Morbus Cushing nicht erklären. Hingegen kann ein System von Differentialgleichungen, das auf den Balanceregeln basiert, die experimentelle Beobachtung bei Morbus Cushing hinreichend erklären (Signifikanz $p < 0.005$). Die Balanceregeln haben bei den hier untersuchten Datensätzen zum HPA System einen größeren Geltungsbereich als ein Konzept, das eine MR tonische Inhibition annimmt.

Bei Morbus Addison und Morbus Cushing sind die Dosis-Wirkungs-Funktionen im Gehirncorticosteroid-Feedback (siehe Abbildung 7.11) sehr unterschiedlich. Bei Morbus Addison ist über den gesamten Serum Cortisol-Bereich eine Feedback-Inhibition zu erkennen; ein positives Feedback existiert nur bei geringsten Cortisol-Konzentrationen. Bei Morbus Cushing zeigt sich hingegen über den gesamten Cortisol-Bereich ausschließlich ein starkes und positives zentrales Feedback. Während das ACTH von diesem positiven Feedback massiv stimuliert wird, steht dem andererseits nur ein geringer negativer Einfluß gegenüber, welcher allein auf den Abbau von ACTH – und nicht einer zentralen GR-vermittelten Hemmung – beruht. Die Balanceregeln erklären somit hinreichend, warum der Sollwert des HPA Systems bei Morbus Cushing erhöht ist. Insgesamt finden wir bei Morbus Addison eine Unterfunktion und beim Morbus Cushing eine Überfunktion des zentralen MR Rezeptors.

7.5. CRH Standardtest: Kontrolle Männer vs. Adipositas Männer

Abschließend möchten wir unser Modell wiederum an Hand eines CRH Standardtests überprüfen. Zur Validierung des Modells wurden hierzu einerseits adipöse Männer und gesunde Männer miteinander

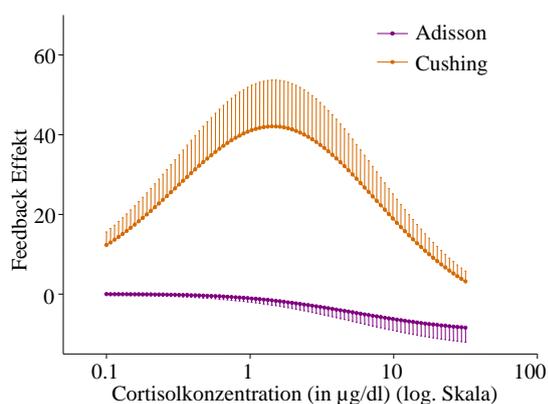


Abbildung 7.11.: Mit Hilfe der geschätzten Parameter ist das zentrale Feedback via MR und GR Rezeptoren individuell aus den Daten aus Abbildung 7.9 rekonstruiert worden. Dargestellt sind die Mittelwerte inklusive Standardfehler. Während die Addison Patienten kaum ein positives Feedbackverhalten aufweisen, zeigt sich unter den Cushing Patienten ein rein positiver Feedbackmechanismus.

verglichen. Es stellt sich die Frage, ob das mathematische Modell ein verändertes Gehirncorticosteroid-Feedback aufzeigen kann.

Experimentelle Daten: Wir untersuchten hierzu 7 adipöse Männer wieder mit Hilfe des CRH-Tests. Abbildung 7.12 zeigt die zeitlichen Konzentrationsverläufe von ACTH und Cortisol bei adipösen und 10 gesunden Männern. Für die Charakteristika der Probanden siehe Tabelle 7.1. Die CRH-Belastung verursacht bei den adipösen Männern eine deutlich überschießende ACTH-Antwort und einen höheren Anstieg im Serum Cortisol.

Parameterschätzung: Die adipösen Männer haben eine höhere MR-Effektivität (Signifikanz $p < 0.01$) und eine geringere GR-Effektivität (Signifikanz $p < 0.01$) im Vergleich zu den normalen Kontrollen. Die überschießende ACTH-Reaktion läßt sich durch eine geschwächte GR-Feedback-Hemmung erklären. ACTH und Cortisol sanken nur deshalb nach der Belastung ab, weil sie mit dem Abbau kontinuierlich aus der Zirkulation eliminiert wurden. Die peripheren adrenalen Parameter waren bei übergewichtigen und Kontrollpersonen gleich groß.

Analyse: Die theoretische Prädiktion (siehe Abbildung 7.13) zeigt eine hohe Übereinstimmung mit der klinischen Beobachtung (vergleiche Abbildung 7.12); der Prädiktionsfehler beträgt $d = 0,049$. Analysiert man die Dosis-Wirkungs-Funktion, so

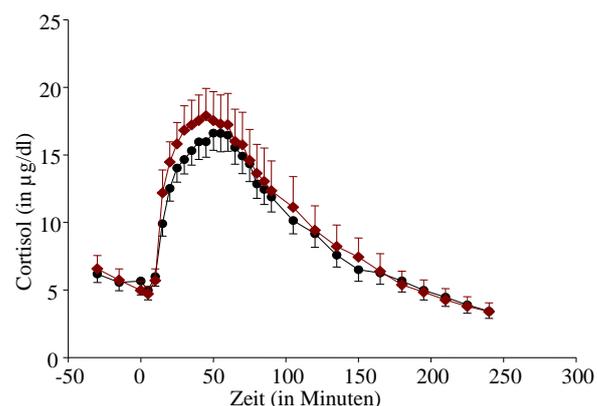
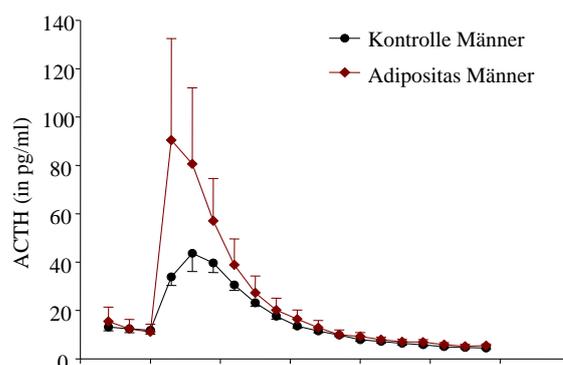


Abbildung 7.12.: Dargestellt sind die ACTH und Cortisol Profile während eines Standard CRH Tests (vergleiche Abschnitt 7.1.1). CRH wurde zum Zeitpunkt $t = 0$ injiziert. Dargestellt sind die Mittelwerte inklusive Standardfehler von 10 gesunden männlichen und 7 übergewichtigen männlichen Probanden. Während hier die Cortisol Profile stark korrelieren und nur bei den hohen Cortisol-Konzentrationen Abweichungen zu sehen sind, weisen die ACTH Profile eine starke Abweichung bei hohen Konzentrationen auf. Die basalen ACTH Werten unterscheiden sich hingegen kaum.

haben übergewichtige Männer vor allem im hohen Cortisol-Bereich, der bei streßvollen Ereignissen erreicht wird, praktisch keine zentrale Feedback-Inhibition. Das erklärt das Überschießen der HPA Reaktion nach CRH-Injektion. Zusammenfassend finden wir bei übergewichtigen Männern einen deutlichen Funktionsverlust der zentralen GR Rezeptoren.

In welcher Beziehung steht das HPA System mit der Energiehomöostase im Organismus? Unsere Analyse zeigt, daß bei übergewichtigen Männern die Funktion des GR Rezeptors abgeschwächt ist und daß das HPA System damit weniger gut gebremst oder zurückgefahren werden kann. Die beiden Streßsysteme, das heißt das sympathische Nervensystem und das HPA System, steigern die Ener-

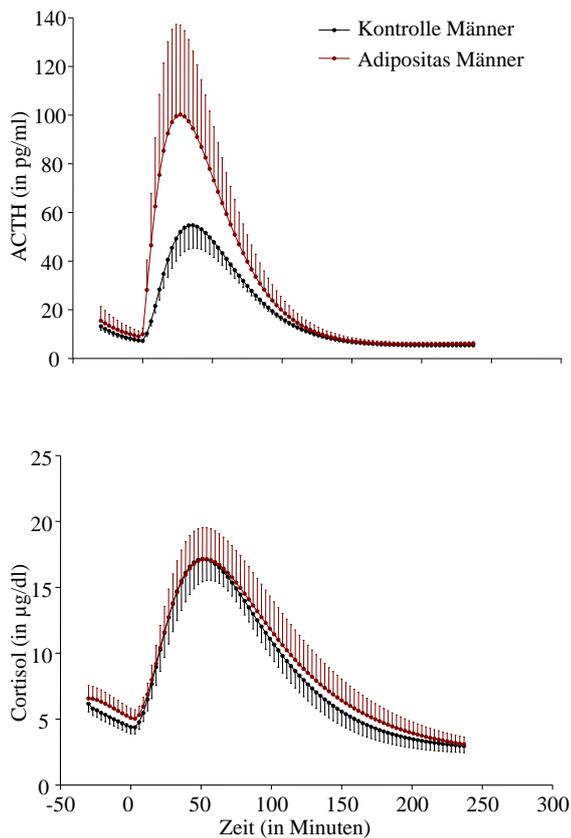


Abbildung 7.13.: Die aus dem Modell (7.1) durch Parameterschätzen individuell ermittelten ACTH und Cortisol Modellkurven sind hier dargestellt. Verwendet wurden die Daten aus Abbildung 7.3. Dargestellt sind die Mittelwerte inklusive Standardfehler. Die Daten werden durch das Modell hinreichend gut reproduziert (siehe Tabelle 7.3). Wie in den Daten aus Abbildung 7.3 ist ebenfalls der Unterschied in den ACTH Profilen der beiden Probandengruppen zu beobachten.

gieversorgung des Gehirns. Neueste Befunde zeigen, daß bei adrenaletomierten Tieren (Tiere mit entfernter Nebenniere) das HPA System hochgradig überstimuliert ist und daß eine exogene Zufuhr von Sucrose die Überfunktion im HPA System wieder vollständig zurückfahren kann. Es gibt heute verschiedene Denkansätze, in denen „Comfort food“ Verhaltensstrategien die Ingestion von Glukose ausnützen, um unter chronischen Belastung das Streßsystem wieder zurückzufahren [Dallman u. a., 2003]. Bei Menschen mit abgeschwächter Bremsfunktion im Streßsystem (wie wir sie hier untersucht haben), kann ein derartiges Eßverhalten ein gelernter Ausweg sein, der dann zu Übergewicht führt.

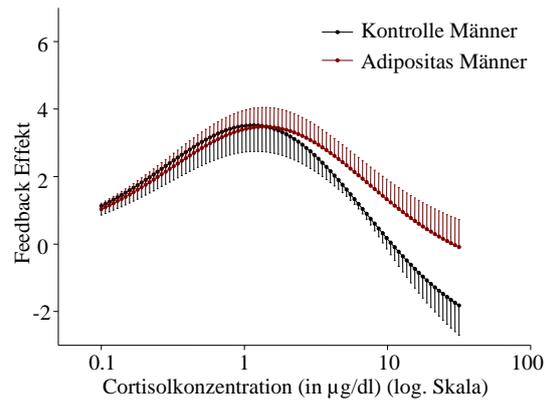


Abbildung 7.14.: Mit Hilfe der geschätzten Parameter ist das zentrale Feedback via MR und GR Rezeptoren individuell aus den Daten rekonstruiert worden (siehe Abbildung 7.12). Dargestellt sind die Mittelwerte inklusive Standardfehler. Gegenüber der Gruppe der gesunden Männer ist in der Gruppe der adipösen Männer deutlich eine verminderte Inhibition bei hohen Cortisolkonzentrationen zu erkennen.

7.6. Der Gültigkeitsbereich der allgemeinen Balanceregeln

In den Abschnitten 7.2–7.5 haben wir bestätigt, daß das von uns vorgeschlagene Modell eine gute Übereinstimmung mit verschiedenartigen klinischen Daten des HPA Systems besitzt. Ebenso wurde bestätigt, daß die geschätzten Parameter in unserem Modell zu interpretationsfähigen Aussagen herangezogen werden können. Man verdeutliche sich, daß mit Hilfe des Modells erstmalig nicht nur eine Gruppenunterscheidung und -analyse möglich wird, sondern ebenfalls eine *individuelle* Analyse realisierbar ist.

Unser Modell beruht im wesentlichen auf den drei Balanceregeln aus Abschnitt 2.11, die das Prinzip der Homöostase repräsentieren. Konkret sind die Balanceregeln für das HPA System nochmals auf Seite 83 angeführt worden. Mit dem ausgedehnten Gültigkeitsbereich des Modells besitzen ebenfalls die zugrundeliegenden Hypothesen – also die Balanceregeln – ihre Gültigkeit. Die drei Balanceregeln gelten demnach für die homöostatische Regulation des HPA-Systems und bestätigen das als Hypothese vorgeschlagene *Prinzip der Homöostase*.

Die dritte Regel betrifft das auto-regulatorische Feedback im geschlossenen Feedback-System. Die Balanceregeln 1 und 2 gelten auch für andere biologische Funktionen von Cortisol und seinen

Ligand	Rezeptor R1	Rezeptor R2	Regel 1	Regel 2	Regel 3	Referenzen
Cortisol	MR	GR	✓	✓	✓	[Reul und de Kloet, 1985; Joëls u. a., 1995]
BDNF	TrkB	P75	✓	✓	✓	[Chao und Hempstead, 1995; Bibel u. a., 1999; Acheson u. a., 1995]
Insulin	I-R	IGF-1-R	✓	✓	✓	[Schäffer, 1994; Lee u. a., 2000; Schravendijk u. a., 1990]
Leptin	LR-L	LR-S	✓	✓		[Margetic u. a., 2002; Chen u. a., 1999]
TGF- β	TGF- β /ALK1	TGF- β /ALK5	✓	✓		[Fukuda u. a., 1995]
Adrenalin	β_2	α_1 ; β_1	✓	✓	✓	[Molinoff, 1984; Lavoie u. a., 2002]
ACh	Nicotin-R	Muscar-R (M3)		✓	✓	[Liu u. a., 2005; Liang und Vizi, 1997]
ATP	SUR 1	SUR2	✓	✓	✓	[Inagaki u. a., 1996; During u. a., 1995; Peters u. a., 2004]

Tabelle 7.4.: Verschiedene Liganden mit den dazugehörigen Rezeptorpaaren R1 und R2, für welche die drei Balanceregeln des Prinzips der Homöostase gelten. Das ✓-Symbol kennzeichnet die Regeln, die mit Referenzen belegt werden können.

beiden Rezeptortypen MR und GR. Wie wir schon in Abschnitt 2.8 erwähnten, modulieren die MR und GR Rezeptoren die synaptische Plastizität von Zellen im Hippocampus [Pavlidis und McEwen, 1999]. In Abhängigkeit von Cortisol unterstützt der Cortisol-gebundene MR Rezeptor die Langzeitpotenzierung, wohingegen der Cortisol-gebundene GR Rezeptor vice versa die Langzeitdepression fördert [Pavlidis u. a., 1996]. Zellüberleben und Apoptose (Zelltod) werden in ähnlicher Weise von MR und GR kontrolliert. Während MR das Überleben von Zellen fördert, begünstigt GR die Apoptose. Damit gelten die speziellen Balanceregeln für die Homöostase des HPA Systems, für die Modulation synaptischer Plastizität und für das Überleben und die Apoptose von Zellen.

Die allgemeinen Balanceregeln 1 und 2 gelten auch bei einer Vielzahl anderer dualer Rezeptorsysteme (siehe Tabelle 7.4) und gewinnen hierdurch an Bedeutung. Das Neurotrophin BDNF bindet an hoch- und niedrig-affine Rezeptoren und übt über diese entgegengesetzte Effekte auf die Langzeitpotenzierung aus. Ebenso wirkt BDNF mit entgegengesetzten Effekten im niedrigen und hohen Konzentrationsbereich auf das Überleben von Zellen. Damit gelten für BDNF zunächst die Balanceregeln 1 und 2. Darüber hinaus reguliert BDNF in autokrinen Schleifen über diese beiden Rezeptorsysteme aber noch seine eigene Freisetzung aus Neuronen. Da sowohl positive als auch negative autokrine Feedbackeffekte experimentell nachgewiesen sind, gilt damit zusätzlich auch die 3. Balanceregeln. Somit kann BDNF autokrin seine eigenen Konzentrationen konstant halten und die neuronalen Funktionen stabilisieren. Für Insulin und Acetylcholin lassen sich ebenfalls Evidenzen für alle drei Balanceregeln in der Literatur finden. Außerdem gelten die 3 Regeln für die Regulation von neuronalem ATP. Hoch- und niedrig-

affine ATP-sensitive Kaliumkanäle regulieren die Exzitation von Neuronen, die neuronale „On-demand“-Energiebeschaffung und den neuronalen Energieverbrauch. Hier üben duale ATP-sensitive Rezeptorsysteme einen homöostatischen Einfluß auf den zellulären Energiestoffwechsel aus (siehe Abschnitt 2.4). Es lassen sich vielfältige Beispiele für Rezeptoren in allen Rezeptorklassen finden, für welche die allgemeinen Balanceregeln gültig sind (vergleiche Tabelle 7.4).

Durch die Evolution haben sich Systeme bewährt, die sich selbst nach einer Belastungssituation wieder in einen stabilen homöostatischen Zustand zurücksetzen können. Es ist nicht verwunderlich, daß wir in der Biologie häufig Systeme mit derartigen „sicheren“ und eindeutigen Stabilitätseigenschaften antreffen. Die vorliegende Literatur zeigt für diese allgemeinen Balanceregeln bereits beim heutigen Kenntnisstand einen großen Geltungsbereich an. In der Zukunft kann gezielt mit experimentellen Methoden danach gesucht werden, in welchen Bereichen der Biologie dieses grundlegende Homöostase-Prinzip ebenfalls gültig ist.

8. Zusammenfassung und Ausblick



„Was die Zukunft betrifft, so ist deine Aufgabe nicht, sie vorauszusehen, sondern sie zu ermöglichen.“

Antoine de Saint-Exupéry
(1900–1944)

8.1. Zusammenfassung

Zu Beginn dieser Arbeit (Kapitel 2) präsentierten wir eine Theorie, die die Energieverteilung im menschlichen Organismus auf eine neue konzeptionelle Art beschreibt. Die Theorie besagt, daß das Gehirn sich bezüglich der Energieverteilung eigensüchtig verhält; das Gehirn sichert zunächst seine eigene Energieversorgung, bevor eine Zuteilung der Energiereserven an die peripheren Organe erfolgt. Hierbei stützt sich unsere neue Theorie auf viele Einzelbefunde, die das Gesamtbild dieser Selfish Brain Theorie untermauern. Nachdem wir Widersprüche in den konventionellen Theorien aufzeigten (Abschnitt 2.2), beschrieben wir anhand des Fishbone-Modells (Abschnitt 2.3) die einzelnen Komponenten der Selfish Brain Theorie detaillierter. Die beiden wesentlichen Mechanismen (Ingestion und Allokation), die die Energieversorgung des Gehirns durch homöostatische Regulation (siehe Abschnitt 2.4, 2.7 und 2.11) sichern, diskutierten wir in den Abschnitten 2.5 und 2.6. Auf Störungen dieser Mechanismen (physiologisch oder pathologisch) sind wir in den Abschnitten 2.8 und 2.9 eingegangen. Auf den Geltungsbereich der Theorie wiesen wir in Abschnitt 2.10 hin.

Kapitel 3 stellte mit der Numerik gewöhnlicher Differentialgleichungen die mathematischen Algorithmen bereit, die für die Analyse der Modelle aus Kapitel 4 und 5 unentbehrlich sind. Nach einem kurzen historischen Überblick (Abschnitt 3.1) und einigen Worten zur Existenz und Eindeutigkeit von Differentialgleichungslösungen (Abschnitt 3.2) führten wir numerische Differentialgleichungslöser ein (Abschnitt 3.3 – 3.6). Da sich numerische Löser nur bezüglich bestimmter Klassen von Differentialgleichungen als effiziente Algorithmen erweisen (siehe Abschnitt 3.7 und 3.8) präsentieren wir einen

weiteren Algorithmus, der bezüglich verwendeter Differentialgleichungen eine hohe Effizienz zeigt (Abschnitt 3.9).

Reaktionsdynamiken bilden elementare Bausteine unserer mathematischen Modelle und wurden in Kapitel 4 vorgestellt. Nach einer ausführlichen Einführung in die Thematik der Reaktionskinetik und -dynamik (siehe Abschnitt 4.1) stellten wir die klassische Michaelis-Menten-Kinetik vor (Abschnitt 4.2). In den folgenden drei Abschnitten präsentierten wir die Arten von Reaktionsdynamiken (einfache, kompetitive Dynamiken und Dimerisierung), die im folgenden Kapitel verwendet wurden (siehe Abschnitt 4.3 – 4.5).

Einen Kern dieser Arbeit bildete das Kapitel 5 über die mathematischen Modelle der Selfish Brain Theorie. Bevor wir Modelle des Glukose-Metabolismus' und des LHPA-Systems vorstellten, haben wir einige Bemerkungen bezüglich der Modellierung endokriner Systeme getätigt (Abschnitt 5.1). Im speziellen gingen wir auf Störgrößen, auf die mathematische Formulierung der Homöostase und auf Verzögerungen in den Differentialgleichungen ein (siehe Unterabschnitte 5.1.1 – 5.1.3). In Abschnitt 5.2 befaßten wir uns mit Modellen des Glukose-Metabolismus', die einen substantiellen Bestandteil der Selfish Brain Theorie einnehmen. Wir gaben einen Überblick über bereits etablierte Glukose Modelle und zeigten deren Schwächen auf (Unterabschnitt 5.2.1 und 5.2.2). Es folgte das von uns entwickelte Glukose Modell, welches die Besonderheiten und Merkmale der Selfish Brain Theorie berücksichtigt (Unterabschnitt 5.2.3). Hierbei präsentierten wir ein schlichtes und ein facettenreiches Modell. Den Abschluß dieses Abschnittes bildete eine Bewertung und ein Vergleich der Glukose Modelle. In dem Abschnitt 5.3 beschäftigten wir uns mit Modellen des LHPA-Systems. Da sich im klinischen Einsatz bis jetzt kein Modell etabliert hat, haben wir einen ausführlichen Überblick über verschiedenste LHPA Modelle gegeben (Unterabschnitt 5.3.1 – 5.3.3). Im darauffolgenden Unterabschnitt 5.3.4 stellten wir ein eigenes detailreiches LHPA Modell vor, das auf den Grundsätzen der Selfish Brain Theorie basiert. Die essentiellen Regelungsmechanismen

während und dem Grundsatz „der Charme des Schlichten“ folgend vereinfachten wir das LHPA Modell und präsentierten in Unterabschnitt 5.3.5 das Kernmodell, das wir zur Parameterschätzung im nächsten Kapitel heranzogen.

Das Kapitel 6 beschäftigte sich mit den Methoden der Parameterschätzung. Wir gaben zunächst einen Überblick über das generelle Vorgehen eines Parameterschätzverfahrens, das klinische Daten mit mathematischen Modellen vergleicht. Die Methoden der Parameterschätzung führten uns direkt zum Gebiet der numerischen Optimierung (Abschnitt 6.1). Für die vorgestellten Ergebnisse in Kapitel 7 verwendeten wir speziell direkte Suchmethoden, wobei wir das populäre Nelder-Mead-Verfahren in Abschnitt 6.2 präsentierten. In dem darauffolgenden Abschnitt 6.3 stellten wir Modifikationen des Nelder-Mead-Verfahrens vor, die eine Effizienzsteigerung bewirken können.

In Kapitel 7 schilderten wir die Ergebnisse, die wir bezüglich der Parameterschätzung angewandt auf das LHPA Modell aus Unterabschnitt 5.3.5 und auf klinische Daten erhielten. Nach einigen technischen Bemerkungen, die sich auf die konkrete Umsetzung des Parameterschätzverfahrens bezogen (Unterabschnitt 7.1), zogen wir verschiedenste klinisch physiologische und pathologische Daten in Betracht, um das Modell und dementsprechend auch die Vorstellungen der Selfish Brain Theorie eingehend zu testen. Wir verglichen das Modell mit Daten von Männern, Frauen und übergewichtigen Männern (Abschnitt 7.2 und 7.5) während einer CRH Intervention. Desweiteren testeten wir Probanden, die medikamentös beeinflusst wurden (Unterabschnitt 7.3), und pathologische Fälle wie Patienten mit Morbus Addison und Morbus Cushing (Unterabschnitt 7.4). Im abschließenden Unterabschnitt 7.6 gingen wir auf die Gültigkeit unserer Modelle und der Selfish Brain Theorie an sich ein.

Ziel dieser Arbeit war es, Modelle und mathematische Methoden bereitzustellen, die die neue Selfish Brain Theorie auf Validität prüft. Unsere Ergebnisse aus Kapitel 7 stützen die Aussagen der vorgestellten Theorie. Darüberhinaus ist es mit unser Vorgehensweise erstmals möglich, nicht invasiv und individuell für jeden Menschen das Gehirnfeedback des LHPA-Systems detailliert zu analysieren.

8.2. Ausblick

Diese Arbeit hat verschiedenste Bereiche miteinander thematisch verbunden. Sowohl endokrinologische, experimental klinische, computergestützte als auch biochemische Bereiche wurden mit verschiedenen Inhalten der angewandten Mathematik verbunden. Aufgrund dieser Interdisziplinarität und des umfassenden Themenspektrums der vorliegenden Arbeit existiert eine Fülle von Aufgaben und Erweiterungen, die in der Zukunft behandelt werden können. Teilweise sind wir schon in den einzelnen Kapitel auf weiterführende Fragen eingegangen. Wir möchten hier nur einige weitere in Kürze herausgreifen.

In Kapitel 2 beschäftigten wir uns mit der Selfish Brain Theorie und stellten in Kapitel 5 Glukose Modelle und Modelle des LHPA-Systems vor, die auf dieser Theorie basieren. Dabei wurden die wesentlichen Elemente berücksichtigt und mathematisch umgesetzt. Bei der Projektion der Selfish Brain Theorie auf die mathematische Modellierung wurden Teilaspekte vernachlässigt oder nur sehr „grob“ übernommen. Zum Beispiel fand die Leptin-Verstärkung in der Modellierung keine Berücksichtigung. Hier wäre es von Interesse, Unterschiede im peripheren Leptin Feedback zu analysieren. Desweiteren wurden beide Systeme, das Glukose- und das LHPA-System, unabhängig voneinander mit Differentialgleichungen formuliert. Unter bestimmten Fragestellungen sind beide Systeme jedoch nicht isoliert voneinander zu betrachten. Eine Integration beider Systeme ist wünschenswert und gilt als Ziel des Projektes 2 der von der DFG geförderten Klinischen Forschergruppe „The Selfish Brain“.

Jedoch auch andere Teilaspekte wie die Modellierung des Bindungsverhalten der Rezeptoren MR und GR (siehe Abschnitt 4.4 und 5.3.4) können detaillierter untersucht werden. Diesbezüglich ist ebenso die Modellierung der hoch- und niedrigaffinen K_{ATP} -Kanäle, welche eine hohe Ähnlichkeit zu den kompetitiven Bindungen zeigen, eingehender zu analysieren. Da sich innerhalb des Selfish Brain Projektes eine Gruppe von Neurologen um A. Moser (Klinik für Neurologie, Universität zu Lübeck) mit diesem Thema experimentell befaßt, wurde bereits ein Pilotprojekt gestartet. Wegen der starken Verwandtschaft dieses Aspektes zum Gebiet der Reaktionsdynamik ist eine Expertise in Richtung der physikalischen (Bio-)Chemie weiterhin von Interesse.

In Kapitel 7 wurden die Ergebnisse des Parameterschätzverfahrens aus Kapitel 6 bezüglich einer Auswahl an klinischen Daten im Vergleich zum Modell aus Abschnitt 5.3.5 dargestellt. Es ist weitergehend wünschenswert, klinische Daten zu erheben und das Modell bezüglich dieser neuen Daten zu testen. Dazu sind einerseits Untersuchungen neuer Probandengruppen, wie z. B. Typ 1 oder 2 Diabetes Patienten möglich. Andererseits ist es angebracht, ein verändertes klinisches Design, wie z. B. eine Belastungsstudie zu verwenden. Diese Variationen helfen, das Modell weitergehend zu testen.

Wie wir schon in Kapitel 5 ansprachen, ist es von besonderem Interesse, das von uns vorgestellte Glukose Modell (siehe Unterabschnitt 5.2) auf seine Validität zu prüfen. Da bis heute viele Fragen in der Diabetes- als auch der Adipositas-Forschung offen sind, sind die neuen Informationen, die unser Modell liefern kann, sehr vielversprechend. In diesem Modell kann – wie zuvor im LHPA Modell – das Gehirnfeedback auf Insulin individuell ermittelt werden. Daher werden die nächsten Schritte in diesem Teilaspekt die Erhebung von klinisch relevanten Daten (z. B. OGTT oder IVGTT, siehe Abschnitt 5.2.1 und 5.2.2) und die diesbezügliche Parameterschätzung sein.

Aus mathematischer Sicht sind eine Vielzahl von Fragestellungen vorhanden, die dieses Projekt aufgeworfen hat. So haben wir in Kapitel 5 die Differentialgleichungssysteme nicht eingehend auf Stationarität und asymptotische Verhalten untersucht. Eine genaue Kenntnis wäre für die Analyse der Modelle jedoch von großem Vorteil. Mit einbezogen in diese Fragestellung sollten auch die Verzögerungen in den Differentialgleichungen sein (vergleiche Abschnitt 5.1.3). In dieser Hinsicht erschweren Verzögerungen die Analyse von Differentialgleichungen wesentlich. Die numerischen Verfahren für das Lösen verzögerter Differentialgleichungen sind aufwendiger und bedürfen – angepaßt an die vorliegende Aufgabenstellung – eingehender Betrachtungen (vergleiche Abschnitte 3.6 und 3.9).

Ein weiterer Aspekt ist die Verfeinerung der Parameterschätzverfahren. Wie wir schon in Kapitel 6 erwähnten, existieren Algorithmen, die das numerische Lösen der Anfangswertaufgaben mit den Optimierungsalgorithmen verschmelzen. Diese Verfahren sind algorithmisch aufwendiger, da sie eine hochdimensionale restringierte Optimierungsaufgabe lösen müssen. Da direkte Suchmethoden dafür nicht geeignet sind, ist notwendigerweise ebenfalls

ein Differenzieren der Zielfunktion notwendig. Auf weitere Analysen von direkten Suchmethoden sind wir schon ausführlich in Abschnitt 6.3 eingegangen.

Die erwähnten Ausblicke – seien es Modifikationen und Erweiterung der Modelle oder eine Effizienzsteigerung der verschiedenen Algorithmen – dienen dem Zweck den Energiemetabolismus des menschlichen Organismus zu verstehen, die Selfish Brain Theorie zu testen und den Weg für neue Behandlungsmethoden z. B. bei Diabetes und Übergewicht zu ebnen.

8.3. Rückblick

Die folgenden kurzen Übersichten zeigen auf, daß das Projekt, in dessen Rahmen diese Promotion entstanden ist, vielseitig aktiv ist. Es wird jeweils nur ein Auszug von Konferenzen, studentischen Arbeiten, Veröffentlichungen und Mitwirkungen an Forschungsgruppen gegeben.

Eine Auswahl von Konferenzen, Tagungen, Seminare und Workshops, bei denen Teile dieser Arbeit präsentiert wurden:

- „Biomathematics Euro Summer School Dynamical Systems in Physiology and Medicine“ vom 8.–19. Juli 2002, in Urbino, Italien.
- „Seminar on Imaging beyond the pinhole camera“ vom 13.–18. Juni 2004, Dagstuhl.
- „PARAOPE 2004 International Workshop on Parameter Estimation and Optimal Design of Experiments Numerical Methods and Applications“ vom 30. Juni – 2. Juli 2004 in Heidelberg.
- „Summer School on Mathematics in Biology and Medicine“ vom 20.–24. September 2004 in Oeiras, Portugal.
- „The European Conference on Mathematical and Theoretical Biology - ECMTB05“ vom 18.–22. Juli 2005 in Dresden.
- „XXV. Dynamics Days Europe 2005“ vom 25.–28. Juli 2005, Berlin.
- „Sommerakademie der Studienstiftung 2005: The Selfish Brain: Konkurrenz um Energieressourcen im Organismus“ vom 14.–27. August 2005, Salem.

- „1. Interdisziplinärer Workshop Mathematische Modellierung und Datenanalyse biologischer Systeme“, am 11. Januar 2006 in Lübeck.
- „Hormons & Brain, from cloning to clinic. 37th ISPNE Annual Meeting“ vom 23.–26. August 2006 in Leiden, Niederlande.

Desweiteren wurden studentische Arbeiten zu diesem Themengebiet betreut. Neben Seminaren und verschiedenen anderen Lehrveranstaltungen, sind während der Erstellung dieser Arbeit eine Reihe von Studien- und Bachelorarbeiten entstanden:

- „Entwicklung eines objektorientierten Programms zur Modellierung und Simulation von Hormonregulationsprozessen am Beispiel der LHPA-Achse“ von Jan Moltz im Oktober 2003, Studienarbeit.
- „Parameterschätzung im Modell des LHPA-Systems unter Verwendung von Quasi-Newton Verfahren“ von Katja Hansen im Juli 2005, Bachelorarbeit.
- „Direkte Suchmethoden und ihre Anwendung zur Schätzung endokriner Parameter“ von Inken Wohlers im August 2005, Bachelorarbeit.
- „Modellierung des Glucosemetabolismus und numerische Lösung der Differentialgleichungen mit Mehrschrittverfahren“ von Britta Göbel im September 2005, Bachelorarbeit.
- „Numerische Simulation von kompetitiven Rezeptorbindungen und Dimerisierungen mit Hilfe von Differentialgleichungen“ von Britta Nisius im September 2005, Bachelorarbeit.
- „Modelle der Stress-Achse und deren Stabilitätsanalyse“ von Gaby Wangorsch im September 2005, Bachelorarbeit.
- „Modellierung der glucoseabhängigen Dopaminkonzentration“ von Sylvia Zebrowski im Juli 2006, Bachelorarbeit.

Im Laufe der Promotion sind unter anderen folgende Veröffentlichungen entstanden:

- CONRAD, M.; HUBOLD, C.; FISCHER, B. UND PETERS, A., 2004. The selfish brain: A new model of the LHPA-System. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, 112, 481–482.
- CONRAD, M.; HUBOLD, C.; FISCHER, B.; SCHWEIGER, U.; FEHM, H.L. UND PETERS, A., 2005. The principle of regulation. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 113, 490.

- PETERS, A.; SCHWEIGER, U.; PELLERIN, L.; HUBOLD, C.; OLTMANN, K.M.; CONRAD, M.; SCHULTES, B.; BORN, J. UND FEHM, H.L., 2004. The selfish brain: competition for energy resources. *Neurosci Biobehav Rev*, 28(2), 143–180.
- KRÜGER, H.; HUBOLD, C.; CONRAD, M.; PETERS, A. UND FEHM, H.L., 2005. Responses of the LHPA-system to CRH stimulation in subjects with type 1 diabetes mellitus and obesity. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, 113, 495–496.

Mitwirkung an den Projekten:

- Mitarbeit an der durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft geförderte klinische Forschergruppe FOR 457 „Gedächtnisbildung im Schlaf: Konsolidierung psychologischer, metabolischer und immunologischer Setpoints“ von April 2002 bis März 2005.
- Mitgestaltung und Mitarbeit in dem von der Deutschen Forschungsgemeinschaft geförderten Sonderforschungsbereich SFB 654 „Plasticity and Sleep“ seit April 2005.
- Mitgestaltung und Mitarbeit in dem von der Deutschen Forschungsgemeinschaft geförderten klinischen Forschergruppe KFO 126 „Selfish Brain: Gehirnglukose und Metabolisches Syndrom“ seit April 2005.

A. MATLAB Implementierungen

A.1. erk45

```
1 function [t u info]=erk45(fcn,span,u,options,varargin)
2 %
3 % function [t u, h]=erk45(fcn,span,u,options,varargin)
4 %
5 % (c) Matthias Conrad in december 2005 (conrad@tiaco.de)
6 %
7 % description:
8 %
9 % Numerical ordinary differential equation solver. This solver based on the explicite
10 % Runge-Kutta algorithm (4)5. The implementation is close to the Dormand-Prince algorithm.
11 %
12 % version 0.9
13 % change list:
14 %
15 % input arguments:
16 %
17 % fcn           - ode function (inline function or string function)
18 % span         - interval of interest span=[a b]
19 % u            - initial value
20 %
21 % handle options:
22 %   options.atol - absolute tolerance
23 %   options.rtol - relative tolerance
24 %   options.h_min - minimal stepsize
25 %
26 % #varargin     - further argument provided for the function fcn
27 %
28 % output arguments:
29 %
30 % t             - time of evaluation
31 % u             - solution of ode
32 % h             - steplength
33 % handle info:
34 %   info.fcn_evals - number of function evaluations
35 %   info.reject    - stepsize rejection vector of each step
36 %   info.h         - stepsize of each step
37 %
38 % reference:
39 %
40 % [1] E. Hairer, S. P. Nørsett, and G. Wanner.
41 % Solving Ordinary Differential Equations I.
42 % Springer Verlag, New York, 2 edition, 1993.
43 %
44 %
45 % set options
46 if nargin<4
47     atol=1e-4;
48     rtol=1e-4;
49     h_min=eps(span(1));
50 else
51     if isfield(options,'atol')==0 atol=1e-4;           else atol=options.atol;           end
52     if isfield(options,'rtol')==0 rtol=1e-4;         else rtol=options.rtol;           end
53     if isfield(options,'h_min')==0 h_min=eps(span(1)); else h_min =options.h_min;       end
54 end
55 %
56 % set eps for small initial time values
57 if abs(span(1))<eps
58     h_min=eps(1);
59 end
60 %
61 % set initials
62 fcn=fcnchk(fcn,length(varargin));
63 % set stop criterion
64 flag=false;
65 % set counter
66 count=1;
```

```

67 % set count of rejected steps
68 reject(1)=0;
69 % stage of method rki4(5)
70 t(1)=span(1);
71 % error control
72 fac=0.8;
73 % set initial stepsize
74 h(1)=h_min;
75 % set maximal stepsize
76 h_max=(span(2)-span(1))/20;
77 % butcher-tabelau of imbedded runge-kutta 4(5) method
78 c=[ 0 1/5 3/10 4/5 8/9 1 1];
79 a=[ 0 0 0 0 0 0 0;...
80 1/5 0 0 0 0 0 0;...
81 3/40 9/40 0 0 0 0 0;...
82 44/45 -56/15 32/9 0 0 0 0;...
83 19372/6561 -25360/2187 64448/6561 -212/729 0 0 0;...
84 9017/3168 -355/33 46732/5247 49/176 -5103/18656 0 0;...
85 35/384 0 500/1113 125/192 -2187/6784 11/84 0];
86 b=[ 35/384 0 500/1113 125/192 -2187/6784 11/84 0];
87 b_hat=[5179/57600 0 7571/16695 393/640 -92097/339200 187/2100 1/40];
88
89 % calculate initial ode function
90 v(:,1)=feval(fcn,t(1),u(:,1),varargin{:});
91 % set number of function evaluations
92 fcn_evals=1;
93
94 % runge-kutta step
95 while flag==false
96 % check whether next step is out of span & stop criterion is true
97 if t(count)+h(count)>span(2)
98 h(count)=span(2)-t(count);
99 flag=true;
100 end
101 % control points of runge-kutta method
102 tau=t(count)+c*h(count);
103
104 % calculate method weight functions
105 v(:,2)=feval(fcn,tau(2),u(:,count)+h(count)*(a(2,1)*v(:,1)),varargin{:});
106 v(:,3)=feval(fcn,tau(3),u(:,count)+h(count)*(a(3,1)*v(:,1)+a(3,2)*v(:,2)),varargin{:});
107 v(:,4)=feval(fcn,tau(4),u(:,count)+h(count)*(a(4,1)*v(:,1)+a(4,2)*v(:,2)+a(4,3)*v(:,3)),...
108 varargin{:});
109 v(:,5)=feval(fcn,tau(5),u(:,count)+h(count)*(a(5,1)*v(:,1)+a(5,2)*v(:,2)+a(5,3)*v(:,3)+...
110 a(5,4)*v(:,4)),varargin{:});
111 v(:,6)=feval(fcn,tau(6),u(:,count)+h(count)*(a(6,1)*v(:,1)+a(6,2)*v(:,2)+a(6,3)*v(:,3)+...
112 a(6,4)*v(:,4)+a(6,5)*v(:,5)),varargin{:});
113 v(:,7)=feval(fcn,tau(7),u(:,count)+h(count)*(a(7,1)*v(:,1)+a(7,2)*v(:,2)+a(7,3)*v(:,3)+...
114 a(7,4)*v(:,4)+a(7,5)*v(:,5)+a(7,6)*v(:,6)),varargin{:});
115
116 % increase number of function evaluations
117 fcn_evals=fcn_evals+6;
118
119 % method function
120 Phi=b(1)*v(:,1)+b(2)*v(:,2)+b(3)*v(:,3)+b(4)*v(:,4)+b(5)*v(:,5)+b(6)*v(:,6)+b(7)*v(:,7);
121 % imbedded method function
122 Phi_hat=b_hat(1)*v(:,1)+b_hat(2)*v(:,2)+b_hat(3)*v(:,3)+b_hat(4)*v(:,4)+b_hat(5)*v(:,5)+...
123 b_hat(6)*v(:,6)+b_hat(7)*v(:,7);
124
125 % control stepsize by using error estimator
126 nu=abs(h(count)*(Phi_hat-Phi)); % in one formula
127 %err=max(nu./(atol+abs(u(:,count)+h(count)*Phi_hat)*rtol)); %do not work
128 err=1/sqrt(length(u(:,1)))*norm(nu/(atol+rtol*(u(:,count)+h(count)*Phi)));
129 % stepsize proposal
130 h_new=(fac/err)^(1/5)*h(count);
131 if (err>1) & (h_new>h_min)
132 % error condition not satisfied
133 % rejected stepsize
134 reject(count)=h(count);
135 % repeat step with smaller stepsize
136 h(count)=h_new;
137
138 else
139 % error condition satisfied
140 % time update
141 t(count+1)=t(count)+h(count);
142 % function update
143 u(:,count+1)=u(:,count)+h(count)*Phi;
144 % update stepsize

```

```

145     if h_new<h_min
146         % minimal stepsize
147         h(count+1)=h_min;
148     elseif h_new>h_max
149         % maximal stepsize
150         h(count+1)=h_max;
151     end
152     % idea of Fehlberg
153     if abs(h_new-h(count))/h(count)<0.20
154         h(count+1)=h(count);
155         v(:,1)=v(:,7);
156     else
157         h(count+1)=h_new;
158         v(:,1)=feval(fcn,t(count+1),u(:,count+1),varargin{:});
159         fcn_evals=fcfn_evals+1;
160     end
161
162     % update reject vector
163     reject(count+1)=0;
164     % count update
165     count=count+1;
166 end
167 end
168 if nargout>2
169     info.fcn_evals=fcfn_evals;
170     info.reject=reject;
171     info.h=h;
172 end
173 return
174
175 % end of function

```

A.2. sdirk34

```

1 function [t u info]=sdirk34(fcn,span,u,options,varargin)
2 %
3 % function [t u, info]=sdirk34(fcn,span,u,options,varargin)
4 %
5 % (c) Matthias Conrad in december 2005 (conrad@tiaco.de)
6 %
7 % description:
8 %
9 % Numerical ordinary differential equation solver. This solver based on the implicate
10 % Runge-Kutta algorithm (3)4.
11 %
12 % version 0.5
13 % change list:
14 % wish list: if known calculate analytical Jacobian!
15 %
16 % input arguments:
17 %
18 % fcn - ode function (inline function or string function)
19 % span - interval of interest span=[a b]
20 % u - initial value
21 %
22 % handle options:
23 % options.atol - absolute tolerance
24 % options.rtol - relative tolerance
25 % options.h_min - minimal stepsize
26 %
27 % #varargin - further argument provided for the function fcn
28 %
29 % output arguments:
30 %
31 % t - time of evaluation
32 % u - solution of ode
33 % h - steplength
34 % handle info:
35 % info.fcn_evals - number of function evaluations
36 % info.reject - stepsize rejection vector of each step
37 % info.h - stepsize of each step
38 %
39 % reference:
40 %
41 % [1] E. Hairer and G. Wanner.
42 % Solving Ordinary Differential Equations II.

```

```

43 % Springer Verlag, New York, 1991.
44 %
45
46 % set options
47 if nargin<4
48     atol=1e-4;
49     rtol=1e-4;
50     h_min=eps(span(1));
51 else
52     if isfield(options,'atol')==0 atol=1e-4;           else atol=options.atol;           end
53     if isfield(options,'rtol')==0 rtol=1e-4;         else rtol=options.rtol;           end
54     if isfield(options,'h_min')==0 h_min=eps(span(1)); else h_min =options.h_min;     end
55 end
56
57 % set eps for small initial time values % can be changed
58 if abs(span(1))<eps
59     h_min=1e6*eps(1);
60 end
61
62 % set initials
63 fcn=fcnchk(fcn,length(varargin));
64
65 % set stop criterion
66 flag=false;
67
68 % set counter
69 count=1;
70
71 % set count of rejected steps
72 reject(1)=0;
73
74 % start time
75 t(1)=span(1);
76
77 % error control
78 fac=0.8;
79
80 % set initial stepsize
81 h(1)=h_min;
82
83 % set maximal stepsize
84 h_max=(span(2)-span(1))/20;
85
86 % butcher-tabelau of imbedded sdirk 3(4) method
87 c=[ 1/4      3/4      11/20     1/2      1 ];
88 a=[ 1/4      0        0          0        0 ;...
89     1/2      1/4      0          0        0 ;...
90     17/50    -1/25    1/4        0        0 ;...
91     371/1360 -137/2720 15/544    1/4      0 ;...
92     25/24    -49/48   125/16   -85/12   1/4 ];
93 b=[ 25/24    -49/48   125/16   -85/12   1/4 ];
94 b_hat=[ 59/48    -17/96   225/32   -85/12   0 ];
95
96 % set number of function evaluations
97 fcn_evals=0;
98
99 % dimension of ode system
100 n=length(u);
101
102 % identity matrix
103 E=eye(n);
104
105 % number of steps
106 s=5;
107
108 % relative difference in quasi newton method for break
109 newton_break=1e-4; %
110 newton_max=100;
111
112 % runge-kutta step
113 while flag==false
114     % check whether next step is out of span & stop criterion is true
115     if t(count)+h(count)>span(2)
116         h(count)=span(2)-t(count);
117         flag=true;
118     end
119
120     % calculate jacobian f_y(t_j,y_j)

```

```

121 hh=sqrt(eps)*abs(u(:,count));
122 hh(find(hh<eps))=sqrt(eps);
123 dd=zeros(n,1);
124 % calculate derivative (each euclidian direction)
125 f_u=feval(fcn,t(count),u(:,count),varargin{:});
126 for j=1:n
127     dd(j)=hh(j);
128     % right hand difference quotient of order 2
129     J(:,j)=1./(2*dd(j)).*(-3*f_u+4*feval(fcn,t(count),u(:,count)+dd,varargin{:})-...
130         feval(fcn,t(count),u(:,count)+2*dd,varargin{:}));
131     dd(j)=0;
132 end
133 fcn_evals=fcn_evals+2*n+1;
134
135 % initialize v
136 v=zeros(n,s);
137
138 % simplified newton method for each independent step
139 for i=1:s
140     % simplified newton method
141     newton_done=false;
142
143     % start values of iteration used cubic interpolation/exploration of c_i's
144     if i==1
145         v(:,1)=f_u;
146     else
147         v(:,i)=interp1([0 c(1:i-1)], [f_u, v(:,1:i-1)]',c(i),'cubic');
148     end
149
150     % calculate sum of a_mk*k_m
151     if i==1 %todo
152         temp=zeros(n,1);
153     else
154         temp=a(i,1)*v(:,1);
155     end
156     for m=2:i-1 %todo
157         temp=temp+a(i,m)*v(:,m);
158     end
159
160     % L U decomposition of used matrix in each step
161     M=(E-h(count))*a(1,i)*J;
162     [L,U] = lu(M);
163
164     % newton iteration
165     newton_count=0;
166     newton_failed=false;
167
168     while ~newton_done & ~newton_failed
169
170         % delta of iteration values
171         delta=U\((L\ (feval(fcn,t(count)+c(i)*h(count),u(:,count)+h(count)*(temp+a(i,i)*v(:,i)),...
172             varargin{:})-v(:,i)));
173         fcn_evals=fcn_evals+1;
174
175         % new iteration value
176         v(:,i)=v(:,i)+delta;
177
178         % count
179         newton_count=newton_count+1;
180
181         % maximum of iterations before falior
182         if newton_count>=12, newton_done=true; newton_failed=true;...
183             warning('Quasi-Newton-Iteration failed! Changing stepsize!'); end
184
185         % stop criterion
186         if norm(delta)<newton_break*norm(v(:,i)), newton_done=true; end % could be modified!
187     end
188     info.newton_count(count)=newton_count;
189
190 end
191 if newton_failed==true
192     reject(count)=h(count);
193     h(count)=1/10*h(count);
194 else
195     % method function
196     Phi=b(1)*v(:,1)+b(2)*v(:,2)+b(3)*v(:,3)+b(4)*v(:,4)+b(5)*v(:,5);
197
198     % imbedded method function

```

```

199     Phi_hat=b_hat(1)*v(:,1)+b_hat(2)*v(:,2)+b_hat(3)*v(:,3)+b_hat(4)*v(:,4)+b_hat(5)*v(:,5);
200
201     % control stepsize by using error estimator
202     nu=abs(h(count)*(Phi_hat-Phi)); % in one formula
203
204     % calculate estimated error
205     err=1/sqrt(length(u(:,1)))*norm(nu/(atol+rtol*(u(:,count)+h(count)*Phi)));
206
207     % new stepsize proposal
208     h_new=(fac/err)^(1/4)*h(count);
209     % todo division by zero!
210
211     if (err>1) & (h_new>h_min)
212
213         % error condition not satisfied
214         % rejected stepsize
215         reject(count)=h(count);
216
217         % repeat step with smaller stepsize
218         h(count)=h_new;
219
220     else
221         % error condition satisfied
222         % time update
223         t(count+1)=t(count)+h(count);
224
225         % function update
226         u(:,count+1)=u(:,count)+h(count)*Phi;
227
228         % update stepsize
229         if h_new<h_min
230
231             % minimal stepsize
232             h(count+1)=h_min;
233
234         elseif h_new>h_max
235
236             % maximal stepsize
237             h(count+1)=h_max;
238         else
239
240             % accept new stepsize
241             h(count+1)=h_new;
242         end
243
244         % update reject vector
245         reject(count+1)=0;
246
247         % count update
248         count=count+1;
249     end
250 end
251 end
252 % info output arguments
253 if nargin>2
254     info.fcn_evals=fcn_evals;
255     info.reject=reject;
256     info.h=h;
257 end
258 return
259
260 % end of function

```

A.3. row23

```

1 function [t u info]=row23(fcn,span,u,options,varargin)
2 %
3 % function [t u, info]=row23(fcn,span,u,options,varargin)
4 %
5 % (c) Matthias Conrad in januar 2006 (conrad@tiaco.de)
6 %
7 % description:
8 %
9 % Numerical ordinary differential equation solver. This solver based on the implicate
10 % Rosenbrock algorithm (2)3. The implementation is close to the Dormand-Prince algorithm.
11 %

```

```

12 % version 0.3
13 % change list:
14 % wish list: if known calculate analytical Jacobian!
15 %
16 % input arguments:
17 %
18 % fcn          - ode function (inline function or string function)
19 % span        - interval of interest span=[a b]
20 % u           - initial value
21 %
22 % handle options:
23 %   options.atol      - absolute tolerance
24 %   options.rtol     - relative tolerance
25 %   options.h_min    - minimal stepsize
26 %
27 % #varargin      - further argument provided for the function fcn
28 %
29 % output arguments:
30 %
31 % t             - time of evaluation
32 % u             - solution of ode
33 % h            - steplength
34 % handle info:
35 %   info.fcn_evals - number of function evaluations
36 %   info.reject   - stepsize rejection vector of each step
37 %   info.h        - stepsize of each step
38 %
39 % reference:
40 %
41 % [1] E. Hairer and G. Wanner.
42 %   Solving Ordinary Differential Equations II.
43 %   Springer Verlag, New York, 1991.
44 %
45 %
46 % set options
47 if nargin<4
48   atol=1e-4;
49   rtol=1e-4;
50   h_min=eps(span(1));
51 else
52   if isfield(options,'atol')==0 atol=1e-4;           else atol=options.atol;           end
53   if isfield(options,'rtol')==0 rtol=1e-4;         else rtol=options.rtol;           end
54   if isfield(options,'h_min')==0 h_min=eps(span(1)); else h_min=options.h_min;       end
55 end
56
57 % set eps for small initial time values
58 if abs(span(1))<eps
59   h_min=1e6*eps(1);
60 end
61
62 % set initials
63 fcn=fcnchk(fcn,length(varargin));
64 % set stop criterion
65 flag=false;
66 % set counter
67 count=1;
68 % set count of rejected steps
69 reject(1)=0;
70 % start time
71 t(1)=span(1);
72 % error control
73 fac=0.8;
74 % set initial stepsize
75 h(1)=h_min;
76 % set maximal stepsize
77 h_max=(span(2)-span(1))/20;
78
79 % used constants for rosenbrock method 2(3)
80 gamma=1/(2+sqrt(2));
81 a21=1/2;
82 % set number of function evaluations
83 fcn_evals=0;
84
85 % dimension of ode system
86 n=length(u);
87
88 % identity matrix
89 E=eye(n);

```

```

90
91 % number of steps
92 s=2;
93
94 % runge-kutta step
95 while flag==false
96     % check whether next step is out of span & stop criterion is true
97     if t(count)+h(count)>span(2)
98         h(count)=span(2)-t(count);
99         flag=true;
100    end
101
102    % calculate jacobian f_y(t_j,y_j)
103    hh=sqrt(eps)*abs(u(:,count));
104    hh(find(hh<eps))=sqrt(eps);
105    dd=zeros(n,1);
106
107    % calculate derivative (each euclidian direction)
108    f_u=feval(fcn,t(count),u(:,count),varargin{:});
109    for j=1:n
110        dd(j)=hh(j);
111        % right hand difference quotient of order 2
112        J(:,j)=1./(2*dd(j)).*(-3*f_u+4*feval(fcn,t(count),u(:,count)+dd,varargin{:})-...
113            feval(fcn,t(count),u(:,count)+2*dd,varargin{:})));
114        dd(j)=0;
115    end
116
117    % calculate time-dependent derivative
118    ddd=sqrt(eps)*abs(t(count));
119    if ddd<sqrt(eps), ddd=sqrt(eps); end
120    f_dot=1./(2*ddd).*(-3*f_u+4*feval(fcn,t(count)+ddd,u(:,count),varargin{:})-...
121        feval(fcn,t(count)+2*ddd,u(:,count),varargin{:})));
122
123    % function evaluations for the jacobian and the time-dependent derivative
124    fcn_evals=fcn_evals+2*n+3;
125
126    % initialize v
127    v=zeros(n,s);
128
129    % L U decomposition of used matrix in each step
130    M=(E-h(count)*gamma*J);
131    [L,U] = lu(M);
132
133    %time part of equations
134    df_t=h(count)*gamma*f_dot;
135
136    v1=U\ (L\ (f_u+df_t));
137
138    f1=feval(fcn,t(count)+a21*h(count),u(:,count)+h(count)*a21*v1,varargin{:});
139    v2=U\ (L\ (f1+df_t-h(count)*J*gamma*v1));
140
141    % proposal for new value
142    u_new=u(:,count)+h(count)*v2;
143
144    % second method for error estimation still do to!!
145    v3=U\ (L\ ( feval(fcn,t(count)+h(count),u_new,varargin{:})-(6+sqrt(2))*(v2-f1)-2*(v1-f_u)+df_t));
146
147    % delta of iteration values
148    fcn_evals=fcn_evals+2;
149
150    % difference |u(:,count)-u(:,new)|
151    nu=abs(h(count)/6*(v1-2*v2+v3));
152
153    % estimated local error
154    err=1/sqrt(length(u(:,1)))*norm(nu/(atol+rtol*(u_new)));
155
156    % new stepsize proposal
157    h_new=(fac/err)^(1/3)*h(count); % todo devision by zero!
158
159    if (err>1) & (h_new>h_min)
160        % error condition not satisfied
161        % rejected stepsize
162        reject(count)=h(count);
163        % repeat step with smaller stepsize
164        h(count)=h_new;
165    else
166        % error condition satisfied
167        % time update

```

```

168     t(count+1)=t(count)+h(count);
169     % function update
170     u(:,count+1)=u_new;
171     % update stepsize
172     if h_new<h_min
173         % minimal stepsize
174         h(count+1)=h_min;
175     elseif h_new>h_max
176         % maximal stepsize
177         h(count+1)=h_max;
178     else
179         % accept new stepsize
180         h(count+1)=h_new;
181     end
182     % update reject vector
183     reject(count+1)=0;
184     % count update
185     count=count+1;
186 end
187 end
188 if nargout>2
189     info.fcn_evals=fcn_evals;
190     info.reject=reject;
191     info.h=h;
192 end
193 return
194
195 % end of function

```

A.4. neldermead

```

1 function [x_min,f_min,info]=neldermead(fcn,x,options,varargin)
2 %
3 % function [x_min,f_min,info]=neldermead(fcn,x,options,varargin)
4 %
5 % (c) Matthias Conrad in december 2004 (conrad@tiaco.de)
6 %
7 % description:
8 %
9 % A direct search method for unconstraint optimization problems. This simplex based method
10 % is the most popular standard Nelder-Mead-Method.
11 %
12 % version 1.0
13 %
14 % input arguments:
15 %
16 % fcn - objective function (inline function or string function)
17 % x - starting argument value
18 % handle options:
19 % options.max_iter - stop criterion: maximum of iteration
20 % options.max_eval - stop criterion: maximum of function evaluations
21 % options.x_tol - stop criterion: tolerance of argument values are close AND ...
22 % options.fcn_tol - ... tolerance of function values are close
23 % options.printout - if printout==0 no print out
24 % if printout==1 print out of each step
25 % if printout>=2 print out of termination criterion and f_min
26 % #varargin - further argument provided for the objective function fcn
27 %
28 % output arguments:
29 %
30 % x_min - argument values of the calculated minimum
31 % f_min - function value of the calculated minimum
32 %
33 % handle info:
34 % info.iter - number of iterations used
35 % info.fcn_evals - vector of fcn_evaluations used in each step
36 % info.method - vector of methods used in each step (string)
37 % info.fcn_value - vector of the minimum function values in each step
38 % info.simplex_set - 3D array of simplex set in each step
39 %
40 % reference:
41 %
42 % [1] C. T. Kelley.
43 % Iterative Methods for Optimization.
44 % SIAM. Society for Industrial and Applied Mathematics, Philadelphia, 1999.
45 %

```

```

46
47 % initialize
48 fcn=fcnchk(fcn,length(varargin));
49 x_v=x(:);
50 n=length(x_v);
51 X=zeros(n,n+1);
52 f=zeros(n+1,1);
53 rho=1;chi=2;psi=0.5;sigma=0.5;
54 delta=0.05;zero_delta=0.00025;sigma=0.5;
55 method='initial';
56 if nargin<3
57     max_eval=200*n;
58     max_iter=200*n;
59     x_tol=1e-8;
60     fcn_tol=1e-8;
61     printout=1;
62 else
63     if isfield(options,'max_iter')==0 max_iter=200*n; else max_iter=options.max_iter;end
64     if isfield(options,'max_eval')==0 max_eval=200*n; else max_eval=options.max_eval;end
65     if isfield(options,'x_tol')==0 x_tol=1e-8; else x_tol=options.x_tol; end
66     if isfield(options,'fcn_tol')==0 fcn_tol=1e-8; else fcn_tol=options.fcn_tol; end
67     if isfield(options,'printout')==0 printout=1; else printout=options.printout;end
68 end
69
70 % starting simplex
71 X(:,1)=x_v;
72 x(:)=x_v; f(1)=feval(fcn,x,varargin{:});
73 for j=1:n
74     y=x_v;
75     if y(j)~=0
76         y(j)=(1+delta)*y(j);
77     else
78         y(j)=zero_delta;
79     end
80     X(:,j+1)=y;
81     x(:)=y; f(j+1)=feval(fcn,x,varargin{:});
82 end
83 fcn_evals=n+1;
84 iter=1;
85 [f,i]=sort(f);
86 X=X(:,i);
87
88 % output printout & info
89 if printout>=1
90     fprintf('\nDirect Search Method using Nelder-Mead Algorithm (c) M. Conrad 2004-02-25\n')
91     if printout==1
92         fprintf('\nstep    evaluations          f(x)                procedure\n')
93         fprintf('%3d        %3d            %1.5e            %12s    \n',iter,fcn_evals,f(1),method)
94     end
95 end
96 if nargin>2
97     info.iter=1;
98     info.fcn_evals(1)=fcn_evals;
99     info.method(1)={method};
100    info.fcn_value(1,:)=f(1);
101    info.simplex_set(:, :, 1)=X;
102 end
103
104 % main algorithm
105 while (fcn_evals<max_eval) & (iter<max_iter) & ((max(abs(f(2:n+1))-f(1)))>fcn_tol)...
106     | max(max(abs(X(:,2:n+1)-X(:,1:n))))>x_tol)
107     iter=iter+1;
108     v=sum(X(:,1:n)-kron(X(:,n+1),ones(1,n)),2);
109     x_r=X(:,n+1)+(1+rho)/2*v;
110     x(:)=x_r; f_r=feval(fcn,x,varargin{:}); fcn_evals=fcn_evals+1;
111     if f_r<f(1)
112         x_e=X(:,n+1)+(1+chi)/2*v;
113         x(:)=x_e; f_e=feval(fcn,x,varargin{:}); fcn_evals=fcn_evals+1;
114         if f_e<f_r % expand 1
115             X(:,n+1)=x_e;
116             f(n+1)=f_e;
117             method='expand 1';
118         else % expand 2 (reflect, rejected expand 1)
119             X(:,n+1)=x_r;
120             f(n+1)=f_r;
121             method='expand 2';
122         end
123     else

```

```

124     if f_r<f(n) % reflect
125         X(:,n+1)=x_r;
126         f(n+1)=f_r;
127         method='reflect';
128     else
129         if f_r<f(n+1) % contract...
130             x_c=X(:,n+1)+(1+psi)/2*v;
131             x(:)=x_c; f_c=feval(fcn,x,varargin{:}); fcn_evals=fcn_evals+1;
132             if f_c<=f_r % contract outside
133                 X(:,n+1)=x_c;
134                 f(n+1)=f_c;
135                 method='contract outside';
136             else % shrink...
137                 method='shrink';
138             end
139         else % contract...
140             x_k=X(:,n+1)+(1-psi)/2*v;
141             x(:)=x_k; f_k=feval(fcn,x,varargin{:}); fcn_evals=fcn_evals+1;
142             if f_k<f(n+1) % contract inside
143                 X(:,n+1)=x_k;
144                 f(n+1)=f_k;
145                 method='contract inside';
146             else % shrink...
147                 method='shrink';
148             end
149         end
150         if strcmp(method,'shrink') % shrink
151             for j=2:n+1
152                 X(:,j)=X(:,1)+sigma*(X(:,j)-X(:,1));
153                 x(:)=X(:,j); f(j)=feval(fcn,x,varargin{:});
154             end
155             fcn_evals=fcn_evals+n;
156         end
157     end
158 end
159 [f,i]=sort(f);
160 X=X(:,i);
161 if printout==1
162     fprintf('%3d          %4d          %1.5e          %12s \n',iter,fcn_evals,f(1),method)
163 end
164 if nargout>2
165     info.iter=iter;
166     info.fcn_evals(iter)=fcn_evals;
167     info.method(iter)={method};
168     info.fcn_value(iter,:)=f(1);
169     info.simplex_set(:, :, iter)=X;
170 end
171 end % while
172
173 % output printout & info
174 f_min=f(1);
175 x_min=X(:,1);
176 if printout>=1
177     fprintf('\nTermination of method: \n')
178     if (fcn_evals>max_eval)
179         fprintf('maximum of %3d function evaluations has been reached \n', fcn_evals)
180     elseif (iter>max_iter)
181         fprintf('maximum of iterations has been reached %3d \n', iter)
182     else (max(abs(f(2:n+1)-f(1)))<=fcn_tol & (max(max(abs(X(:,2:n+1)-X(:,1:n))))<=x_tol));
183         fprintf('convergence criteria has been reached\n')
184         fprintf(' tolerance of x %1.5e \n', x_tol)
185         fprintf(' tolerance of f %1.5e \n', fcn_tol)
186     end
187     fprintf('current function value %1.5e\n\n', f(1))
188 end
189 return
190
191 % end of function

```

A.5. bfgs

```

1 function [x_min, f_min, info]=bfgs(fcn,x,options,varargin)
2 %
3 % function [x_min, f_min, info]=bfgs(fcn,x,options,varargin)
4 %
5 % (c) Katja Hansen and Matthias Conrad in July 2004 (conrad@tiaco.de)

```

```

6 %
7 % description:
8 %
9 % This is a quasi-Newton method for an unconstraint optimisation problem. It's the
10 % globalised BFGS (Broyden-Fletcher-Goldfarb-Schanno) method with a Wolfe-Powell
11 % linesearch method.
12 %
13 % version: 0.4
14 %
15 % input arguments:
16 %
17 % fcn - objective function (inline function or string function)
18 % x - starting argument value
19 % handle options:
20 % options.max_iter - stop condition: maximum of iteration
21 % options.max_eval - stop criterion: maximum of function evaluations
22 % options.epsilon - epsilon >=0 |s. c.: tolerance of norm(gradient) is close to 0
23 % options.H0 - s.p.d. starting matrix of the BFGS update matrix H
24 % options.sigma - BFGS | sigma in (0,1/2)
25 % options.rho - BFGS | rho in (sigma,1)
26 % options.gamma - Wolfe-Powell | gamma>1
27 % options.t0 - Wolfe-Powell | t0>0
28 % options.tau1 - Wolfe-Powell Phase B | tau1 in (0,0.5]
29 % options.tau2 - Wolfe-Powell Phase B | tau2 in (0,0.5]
30 % options.numGrad - if numGrad==1 numerical calculation of the gradient
31 % options.h - adjust the numerical gradient step size
32 % options.grad - function which should be used to calculate the derivative
33 % of fcn if numGrad<>1
34 % options.printout - if printout==1 print out of each step incl. Wolfe-Powell steps
35 % if printout==2 print out of each step without WP-iterations
36 % if printout==3 print out of termination criterion and f_min
37 % if printout>=4 no print out
38 % #varargin - further argument provided for the objective function fcn and the gradient
39 %
40 % output arguments:
41 %
42 % x_min - argument values of the calculated minimum
43 % f_min - function value of the calculated minimum
44 % handle info:
45 % info.iter - number of iterations used
46 % info.fcn_eval - vector of fcn_evaluations used in all steps
47 % info.fcn_min - vector of the minimum function values in each step
48 %
49 % reference:
50 %
51 % [1] C. Geiger and C. Kanzow.
52 % Numerische Verfahren zur Lösung unrestringierter Optimierungsaufgaben.
53 % Springer, Heidelberg 1999.
54 %
55 %
56 % initialize
57 fcn=fcnchk(fcn,length(varargin)); % read function
58 n=length(x); % dimension of optimization problem
59 if nargin<3 | isempty(options) % set default parameters
60 options.max_iter=300;
61 options.max_eval=100*n
62 options.epsilon=1e-4;
63 options.H0=eye(length(x));
64 options.sigma=0.25;
65 options.rho=0.75;
66 options.gamma=10;
67 options.t0=1e-0;
68 options.tau1=0.1;
69 options.tau2=0.5;
70 options.numGrad=1;
71 options.h=sqrt(eps);
72 options.printout=3;
73 else % read and set default parameters
74 if isfield(options,'max_iter')==0 options.max_iter=300; end
75 if isfield(options,'max_eval')==0 options.max_eval=100*n; end
76 if isfield(options,'epsilon')==0 options.epsilon=1e-4; end
77 if isfield(options,'H0')==0 options.H0=eye(n); end
78 if isfield(options,'sigma')==0 options.sigma=0.25; end
79 if isfield(options,'rho')==0 options.rho=0.75; end
80 if isfield(options,'gamma')==0 options.gamma=10; end
81 if isfield(options,'t0')==0 options.t0=1e-0; end
82 if isfield(options,'tau1')==0 options.tau1=0.1; end
83 if isfield(options,'tau2')==0 options.tau2=0.5; end

```

```

84     if isfield(options,'numGrad')==0 options.numGrad=1;         end
85     if isfield(options,'h')==0     options.h=sqrt(eps);         end
86     if isfield(options,'printout')==0 options.printout=3;      end
87 end
88 fcn_eval=0; iter=1; info.fcn_eval=0; % initialize counters
89 d=zeros(n,1); t=options.t0; % search direction; stepsize;
90 y=d'; % difference of the gradients in x and x_new
91 s=d; x_new=d; H=options.H0; % difference of x_k and x_{k+1}; new x; initial BFGS update matrix
92 f= feval(fcn,x,varargin{:}); % calculation of the objective function in x
93 if options.numGrad==1 % calculation of the gradient in x
94     [gradf,grad_eval]= feval(@num_grad,x,f,n,options.h,fcn,varargin{:});
95 else
96     gradf= feval(options.grad,x,varargin{:});
97     grad_eval=0;
98 end
99 gradf_new=zeros(size(gradf)); % gradient in x_new (new x)
100 fcn_eval=grad_eval+1;
101 if options.printout<=3 % output to display
102     fprintf('\nBFGS Method (c) K. Hansen and M. Conrad 2004-08-13\n')
103     if options.printout<=2
104         fprintf('\n step      evaluations      f(x)           stepsize      norm(grad(f(x)))')
105         if options.printout==1
106             fprintf('  grad(f(x))d\n')
107         else
108             fprintf('\n')
109         end
110     end
111 end
112 info.fcn_min(1)=f; info.fcn_eval(1)=fcn_eval; info.p(:,iter)=[x',gradf]'; % initial infos
113
114 % main algorithm
115 while (norm(gradf)>options.epsilon) & (iter<=options.max_iter)& (fcn_eval<=options.max_eval)
116     iter=iter+1;
117     d=-H\gradf'; % calculation of the searchdirection d=-H^{-1}*gradF(x)
118     if (-gradf*d)<0 d=-gradf'; end % test if searchdirection is a clever one
119     d=d/norm(d); % unit searchdirection vector
120     if options.printout<=2 % output to display
121         fprintf('%3d      %4d      %2.6e      %2.6e      %2.6e\n',iter-1,fcn_eval,f,t,norm(gradf));
122     end
123     % Wolfe-Powell line search algorithm
124     [t,phi_t,fcn_eval]=WP(d,x,f,gradf,iter,fcn_eval,options,fcn,varargin{:});
125     f_new=phi_t; x_new=x+t*d; % update new function and argument values
126     if t>1 options.t0=t; end % save new initial step length
127     if options.numGrad==1 % calculate numerical gradient
128         [gradf_new,grad_eval]=feval(@num_grad,x_new,f_new,n,options.h,fcn,varargin{:});
129     else % calculate gradient
130         gradf_new=feval(options.grad,x_new,varargin{:});
131         grad_eval=0;
132     end
133     fcn_eval=fcn_eval+grad_eval; % update count of function evaluations
134     s=x_new-x; y=gradf_new-gradf; % calculate differences
135     H=(H+(y'*y)/(y*s)-(H*s*s'*H)/(s'*H*s)); % BFGS update matrix
136     x=x_new; gradf=gradf_new; f=f_new; % update iteration values
137     info.fcn_min(iter)=f; info.fcn_eval(iter)=fcn_eval; info.p(:,iter)=[x',gradf_new]'; % infos
138 end % while
139 info.iter=iter; % infos
140 x_min=x; f_min=f;
141
142 % output of function
143 if options.printout<=3 % output to display
144     fprintf('\ntermination of method: \n')
145     if fcn_eval>=options.max_eval
146         fprintf('maximum of %3d function evaluations has been reached \n',fcn_eval)
147     end
148     if iter>=options.max_iter
149         fprintf('maximum of %3d iterations has been reached \n',iter)
150     end
151     if norm(gradf)<options.epsilon;
152         fprintf('convergence critica has been reached\n')
153         fprintf('  norm(f(x))=%1.5e \n',norm(gradf))
154     end
155     fprintf('current function value f(x)=%1.5e\n\n',f_min)
156 end
157 return
158 % end of function
159
160 % phase A of Wolfe-Powell algorithm
161 % phidiff_0 : derivative of phi in t=0

```

```

162 function [t,phi_t,fcn_eval]=WP(d,x0,f,gradf,iter,fcn_eval,options,fcn,varargin)
163     phi_0=f; % calculation of phi(0)
164     phidiff_0=gradf*d; % calculation of the first derivative in x0
165     phi_min=phi_0; % initialize variable for saving the minimum of phi(t)
166     t_min=0; % initialize argument values of the minimum
167     t=options.t0; % initialize initial step length
168     x_t=x0+t*d; % calculate new search argument
169     phi_t=feval(fcn,x_t,varargin{:}); % phi(t)=f(x+t*d)=f(x_t)
170     if options.numGrad==1 % calculate numerical gradient in direction d
171         [phidiff_t,grad_eval]=feval(@num_gradd,x_t,phi_t,options.h,d,fcn,varargin{:});
172     else % calculate gradient in direction d
173         gradFt=feval(options.grad,x_t,varargin{:});
174         phidiff_t=gradFt*d;
175         grad_eval=0;
176     end
177     fcn_eval=fcn_eval+1+grad_eval; % update count of function evaluations
178     % first of all third case in the alg. (rekursion)
179     % while ( psi(t) < 0 & phiAbl(t) < rho* phidiff_0 ) WP-Phase A
180     while ((phi_t-phi_0-options.sigma*t*phidiff_0)<0) & (phidiff_t<(options.rho*phidiff_0))
181         t=options.gamma*t; % load
182         x_t=x0+t*d;
183         phi_t=feval(fcn,x_t,varargin{:});
184         if options.numGrad==1 % calculate numerical gradient in direction d
185             [phidiff_t,grad_eval]=feval(@num_gradd,x_t,phi_t,options.h,d,fcn,varargin{:});
186         else % calculate gradient in direction d
187             gradFt=feval(options.grad,x_t,varargin{:});
188             phidiff_t=gradFt*d;
189             grad_eval=0;
190         end
191         if phi_t<phi_min % smaller than the so far known minimum?
192             phi_min=phi_t;
193             t_min=t;
194         end
195         fcn_eval=fcn_eval+1+grad_eval; % update count of function evaluations
196         if options.printout==1 % output to display
197             fprintf('%3d.A          %4d          %2.6e          %2.6e          %2.6e \n',...
198                 iter-1,fcn_eval,phi_t,t,phidiff_t)
199         end
200     end
201     if (phi_t-phi_0-options.sigma*t*phidiff_0)>=0 % first case if psi(t) >=0
202         a=0;b=t;
203         [t,phi_t,fcn_eval]=WPhaseB(a,b,x0,d,phi_0,phidiff_0,phi_min,t_min,iter,fcn_eval,...
204             options,fcn,varargin{:}); %gehe zu B0
205     end
206     if options.printout==1 % output to display
207         fprintf('%3d.A final          %4d          %2.6e          %2.6e          %2.6e \n',iter-1,...
208             fcn_eval,phi_t,t,phidiff_t)
209     end
210     % second case.
211     % psi(t)<0 and phiAbl(t)>= rho*phidiff_0)
212     % present t is the result of WP-alg
213     % the minimal t is saved as solution
214     if phi_min<phi_t
215         phi_t = phi_min;
216         t=t_min;
217     end
218
219 return
220 % end of function
221
222 % phase B of Wolfe-Powell-alg
223 function [t,phi_t,fcn_eval]=WPhaseB(a,b,x0,d,phi_0,phidiff_0,phi_min,t_min,iter,...
224     fcn_eval,options,fcn,varargin)
225     t=(a+options.tau1*(b-a)+b-options.tau2*(b-a))/2; % choose t in [a+tau1(b-a),b-tau2(b-a)]
226     x_t=x0+t*d;
227     phi_t=feval(fcn,x_t,varargin{:}); % phi(t)=f(x+t*d)=f(x_t)
228     if options.numGrad==1 % calculate numerical gradient in direction d
229         [phidiff_t,grad_eval]=feval(@num_gradd,x_t,phi_t,options.h,d,fcn,varargin{:});
230     else % calculate gradient in direction d
231         gradFt=feval(options.grad,x_t,varargin{:});
232         phidiff_t=gradFt*d;
233         grad_eval=0;
234     end
235     fcn_eval=fcn_eval+1+grad_eval; % update count of function evaluations
236     if phi_t<phi_min % smaller than the so far known minimum?
237         phi_min=phi_t;
238         t_min=t;
239     end

```

```

240 if (phi_t-phi_0-options.sigma*t*phidiff_0)>=0 % first case if psi(t)>=0
241 if options.printout==1
242     fprintf('%3d.B up %4d %2.6e %2.6e %2.6e \n',iter-1,...
243         fcn_eval,phi_t,t,phidiff_t)
244 end % b=t and start again
245 [t,phi_t,fcn_eval]=WPhaseB(a,t,x0,d,phi_0,phidiff_0,phi_min,t_min,iter,fcn_eval,...
246     options,fcn,varargin{:});
247 elseif ((phidiff_t) < (options.rho* phidiff_0)) % third case elseif phiAbl(t) < rho*phiAbl(0)
248 if options.printout==1
249     fprintf('%3d.B down %4d %2.6e %2.6e %2.6e \n',iter-1,...
250         fcn_eval,phi_t,t,phidiff_t)
251 end % a=t and start again
252 [t,phi_t,fcn_eval]=WPhaseB(t,b,x0,d,phi_0,phidiff_0,phi_min,t_min,iter,fcn_eval,...
253     options,fcn,varargin{:});
254 end;
255 % second case
256 % the present t is the result of the WP-alg
257 % the minimal t is saved as solution
258 if phi_min<phi_t % who is the smallest?
259     phi_t = phi_min;
260     t=t_min;
261 end
262 return
263 % end of function
264
265 % num_gradd(f,d,F,SIM)
266 % numerical calculation of the ascent of F:R^n->R into the direction d standing in f.
267
268 function [gradf_d,fcn_eval]=num_gradd(x,f,h,d,fcn,varargin)
269     fcn_eval=1; % count function evaluations
270     h=max(abs(h*x))*d; %% scale considering the order of x stepsizevector
271     %gradf_d=(feval(fcn,x+h,varargin{:})-feval(fcn,x-h,varargin{:}))/ (2*norm(h));
272     gradf_d=(feval(fcn,x+h,varargin{:})-f)/(norm(h)); % right hand difference quotient
273 return
274 % end of function
275
276 % num_grad(f,F,SIM)
277 % numerical calculation of the gradient of the function F:R^n->R
278 % at the point f
279 % with reference to the already known functionvalues F(x) in x
280 % the output is a linevektor
281
282 function [grad_f,fcn_eval]=num_grad(x,f,n,h,fcn,varargin)
283     fcn_eval=n; % count function evaluations
284     grad_f=zeros(n,1)'; % initialize gradient
285     hv=zeros(n,1); % initialize the stepsizevector
286     for j=1:n
287         % step into direction x(j) in according to the order of x(j)
288         hv(j)=h*abs(x(j));
289         grad_f(j)=(feval(fcn,x+hv,varargin{:})-f)/hv(j); % right hand difference quotient
290         %grad_f(j)=(feval(fcn,x+hv,varargin{:})-feval(fcn,x-hv,varargin{:}))/ (2*hv(j));
291         hv(j)=0;
292     end
293 return
294 % end of function

```


Danksagung



„Keine Schuld ist dringender, als die, Dank zu sagen.“

Marcus Tullius Cicero (106–43)

Zunächst gilt mein besonderer Dank meinen beiden Betreuern Bernd Fischer und Achim Peters. Der Dank, den ich empfinde, geht weit über die gute wissenschaftliche Betreuung hinaus. Ihre natürliche Art, Wissenschaft mit Begeisterung, Leben und vor allem mit Menschlichkeit zu füllen, ist für mich ein großes Vorbild.

In der Zeit meiner wissenschaftlichen Ausbildung habe ich im Institut für Mathematik stets eine angenehme Arbeitsatmosphäre vorgefunden. Nicht nur im administrativen Bereich war jederzeit Unterstützung vorhanden. Besonders habe ich die vielen kleinen wissenschaftlichen und freundschaftlichen Gespräche auch zwischen „Tür und Angel“ in guter Erinnerung. Hier gilt mein Dank allen meinen Kolleginnen und Kollegen. Dirk Langemann danke ich für die Korrekturen, Hinweise und Vorschläge. Bei Birgit Schneider möchte ich mich herzlichst für die schönen und immer wieder erbauenden Gespräche bedanken. Besonders möchte ich hierbei Jan Modersitzki, Oliver Mahnke, Stefan Heldmann, Nils Papenberg, Karsten Keller und Jürgen Prestin erwähnen. In Freundschaft verbunden möchte ich meinen ehemaligen Kollegen und Zimmergenossen Sven Kabus und Stefan Wirtz danken, die mich auf viele kleine und große Entdeckungsreisen mitgenommen haben.

Während der Jahre meiner Promotion konnte ich Studentinnen und Studenten für meine wissenschaftliche Arbeit begeistern. So entstanden in dieser Zeit etliche Seminar-, Studien- und Bachelorarbeiten. Diesbezüglich möchte ich mich besonders bei den (ehemaligen) Studentinnen und Studenten Jan Moltz, Katja Hansen, Inken Wohlers, Britta Göbel, Britta Nisius, Gaby Wangorsch und Sylvia Zebrowski bedanken. Es hat mich mit Freude erfüllt zu sehen, mit welcher Leidenschaft und mit welchem Engagement diese an dem Themen

gearbeitet haben.

Meine Wege führten mich jedoch auch aus dem Elfenbeinturm der „Alten Seefahrtsschule“ heraus. Die Zusammenarbeit mit den Mitgliedern der Forschergruppe „Selfish Brain“ war für mich „Nicht-Mediziner“ eine Wohltat. Diesbezüglich möchte ich mich im besonderen bei den „Leuten“ aus der KEF bedanken. Freundschaftlich hervorzuheben ist Christian Hubold, mit dem ich wissenschaftlich eng zusammenarbeiten durfte. Als Institutionen möchte ich dem Institut für Mathematik, der Medizinischen Klinik I und schließlich der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken.

Meine geleistete wissenschaftliche Arbeit bestände jedoch nur im Konjunktiv Irrealis, wenn mich Liebe und Freundschaft nicht auf meinem Weg begleitet hätten. Meinen Eltern Regina und Martin Conrad danke ich für die Unterstützung, ihre Liebe und Vertrauen. Diese Geschenke zu empfangen ist ein großes Glück und haben mir meinen Weg im Leben geebnet. Weiterhin danke ich Martin Conrad für das Korrekturlesen.

Zwischen diesen Zeilen stehen die unausgesprochenen Worte, die meine tiefe Dankbarkeit zeigen. Zuweilen war der gemeinsame Weg mit besonderen Menschen nur sehr kurz, doch in meinem Herzen führt dieser Weg weiter. Ich möchte mich herzlich bei Fanny und Anne Hoffmann und den jungen Familien von Kim Bokelmann und Maren Dierks für ihre Freundschaft bedanken. Ich danke meiner Schwester und Freundin Johanna Conrad aus tiefsten Herzen. Abschließend und ohne weitere Worte möchte ich meinen Dank an Torsten Stallbohm richten.



... Des Lebens Ruf an uns wird niemals enden...
Wohlan denn, Herz nimm Abschied und gesunde!“

Hermann Hesse (1877–1962), am 4. Mai 1941

Glossar

α-MSH 7
Das Peptidhormon α-MSH wird durch Leptin stimuliert und wirkt im paraventriculären Nucleus auf die Sättigkeit.

α-Zelle 139
Die α-Zellen sitzen in der Bauchspeicheldrüse (siehe Pankreas) und sind glukagonproduzierende Zellen (siehe Glukagon).

β-Zelle 13
Die β-Zellen sitzen in der Bauchspeicheldrüse (siehe Pankreas) und sind insulinproduzierende Zellen. Werden diese Zellen z. B. durch eine Autoimmunreaktion zerstört, führt dieses zum Typ 1 Diabetes (siehe Diabetes mellitus).

ACTH 13
ACTH ist die Abkürzung für Adrenocorticotropes Hormon und wird in der Adrenohypophyse gebildet. ACTH gelangt über den Blutkreislauf zur Nebenniere, wo es die Bildung von Glucocorticoiden u. a. Cortisol, anregt.

Adipositas 5
Die Adipositas oder Fettleibigkeit ist eine Bezeichnung für schweres Übergewicht. Der Grad des Übergewichts ergibt sich auch dem Körpermassenindex (BMI, engl. Body Mass Index)
$$\text{BMI} = \frac{\text{Körpergewicht}}{\text{Körpergröße}^2}$$
 (Körpergewicht in Kilogramm, Körpergröße in Metern).

Kategorie	BMI
Untergewicht	< 18.5
Normalgewicht	18.5 – 25.0
Übergewicht	25.0 – 30.0
Adipositas Grad 1	30.0 – 35.0
Adipositas Grad 2	35.0 – 40.0
Adipositas Grad 3	40.0 – 50.0
Adipositas Grad 4	> 50

Die Adipositas und vor allem ihre unmittelbaren Folgeerkrankungen gelten Schätzungen zufolge als eine der gravierendsten Gesundheitsstörungen unserer Zeit und sind in den Industrienationen für über 5 % aller Gesundheitskosten verantwortlich.

Adrenalin 13
Das Hormon Adrenalin wird im Nebennierenmark gebildet. In Stresssituationen kann es ins

Blut ausgeschüttet werden. Adrenalin vermittelt unter anderem durch eine Steigerung der Herzfrequenz und einen Anstieg des Blutdrucks eine schnelle Bereitstellung von Energiereserven, insbesondere von Glukose. Weiterhin dient Adrenalin im Zentralnervensystem als Neurotransmitter.

afferente Nervenbahnen 5
Afferente Nervenbahnen sind die Gesamtheit aller von der Peripherie zum Zentralnervensystem laufenden Nervenfasern.

ATP 6
Adenosin Triphosphat (ATP) ist ein energiereiches Molekül. Im Organismus dient ATP als universell verfügbare Energie in den Zellen und als Regulator energieliefernder Prozesse. Hierbei wird ATP aus verschiedenen Energieträgern z. B. Glukose gewonnen.

BDNF 9
BDNF (engl. brain-derived neurotrophic factor) ist ein Neurotrophin, es hält die Funktionen von Neuronen aufrecht und fördert das Wachstum von neuen Nervenzellen. BDNF besitzt einen Einfluß auf die Langzeitpotenzierung und ist so eng mit Lernen und Gedächtnisbildung assoziiert.

Cortisol 6
Das Hormon Cortisol oder Hydrocortison gehört zur Gruppe der Glucocorticoide und wird in der Nebennierenrinde gebildet. Stimuliert wird die Cortisolausschüttung durch ACTH. Eine Überfunktion (Hypercortisolismus) führt zum klinischen Bild des Morbus Cushing, eine Unterfunktion (Hypocortisolismus) zum Morbus Addison.

CRH 13
Das Corticotropin Releasing Hormon (CRH, häufig auch CRF, engl. corticotropin releasing factor) ist ein Polypeptid und wird im paraventriculären Nucleus des Hypothalamus gebildet. CRH stimuliert die Ausschüttung von ACTH in der Adrenohypophyse.

Cytosol 13
Unter Cytosol versteht man die Flüssigkeit innerhalb von Zellen, in dem sich Proteine befinden, die wichtige Rollen bei der Signaltransduktionen spielen.

- Diabetes mellitus** 5
Diabetes mellitus ist der Oberbegriff für eine Gruppe von Stoffwechselkrankheiten, denen allen das Hauptsymptom, die Ausscheidung von Zucker im Urin, gemein ist. Dem Diabetes liegt zumeist ein Insulinmangel oder jedoch eine Insulin-Dysfunktion zugrunde. Es wird z. B. zwischen Typ 1 und Typ 2 Diabetes unterschieden. Bei dem Typ 1 Diabetes sind die β -Zellen des Pankreas' durch eine Immunreaktion zerstört. Es kann kein körpereigenes Insulin synthetisiert werden und der Blutzucker steigt an. Der Typ 2 Diabetes (engl. Non-Insulin-dependend Diabetes mellitus), auch Altersdiabetes genannt, tritt häufig im Zusammenhang mit Übergewicht und Metabolischem Syndrom auf. Der Typ 2 Diabetes kann dadurch entstehen, daß eine hohe Insulinproduktion der β -Zellen auf Dauer nicht aufrecht erhalten werden kann. Somit kann die Blutglukose nicht mehr ins periphere Gewebe abgeführt werden und eine Typ 2 Diabetes entsteht.
- effferente Nervenbahnen** 5
Efferente Nervenbahnen sind die Gesamtheit aller von dem Zentralnervensystem zur Peripherie laufenden Nervenfasern.
- GABA** 10
Die γ -Aminobuttersäure (GABA) ist neben dem stimulatorischen Glutamat der wichtigste inhibitorische Neurotransmitter im Zentralnervensystem.
- GABA-erg** 10
Als GABA-erg werden Neuronen bezeichnet, die GABA freisetzen können.
- Ghrelin** 8
Ghrelin (engl. **G**rowth **H**ormone **R**elease) wird in der Magenschleimhaut gebildet und ist ein appetitanregendes Hormon.
- Glukagon** 6
Glukagon ist ein Hormon, das die Konzentration der Blutglukose steigert und somit dem Insulin entgegenwirkt. Es wird in den Langerhanschen Inseln der Bauchspeicheldrüse (α -Zellen) gebildet. Glukagon kann von der Leber inaktiviert werden.
- Glukose** 5
Auch Traubenzucker oder Dextrose genannt, ist ein einfacher Zucker (Monosaccharid). Die Summenformel von Traubenzucker ist $C_6H_{12}O_6$. Glukose ist einer der wichtigsten Energielieferanten des Organismus'. Glukose kann durch Abbau in ATP umgewandelt werden.
- Glukostase** 7
Die Glukostase ist der nach der glukostatischen Hypothese erwartete regulierte Gleichgewichtspunkt (Setpoint).
- glukostatische Hypothese** 6
Die glukostatische Hypothese geht davon aus, daß die Blutglukose im Organismus konstant gehalten wird, also eine geregelte Größe ist. Auf äußere Einflüsse reagierend dienen Insulin, Glukagon, Cortisol usw. demnach vorrangig dazu, die Blutglukose im vorgegebenen Gleichgewichtspunkt zu halten.
- Glukosurie** 22
Als Glukosurie bezeichnet man die Ausscheidung von Glukose über den Harn. Dieses geschieht, wenn die Blutglukose einen Schwellwert von ca. 180 mg dl^{-1} überschreitet. Eine Glukosurie kennzeichnet einen ungenügend eingestellten Diabetes mellitus.
- GLUT1** 9
Der GLUT1 ist ein Glukosetransporter, der Glukose insulinunabhängig hochaffin bindet und über die Zellmembran befördert. Der GLUT1 bestimmt den Transport von Glukose über die Bluthirnschranke, ist jedoch ebenso überall im Organismus zu finden ist.
- GLUT4** 9
Der insulinabhängige Glukosetransporter GLUT4 ist in Fett- und Muskelzellen zu finden. Er besitzt eine hohe Affinität und transportiert Glukose aus dem Blutkreislauf in das Zellinnere.
- Glutamat** 8
Der Neurotransmitter Glutamat zählt zu den Aminosäuren und spielt im Zellstoffwechsel eine wesentliche stimulatorische Rolle. In der Lebensmittelindustrie wird Glutamat auch als Geschmacksverstärker eingesetzt.
- glutamaterg** 10
Als glutamaterg werden Neuronen bezeichnet, die Glutamat freisetzen können.
- Glykogen** 62
Glykogen ist ein Polysaccharid und gilt als Energielieferant. In der Leber und in der Muskulatur wird bei ausreichendem Angebot von Energie Glykogen aufgebaut; bei vermehrtem Energiebedarf wird es in der Leber zu Glukose aufgespalten und dem Organismus wieder bereitgestellt.
- GR** 13
Der Glucocorticoid Rezeptor (GR) ist ein intrazellulärer Rezeptor der Cortisol niedrigaffin bin-

- det und über Signaltransduktion eine inhibitorische Wirkung auf die Ausschüttung von CRH besitzt.
- Hippocampus** 10
Der Hippocampus liegt zwischen dem Zwischenhirn und Neocortex und zählt zu den evolutionär ältesten Strukturen des Gehirns. Er gilt als zentrale Schaltstelle und als Region für Gedächtnisbildung (siehe Abbildung 2.2).
- HPA-System** 12
Das Limbisch-Hypothalamisch-Hypophysen-Nebennieren-System (LHPA-System, engl. limbic-hypothalamic-pituitary-adrenal system) wird oft auch Streß-Achse oder HPA-System (engl. hypothalamic-pituitary-adrenal system) genannt. Dieses neuroendokrine System kontrolliert die Streßreaktionen und das Glukose-Allokations-System. Cortisol aus der Nebenniere wird durch ACTH aus der Hypophyse, dieses durch CRH aus dem Hypothalamus und dieses wiederum durch glutamaterge Signale aus dem Limbischen System stimuliert. In einem Feedbackmechanismus wirkt Cortisol wiederum via MR und GR auf sich selbst.
- Hyperglykämie** 141
Mit der Hyperglykämie bezeichnet man einen Blutzuckerwert, der über den Normwerten liegt (Nüchtern bei über 100 mg dl^{-1}). Bei einer Hyperglykämie treten unter anderem Symptome wie Müdigkeit, Gewichtsabnahme, Bauchschmerzen und Verwirrung auf.
- Hypoglykämie** 7
Mit der Hypoglykämie bezeichnet man einen zu niedrigen Blutzuckerwert (unter 40 mg dl^{-1}). Oft treten mit der Hypoglykämie eine verminderte Hirnleistung und eine vermehrte Adrenalinausschüttung auf. Eine Hypoglykämie aktiviert gegenregulatorische neuroendokrine Systeme wie das HPA-System.
- Hypophyse** 13
Die Hypophyse grenzt an die Keilbeinhöhle an der Schädelbasis (siehe Abbildung 2.2). Sie unterteilt sich in die Adrenohypophyse und die Neurohypophyse.
- Hypothalamus** 12
Der Hypothalamus liegt im unteren Bereich des Zwischenhirns und ist ein wichtiges Steuerungs-zentrum des Vegetativen Systems (siehe Abbildung 2.2). Im Hypothalamus befinden sich Regulatoren für verschiedenste homöostatische Regelkreise (z. B. das HPA-System).
- Insulin** 5
Insulin ist ein Peptidhormon und wird in den β -Zellen des Pankreas gebildet. Insulin ermöglicht es, via Glut4 Transporter Glukose aus dem Blutkreislauf in das Muskel- und Fettgewebe abzuführen. Ist eine Unterfunktion von Insulin vorhanden, kann dieses zum Diabetes mellitus führen.
- Insulinresistenz** 67
Unter Insulinresistenz versteht man das verminderte Ansprechen der Zellen des menschlichen Organismus' auf Insulin. Neben Leber und Muskulatur reagiert ebenso Fettgewebe unempfindlicher auf das Hormon Insulin.
- Ketonkörper** 6
Ketonkörper sind Energieträger, die vor allem bei Hunger oder Diät aus Fettsäuren gebildet werden. Zur Energiegewinnung aus Ketonkörper müssen Gehirn und Muskeln jedoch zunächst Enzyme aufwendig exprimieren. In Hungerzeiten können Ketonkörper einen beträchtlichen Anteil zur Energiegewinnung beitragen.
- Laktat** 5
Laktat ist Milchsäure, die bei unvollständiger Metabolisierung von Glukose (Glykolyse) entsteht und als Energielieferant dient.
- Leptin** 5
Leptin ist ein Hormon, das durch das sogenannte obese-Gen (ob) kodiert und von Fettzellen gebildet wird. Es hat eine appetithemmende Wirkung und spielt damit eine wichtige Rolle bei der Regulierung des Fettstoffwechsels von Säugetieren.
- LH** 11
Der laterale Hypothalamus (LH) ist eine Teilregion des Hypothalamus und gilt als das Appetitzentrum. Eine Aktivierung dieser Hirnregion steigert das Hungergefühl.
- LHPA-System** 12
siehe HPA-System.
- Lipostase** 7
Die Lipostase ist der nach der lipostatischen Hypothese erwartete regulierte Gleichgewichtspunkt (Setpoint).
- lipostatische Hypothese** 6
Die lipostatische Hypothese geht davon aus, daß der Energiespeicher im Organismus konstant gehalten wird, also eine geregelte Größe ist. Unter anderem geben Leptin und Insulin langfristige Signale über die in Muskel und Fettgewebe

- abgespeicherte Energie und dienen so als Regler für die Homöostase.
- LTD** 19
Die Langzeit-Depression (LTD, engl. long-term depression) beschreibt einen zellulären Mechanismus, der für die synaptische Plastizität verantwortlich ist. Es werden durch die LTD synaptische Verbindungen langfristig geschwächt und die LTD besitzt somit Einfluß auf die Gedächtnisbildung.
- LTP** 18
Die Langzeit-Potenzierung (LTP, engl. long-term potentiation) beschreibt einen zellulären Mechanismus, der für die synaptische Plastizität verantwortlich ist. Es werden durch die LTP synaptische Verbindungen langfristig verfestigt und die LTP besitzt somit Einfluß auf die Gedächtnisbildung.
- Morbus Addison** 15
Beim Morbus Addison handelt es sich um eine Unterfunktion der Nebennieren, die unbehandelt tödlich verläuft. Cortisol und andere in den Nebennieren gebildete Hormone werden in zu geringen Mengen synthetisiert. Symptome dieser Krankheit sind unter anderem niedriger Blutdruck, bräunliche Verfärbung der Haut sowie Gewichtsverlust. Eine Behandlung erfolgt z. B. durch die Gabe von Hydrocortison in Form von Tabletten.
- Morbus Cushing** 13
Der Morbus Cushing wird auch zentrales Cushing-Syndrom genannt; diese Erkrankung ist durch eine Überproduktion von Cortisol gekennzeichnet, die zentral durch eine überhöhte Expression von ACTH ausgelöst wird. Symptome dieser Krankheit sind unter anderem Vollmondgesicht, diabetischer Stoffwechsel und Osteoporose.
- MR** 13
Der Mineralocorticoid Rezeptor (MR) ist ein intrazellulärer Rezeptor, der Cortisol hochaffin bindet und über Signaltransduktion eine Wirkung auf die Ausschüttung von CRH besitzt.
- mRNA** 20
Die mRNA (engl. messenger-RNA) ist eine direkte RNA-Kopie eines zu einem Gen gehörigen Teilabschnitts der DNA. Sie wird während des Vorgangs der Transkription hergestellt.
- Neocortex** 10
Der Neocortex (Großhirnrinde) bildet den Großteil der Oberfläche des Großhirns (rund 90%) und zählt zu den evolutionär jüngsten Strukturen des Gehirns (siehe Abbildung 2.2). In dieser Region werden unter anderem sensorische Informationen mit Gedächtnisinhalten verglichen.
- Neuropeptid** 5
Neuropeptide dienen als Botenstoffe im Zentralnervensystem. Sie nehmen oft eine Zwischenstellung zwischen Hormonen und reinen Neurotransmittern ein und können die Wirkung von anderen Transmittern stimulieren oder hemmen.
- Neurotrophin** 8
Neurotrophine dienen als Signalstoffe zwischen Nervenzellen. Sie sind Proteine mit einem geringen Molekulargewicht.
- NPY** 9
Das Neuropeptid Y (NPY) ist ein aus Aminosäuren bestehendes Neuropeptid, das insbesondere im Gehirn und im peripheren Nervensystem vorkommt. Es stimuliert den Appetit und somit die Nahrungsaufnahme. NPY steuert die präsynaptische Regulation von Neurotransmittern und ist an der Freisetzung von Insulin beteiligt.
- Pankreas** 64
Das Pankreas (Bauchspeicheldrüse) ist ein Drüsenorgan, das Hormone wie Insulin produziert. Es synthetisiert wichtige Verdauungsenzyme und endokrine Hormone. So wird z. B. Insulin in den β -Zellen des Pankreas' gebildet.
- Peptidhormon** 142
Peptidhormone bestehen aus Aminosäuren. Diese Hormone zeichnen sich dadurch aus, daß sie ein geringes Molekulargewicht besitzen .
- postsynaptisch** 10
Postsynaptisch werden Neurone genannt, die von der Laufrichtung des Aktionspotentials *hinter* dem synaptischen Spalt liegen (signalempfangendes Neuron).
- präsynaptisch** 10
Präsynaptisch werden Neurone genannt, die von der Laufrichtung des Aktionspotentials her *vor* dem synaptischen Spalt liegen (signalsendendes Neuron).
- PVN** 13
Paraventriculärer Nukleus (PVN) ist eine Region des Hypothalamus und steht durch Nervenfasern in Verbindung mit der Hypophyse. Im Paraventriculären Nukleus werden verschiedene Hormone gebildet.

- Resistin** 8
Resistin ist ein Peptidhormon und besitzt z. B. inhibierende Einflüsse auf die Wirkung des Insulins.
- Substantia Nigra** 10
Die Substantia Nigra bezeichnet eine Region des Gehirns, das dunkel gefärbt erscheint und im Bereich des Mittelhirns liegt (siehe Abbildung 2.2). Die Substantia Nigra besitzt Verbindungen in diverse Hirnareale und übernimmt unter anderem motorische Aufgaben.
- Syndrom der polyzystischen Ovarien** 5
Das Syndrom der polyzystischen Ovarien (PCO) ist eine Erkrankung, bei der eine Dysbalance von Androgenen und Östrogenen besteht. Die erkrankten Frauen leiden häufig an Zyklusstörungen und Unfruchtbarkeit. Die Ursache des PCO ist nicht geklärt, jedoch sind Glukoseintoleranz und Adipositas sehr häufig damit assoziiert.
- Thalamus** 12
Der Thalamus bildet den größten Teil des Zwischenhirns (siehe Abbildung 2.2). Er besitzt Verbindung zur gesamten Großhirnrinde sowie afferente Nervenbahnen, die Informationen aus dem Körper und den Sinnesorganen in den Thalamus leiten. Der Thalamus wird auch als „Tor zum Bewußtsein“ bezeichnet, da er Informationen aus der Peripherie verarbeitet und an den Cortex weitergibt. Der Thalamus fungiert daher als Filter.
- Typ 1 Diabetes** 5
siehe Diabetes mellitus.
- Typ 2 Diabetes** 5
siehe Diabetes mellitus.
- Vasopressin** 13
Das gefäßverengende Vasopressin (AVP) ist ein Dursthormon. Es wird in einem Kerngebiet des Hypothalamus produziert und bei Bedarf in das Blut abgegeben. Trinkt man mehr Wasser als der Körper braucht, verringert sich die Freigabe von Vasopressin.
- VMH** 12
Der ventromedialen Hypothalamus (VMH) ist eine Teilregion des Hypothalamus, gilt als Glukose-Allokationszentrum und fungiert ebenfalls als Sättigungszentrum. Der ventromedialen Hypothalamus ist mit dem Appetitzentrum LH eng verbunden.

Literaturverzeichnis

- ACHESON, A.; CONOVER, J.C.; FANDL, J.P.; DECHIARA, T.M.; RUSSELL, M.; THADANI, A.; SQUINTO, S.P.; YANCOPOULOS, G.D. UND LINDSAY, R.M., 1995. A BDNF autocrine loop in adult sensory neurons prevents cell death. *Nature*, 374(6521), 450–453.
- ACKERMAN, E.; ROSEVEAR, J.W. UND MCGUCKIN, W.F., 1964. A Mathematical Model of the Glucose-tolerance test. *Phys Med. Biol*, 9, 203–213.
- AGUILAR-BRYAN, L. UND BRYAN, J., 1999. Molecular biology of adenosine triphosphate-sensitive potassium channels. *Endocr Rev*, 20(2), 101–135.
- AMANN, H., 1983. *Gewöhnliche Differentialgleichungen*. de Gruyter, Berlin.
- AMOROSO, S.; SCHMID-ANTOMARCHI, H.; FOSSET, M. UND LAZDUNSKI, M., 1990. Glucose, sulfonylureas, and neurotransmitter release: role of ATP-sensitive K⁺ channels. *Science*, 247(4944), 852–854.
- ANANDA, B.K. UND BROBECK, J.R., 1951. Hypothalamic control of food intake in rats and cats. *Yale J Biol Med*, 24(2), 123–140.
- ARROWSMITH, D.K. UND PLACE, C.M., 1994. *Dynamische Systeme*. Spektrum Akademischer Verlag, Berlin.
- ARTUS, G., 2005. Physikalische Chemie II für die Biologie. Vorgesungsskript, Modul CHE 155, Physikalisch-chemisches Institut, Universität Zürich.
- ASHCROFT, F.M., 1988. Adenosine 5'-triphosphate-sensitive potassium channels. *Annu. Rev. Neurosci.*, 11, 97–118.
- ASHCROFT, S.J. UND ASHCROFT, F.M., 1990. Properties and functions of ATP-sensitive K-channels. *Cell Signal*, 2(3), 197–214.
- ASLANIDI, O.V.; MORNEV, O.A.; VESTERAGER, M.; SØRENSEN, M.P. UND CHRISTIANSEN, P.L., 2002. A model for glucose-induced wave propagation in pancreatic islets of Langerhans. *J Theor Biol*, 215(3), 273–286.
- ATTWELL, D. UND LAUGHLIN, S.B., 2001. An energy budget for signaling in the grey matter of the brain. *J Cereb Blood Flow Metab*, 21(10), 1133–1145.
- BARON, A.D.; WALLACE, P. UND OLEFSKY, J.M., 1987. In vivo regulation of non-insulin-mediated and insulin-mediated glucose uptake by epinephrine. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 64(5), 889–895.
- BEHNEN, K. UND NEUHAUS, G., 1995. *Grundkurs Stochastik*. B. G. Teubner, Stuttgart.
- BELLEN, A. UND ZENNARO, M., 2003. *Numerical Methods for Delay Differential Equations*. Oxford University Press, Oxford.
- BERGER, S.; WOLFER, D.P.; SELBACH, O.; ALTER, H.; ERDMANN, G.; REICHARDT, H.M.; CHEPKOVA, A.N.; WELZL, H.; HAAS, H.L.; LIPP, H.P. UND SCHÜTZ, G., 2006. Loss of the limbic mineralocorticoid receptor impairs behavioral plasticity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103(1), 195–200.
- BERGMAN, R.N.; IDER, Y.Z.; BOWDEN, C.R. UND COBELLI, C., 1979. Quantitative estimation of insulin sensitivity. *Am. J. Physiol.*, 236(6), E667–E677.
- BERGMAN, R.N., 2002. Pathogenesis and prediction of diabetes mellitus: lessons from integrative physiology. *Mt Sinai J Med*, 69(5), 280–290.
- BERRY, H., 2002. Monte carlo simulations of enzyme reactions in two dimensions: fractal kinetics and spatial segregation. *Biophys. J.*, 83(4), 1891–1901.
- BERTHOUD, H.R., 2002. Multiple neural systems controlling food intake and body weight. *Neurosci Biobehav Rev*, 26(4), 393–428.
- BEUTER, A.; GLASS, L.; MACKEY, M.C. UND TITCOMBE, M.S., 2003. *Nonlinear Dynamics in Physiology and Medicine*. Springer, New York.
- BIBEL, M.; HOPPE, E. UND BARDE, Y.A., 1999. Biochemical and functional interactions between the neurotrophin receptors trk and p75NTR. *EMBO J*, 18(3), 616–622.

- BITTAR, P.G.; CHARNAY, Y.; PELLERIN, L.; BOURAS, C. UND MAGISTRETTI, P.J., 1996. Selective distribution of lactate dehydrogenase isoenzymes in neurons and astrocytes of human brain. *J Cereb Blood Flow Metab*, 16(6), 1079–1089.
- BLATTER, C., 1991. *Analysis 1*. Springer, Berlin, 4. Auflage.
- BLATTER, C., 1992. *Analysis 2*. Springer, Berlin, 3. Auflage.
- BLECKERT, G.; OPPEL, U.G. UND SALZSIEDER, E., 1998. Mixed graphical models for simultaneous model identification and control applied to the glucose-insulin metabolism. *Comput Methods Programs Biomed*, 56(2), 141–155.
- BOGACKI, P. UND SHAMPINE, L.F., 1989. A 3(2) pair of Runge-Kutta formulas. *Appl Math Letters*, 2, 1–9.
- BOLIE, V.W., 1961. Coefficients of normal blood glucose regulation. *J Appl Physiol*, 16, 783–788.
- BORN, J.; DEKLOET, E.R.; WENZ, H.; KERN, W. UND FEHM, H.L., 1991. Gluco- and antiminerocorticoid effects on human sleep: a role of central corticosteroid receptors. *Am. J. Physiol.*, 260(2 Pt 1), E183–E188.
- BORN, J. UND FEHM, H.L., 1998. Hypothalamus-pituitary-adrenal activity during human sleep: a coordinating role for the limbic hippocampal system. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, 106(3), 153–163.
- BOUCHARD, C.; TREMBLAY, A.; DESPRÉS, J.P.; NADEAU, A.; LUPIEN, P.J.; MOORJANI, S.; THÉRIAULT, G. UND KIM, S.Y., 1996. Overfeeding in identical twins: 5-year postoverfeeding results. *Metabolism*, 45(8), 1042–1050.
- BOUCHARD, C.; TREMBLAY, A.; DESPRÉS, J.P.; NADEAU, A.; LUPIEN, P.J.; THÉRIAULT, G.; DUSSAULT, J.; MOORJANI, S.; PINAULT, S. UND FOURNIER, G., 1990. The response to long-term overfeeding in identical twins. *N. Engl. J. Med.*, 322(21), 1477–1482.
- BRATT, A.M.; KELLEY, S.P.; KNOWLES, J.P.; BARRETT, J.; DAVIS, K.; DAVIS, M. UND MITTLEMAN, G., 2001. Long term modulation of the HPA axis by the hippocampus. Behavioral, biochemical and immunological endpoints in rats exposed to chronic mild stress. *Psychoneuroendocrinology*, 26(2), 121–145.
- BRAY, G.A., 1991. Reciprocal relation between the sympathetic nervous system and food intake. *Brain Res Bull*, 27(3-4), 517–520.
- BROWNELL, K.D. UND RODIN, J., 1994. Medical, metabolic, and psychological effects of weight cycling. *Arch Intern Med*, 154(12), 1325–1330.
- CAI, X.J.; WIDDOWSON, P.S.; HARROLD, J.; WILSON, S.; BUCKINGHAM, R.E.; ARCH, J.R.; TADAYYON, M.; CLAPHAM, J.C.; WILDING, J. UND WILLIAMS, G., 1999. Hypothalamic orexin expression: modulation by blood glucose and feeding. *Diabetes*, 48(11), 2132–2137.
- CAMPIÓN, J.; MAESTRO, B.; MATA, F.; DÁVILA, N.; CARRANZA, M.C. UND CALLE, C., 1999. Inhibition by aldosterone of insulin receptor mRNA levels and insulin binding in U-937 human promonocytic cells. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 70(4-6), 211–218.
- CAMPIÓN, J.; MAESTRO, B.; MOLERO, S.; DÁVILA, N.; CARRANZA, M.C. UND CALLE, C., 2002. Aldosterone impairs insulin responsiveness in U-937 human promonocytic cells via the downregulation of its own receptor. *Cell Biochem. Funct.*, 20(3), 237–245.
- CANDAS, B.; LALONDE, J. UND NORMAND, M., 1988. A model of the distribution and metabolism of corticotropin-releasing factor. *Am. J. Physiol.*, 254(1 Pt 1), E104–E112.
- CANNON, W.B., 1932. *The Wisdom of the Body*. Norton, New York.
- CHAN, S.L.; DUNNE, M.J.; STILLINGS, M.R. UND MORGAN, N.G., 1991. The alpha 2-adrenoceptor antagonist efaroxan modulates K⁺ATP channels in insulin-secreting cells. *Eur. J. Pharmacol.*, 204(1), 41–48.
- CHAO, H.M.; MA, L.Y.; MCEWEN, B.S. UND SAKAI, R.R., 1998. Regulation of glucocorticoid receptor and mineralocorticoid receptor messenger ribonucleic acids by selective agonists in the rat hippocampus. *Endocrinology*, 139(4), 1810–1814.
- CHAO, M.V. UND HEMPSTEAD, B.L., 1995. p75 and Trk: a two-receptor system. *Trends Neurosci*, 18(7), 321–326.
- CHAPMAN, J.C.; MCCLENAGHAN, N.H.; COSGROVE, K.E.; HASHMI, M.N.; SHEPHERD, R.M.; GIESBERTS, A.N.; WHITE, S.J.;

- AMMÄLÄ, C.; FLATT, P.R. UND DUNNE, M.J., 1999. ATP-sensitive potassium channels and efaroxan-induced insulin release in the electrofusion-derived BRIN-BD11 beta-cell line. *Diabetes*, 48(12), 2349–2357.
- CHATTON, J.Y.; PELLERIN, L. UND MAGISTRETTI, P.J., 2003. GABA uptake into astrocytes is not associated with significant metabolic cost: implications for brain imaging of inhibitory transmission. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 100(21), 12456–12461.
- CHEN, S.C.; KOCHAN, J.P.; CAMPFIELD, L.A.; BURN, P. UND SMEYNE, R.J., 1999. Splice variants of the OB receptor gene are differentially expressed in brain and peripheral tissues of mice. *J Recept Signal Transduct Res*, 19(1-4), 245–266.
- CHOW, Y.S. UND TEICHER, H., 1997. *Probability Theory: Independence, Interchangeability, Martingales*. Springer, New York.
- CLÉMENT, K.; VAISSE, C.; LAHLOU, N.; CABROL, S.; PELLOUX, V.; CASSUTO, D.; GOURMELEN, M.; DINA, C.; CHAMBAZ, J.; LACORTE, J.M.; BASDEVANT, A.; BOUGNÈRES, P.; LÉBOUC, Y.; FROGUEL, P. UND GUYGRAND, B., 1998. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature*, 392(6674), 398–401.
- CONNOLLY, C.C.; IVY, R.E.; ADKINS-MARSHALL, B.A.; DOBBINS, R.L.; NEAL, D.W.; WILLIAMS, P.E. UND CHERRINGTON, A.D., 1996. Counterregulation by epinephrine and glucagon during insulin-induced hypoglycemia in the conscious dog. *Diabetes Res Clin Pract*, 31(1-3), 45–56.
- CONRAD, M.; HUBOLD, C.; FISCHER, B. UND PETERS, A., 2004. The selfish brain: A new model of the LHPA-System. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, 112, 481–482.
- CONRAD, M.; HUBOLD, C.; FISCHER, B.; SCHWEIGER, U.; FEHM, H.L. UND PETERS, A., 2005. The principle of regulation. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 113, 490.
- CURTISS, C. UND HIRSCHFELDER, J., 1952. Integration of stiff equations. *Proc Nat Acad Sci*, 8, 235–243.
- DALLMAN, M.F.; PECORARO, N.; AKANA, S.F.; FLEUR, S.E.L.; GOMEZ, F.; HOUSHYAR, H.; BELL, M.E.; BHATNAGAR, S.; LAUGERO, K.D. UND MANALO, S., 2003. Chronic stress and obesity: a new view of „comfort food“. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100(20), 11696–11701.
- DAVIS, J.D.; WIRTSHAFTER, D.; ASIN, K.E. UND BRIEF, D., 1981. Sustained intracerebroventricular infusion of brain fuels reduces body weight and food intake in rats. *Science*, 212(4490), 81–83.
- DE CASTRO, J.M. UND PLUNKETT, S., 2002. A general model of intake regulation. *Neurosci Biobehav Rev*, 26(5), 581–595.
- DE GAETANO, A. UND ARINO, O., 2000. Mathematical modelling of the intravenous glucose tolerance test. *J Math Biol*, 40(2), 136–168.
- DE GAETANO, A.; BERETTA, E.; SOLIMANO, F. UND MINGRONE, G., 2002. A model of the Euglycemic Hyperinsulinemic Clamp explains late-rising but normally large glucose disposal rate in obesity. Unpublished Workshop in Urbino 2002.
- DE KLOET, E.R.; VREUGDENHIL, E.; OITZL, M.S. UND JOËLS, M., 1998. Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocr Rev*, 19(3), 269–301.
- DE KLOET, E.R., 2003. Hormones, brain and stress. *Endocr Regul*, 37(2), 51–68.
- DEFRONZO, R.A.; TOBIN, J.D. UND ANDRES, R., 1979. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am. J. Physiol.*, 237(3), E214–E223.
- DEIBERT, D.C. UND DEFONZO, R.A., 1980. Epinephrine-induced insulin resistance in man. *J. Clin. Invest.*, 65(3), 717–721.
- DEMAILLY, J.P., 1994. *Gewöhnliche Differentialgleichungen*. Vieweg Verlag, Braunschweig/Wiesbaden.
- DENNIS, J.E., JR. UND WOODS, D.J., 1985. Optimization on Microcomputers: The Nelder-Mead Simplex Algorithm. *Technical Report 85-9*, Mathematical Sciences Department, Rice University, Houston.
- DERENDORF, H.; MÖLLMANN, H.; BARTH, J.; MÖLLMANN, C.; S., T. UND KRIEG, M., 1991. Pharmacokinetics and oral bioavailability of hydrocortisone. *J Clin Pharmacol.*, 31(5), 473–476.
- DIAMOND, J., 2003. The double puzzle of diabetes. *Nature*, 423, 599–606.

- DI STEFANO, III, J.J.; STUBBERUD, A.R. UND WILLIAMS, I.J., 1990. *Feedback and Control Systems*. Schaum Outline, New York, 2. Auflage.
- DUCLOS, M.; CORCUFF, J.B.; ROGER, P. UND TABARIN, A., 1999. The dexamethasone-suppressed corticotrophin-releasing hormone stimulation test in anorexia nervosa. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 51(6), 725–731.
- DUNN-MEYNELL, A.A.; RAWSON, N.E. UND LEVIN, B.E., 1998. Distribution and phenotype of neurons containing the ATP-sensitive K⁺ channel in rat brain. *Brain Res.*, 814(1-2), 41–54.
- DUNNING, B.E.; AHRÉN, B.; VEITH, R.C. UND TABORSKY, G.J., 1988. Nonadrenergic sympathetic neural influences on basal pancreatic hormone secretion. *Am. J. Physiol.*, 255(6 Pt 1), E785–E792.
- DURING, M.J.; LEONE, P.; DAVIS, K.E.; KERR, D. UND SHERWIN, R.S., 1995. Glucose modulates rat substantia nigra GABA release in vivo via ATP-sensitive potassium channels. *J. Clin. Invest.*, 95(5), 2403–2408.
- EHR SAM, R.; STOFFEL, S.; MENSINK, G. UND MELGES, T., 2004. Übergewicht und Adipositas in den USA, Deutschland, Österreich und der Schweiz. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*, 55(11), 278–285.
- EL-HASCHIMI, K.; PIERROZ, D.D.; HILEMAN, S.M.; BJØRBAEK, C. UND FLIER, J.S., 2000. Two defects contribute to hypothalamic leptin resistance in mice with diet-induced obesity. *J. Clin. Invest.*, 105(12), 1827–1832.
- ERDELJAN, P.; MACDONALD, J.F. UND MATTHEWS, S.G., 2001. Glucocorticoids and serotonin alter glucocorticoid receptor (GR) but not mineralocorticoid receptor (MR) mRNA levels in fetal mouse hippocampal neurons, in vitro. *Brain Res.*, 896(1-2), 130–136.
- FEHM, H.L.; VOIGT, K.H.; LANG, R.E.; BEINERT, K.E.; KUMMER, G.W. UND PFEIFFER, E.F., 1977. Paradoxical ACTH response to glucocorticoids in Cushing's disease. *N. Engl. J. Med.*, 297(17), 904–907.
- FEHM, H.L.; VOIGT, K.H.; KUMMER, G.; LANG, R. UND PFEIFFER, E.F., 1979a. Differential and integral corticosteroid feedback effects on ACTH secretion in hypoadrenocorticism. *J. Clin. Invest.*, 63(2), 247–253.
- FEHM, H.L.; VOIGT, K.H.; KUMMER, G. UND PFEIFFER, E.F., 1979b. Positive rate-sensitive corticosteroid feedback mechanism of ACTH secretion in Cushing's disease. *J. Clin. Invest.*, 64(1), 102–108.
- FLETCHER, R., 1999. *Practical Methods of Optimization*. John Wiley & Sons, New York, 2. Auflage.
- FREIMAN, T.M.; KUKOLJA, J.; HEINEMEYER, J.; ECKHARDT, K.; ARANDA, H.; ROMINGER, A.; DOOLEY, D.J.; ZENTNER, J. UND FEUERSTEIN, T.J., 2001. Modulation of K⁺-evoked [3H]-noradrenaline release from rat and human brain slices by gabapentin: involvement of KATP channels. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 363(5), 537–542.
- FRIEDMAN, J.M., 2003. A war on obesity, not the obese. *Science*, 299(5608), 856–858.
- FUKUDA, N.; KUBO, A.; IZUMI, Y.; SOMA, M. UND KANMATSUSE, K., 1995. Characteristics and expression of transforming growth factor-beta receptor subtypes on vascular smooth muscle cells from spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens*, 13(8), 831–837.
- GARCIA DE ARRIBA, S.; FRANKE, H.; PISAREK, M.; NIEBER, K. UND ILLES, P., 1999. Neuroprotection by ATP-dependent potassium channels in rat neocortical brain slices during hypoxia. *Neurosci. Lett.*, 273(1), 13–16.
- GEERING, H., 1994. *Regelungstechnik*. Springer Verlag, Berlin, 3. Auflage.
- GEIGER, C. UND KANZOW, C., 1999. *Numerische Verfahren zur Lösung unrestringierter Optimierungsaufgaben*. Springer, Heidelberg.
- GERENDAI, I. UND HALÁSZ, B., 2000. Central nervous system structures connected with the endocrine glands. findings obtained with the viral transneuronal tracing technique. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, 108(6), 389–395.
- GJEDDE, A., 1992. Blood-barrier glucose transfer. In M.W. Bradbury Hg., *Physiology and Pharmacology of the Blood- Brain Barrier*, S. 65–115. Springer, Berlin.
- GOBBERT, M.K., 1996. Robertson's Example For Stiff Differential Equations. *Technischer Bericht*, Technical Report, Arizona State University.
- GOLD, P.W. UND CHROUSOS, G.P., 2002. Organization of the stress system and its dysregulation

- in melancholic and atypical depression: high vs low CRH/NE states. *Mol Psychiatry*, 7(3), 254–275.
- GOLDSTEIN, R.E.; ABUMRAD, N.N.; LACY, D.B.; WASSERMAN, D.H. UND CHERRINGTON, A.D., 1995. Effects of an acute increase in epinephrine and cortisol on carbohydrate metabolism during insulin deficiency. *Diabetes*, 44(6), 672–681.
- GONZALEZ-HEYDRICH, J.; STEINGARD, R.J.; PUTNAM, F.; BEARDSLEE, W. UND KOHANE, I.S., 1999. Using 'off the shelf', computer programs to mine additional insights from published data: diurnal variation in potency of ACTH stimulation of cortisol secretion revealed. *Comput Methods Programs Biomed*, 58(3), 227–238.
- GONZALEZ-HEYDRICH, J.; STEINGARD, R.J.; PUTNAM, F.; DEBELLIS, M.D.; BEARDSLEE, W. UND KOHANE, I.S., 2006. CRH Increases Apparent Potency of ACTH Stimulation of Cortisol Secretion. (In Press).
- GONZALEZ-HEYDRICH, J.; STEINGARD, R.J.; PUTNAM, F.W.; BELLIS, M.D.D.; BEARDSLEE, W. UND KOHANE, I.S., 2001. Corticotropin releasing hormone increases apparent potency of adrenocorticotrophic hormone stimulation of cortisol secretion. *Med Hypotheses*, 57(5), 544–548.
- GOULD, N.I.M.; ORBAN, D. UND TOINT, P.L., 2002a. General CUTER documentation. *Technischer Bericht CERFACS Technical Report TR/PA/02/13*, Centre Europeen de Recherche et de Formation Avancee en Calcul Scientifique, Toulouse, France.
- GOULD, N.I.M.; ORBAN, D. UND TOINT, P.L., 2002b. CUTER a Constrained and Unconstrained Testing Environment, revisited.
- GRAF FINCK VON FINKENSTEIN, K.; LEHN, J.; SCHELLHAAS, H. UND WEGMANN, H., 2002. *Arbeitsbuch Mathematik für Ingenieure*. Teubner Verlag, Stuttgart.
- GRIEWANK, A., 2000. *Evaluating Derivatives Principles and Techniques of Algorithmic Differentiation*. SIAM. Society for Industrial and Applied Mathematics, Philadelphia.
- GRÜNE, L., 2005. Numerische Mathematik II: Differentialgleichungen. Vorlesungsskript Sommersemester 2005, Universität Bayreuth.
- GROSSMAN, R.; YEHUDA, R.; NEW, A.; SCHMEIDLER, J.; SILVERMAN, J.; MITROPOULOU, V.; MARIA, N.S.; GOLIER, J. UND SIEVER, L., 2003. Dexamethasone suppression test findings in subjects with personality disorders: associations with posttraumatic stress disorder and major depression. *Am J Psychiatry*, 160(7), 1291–1298.
- HAIRER, E.; NØRSETT, S.P. UND WANNER, G., 1993. *Solving Ordinary Differential Equations I*. Springer Verlag, New York, 2. Auflage.
- HAIRER, E. UND WANNER, G., 1991. *Solving Ordinary Differential Equations II*. Springer Verlag, New York.
- HALE, J. UND KOÇAK, H., 1991. *Dynamics and Bifurcations*. Springer, New York.
- HANKE, M., 1997. Numerische Mathematik II. Vorlesungsskript WS 97/98, Universität Karlsruhe.
- HANSEN, K., 2005. Parameterschätzung im Modell des LHPA-Systems unter Verwendung von Quasi-Newton Verfahren. *Bachelorarbeit Bericht B-05-03*, Institut für Mathematik, Universität zu Lübeck, Lübeck.
- HANSSON, A.C. UND FUXE, K., 2002. Biphasic autoregulation of mineralocorticoid receptor mRNA in the medial septal nucleus by aldosterone. *Neuroendocrinology*, 75(6), 358–366.
- HAYNES, W.G.; MORGAN, D.A.; WALSH, S.A.; MARK, A.L. UND SIVITZ, W.I., 1997. Receptor-mediated regional sympathetic nerve activation by leptin. *J. Clin. Invest.*, 100(2), 270–278.
- HERNÁNDEZ-SÁNCHEZ, C.; BASILE, A.S.; FEDOROVA, I.; ARIMA, H.; STANNARD, B.; FERNANDEZ, A.M.; ITO, Y. UND LEROITH, D., 2001. Mice transgenically overexpressing sulfonylurea receptor 1 in forebrain resist seizure induction and excitotoxic neuron death. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 98(6), 3549–3554.
- HEURTEAUX, C.; BERTAINA, V.; WIDMANN, C. UND LAZDUNSKI, M., 1993. K⁺ channel openers prevent global ischemia-induced expression of c-fos, c-jun, heat shock protein, and amyloid beta-protein precursor genes and neuronal death in rat hippocampus. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 90(20), 9431–9435.
- HÖFFE, O., 2001. *Kleine Geschichte der Philosophie*. Verlag C.H. Beck.

- HOLEMANS, S.; JAVOY-AGID, F.; AGID, Y.; PAERMENTIER, F.D.; LATERRE, E.C. UND MALOTEAUX, J.M., 1994. Sulfonylurea binding sites in normal human brain and in Parkinson's disease, progressive supranuclear palsy and Huntington's disease. *Brain Res.*, 642(1-2), 327–333.
- HOLSBOER, F. UND BARDEN, N., 1996. Antidepressants and hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation. *Endocr Rev*, 17(2), 187–205.
- HOVORKA, R.; SHOJAEI-MORADIE, F.; CARROLL, P.V.; CHASSIN, L.J.; GOWRIE, I.J.; JACKSON, N.C.; TUDOR, R.S.; UMPLEBY, A.M. UND JONES, R.H., 2002. Partitioning glucose distribution/transport, disposal, and endogenous production during IVGTT. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 282(5), E992–1007.
- HRUSCHKA, D.J.; KOHRT, B.A. UND WORTHMAN, C.M., 2005. Estimating between- and within-individual variation in cortisol levels using multilevel models. *Psychoneuroendocrinology*, 30(7), 698–714.
- IGEL, M.; BECKER, W.; HERBERG, L. UND JOOST, H.G., 1997. Hyperleptinemia, leptin resistance, and polymorphic leptin receptor in the New Zealand obese mouse. *Endocrinology*, 138(10), 4234–4239.
- IMBODEN, D.M. UND KOCH, S., 2003. *Systemanalyse*. Springer, Berlin.
- INAGAKI, N.; GONOI, T.; CLEMENT, J.P.; WANG, C.Z.; AGUILAR-BRYAN, L.; BRYAN, J. UND SEINO, S., 1996. A family of sulfonylurea receptors determines the pharmacological properties of ATP-sensitive K⁺ channels. *Neuron*, 16(5), 1011–1017.
- JANSEN, A.S.; HOFFMAN, J.L. UND LOEWY, A.D., 1997. CNS sites involved in sympathetic and parasympathetic control of the pancreas: a viral tracing study. *Brain Res.*, 766(1-2), 29–38.
- JIANG, C. UND HADDAD, G.G., 1997. Modulation of K⁺ channels by intracellular ATP in human neocortical neurons. *J Neurophysiol*, 77(1), 93–102.
- JOËLS, M., 2001. Corticosteroid actions in the hippocampus. *J. Neuroendocrinol.*, 13(8), 657–669.
- JOËLS, M. UND DE KLOET, E.R., 1993. Corticosteroid actions on amino acid-mediated transmission in rat CA1 hippocampal cells. *J. Neurosci.*, 13(9), 4082–4090.
- JOËLS, M.; HESSEN, W. UND DE KLOET, E.R., 1995. Long-term control of neuronal excitability by corticosteroid hormones. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 53(1-6), 315–323.
- KALINYAK, J.E.; DORIN, R.I.; HOFFMAN, A.R. UND PERLMAN, A.J., 1987. Tissue-specific regulation of glucocorticoid receptor mRNA by dexamethasone. *J. Biol. Chem.*, 262(22), 10441–10444.
- KALMAN, B.A. UND SPENCER, R.L., 2002. Rapid corticosteroid-dependent regulation of mineralocorticoid receptor protein expression in rat brain. *Endocrinology*, 143(11), 4184–4195.
- KARSCHIN, C.; ECKE, C.; ASHCROFT, F.M. UND KARSCHIN, A., 1997. Overlapping distribution of K(ATP) channel-forming Kir6.2 subunit and the sulfonylurea receptor SUR1 in rodent brain. *FEBS Lett.*, 401(1), 59–64.
- KATZPER, M., 2003. Adrenal Dynamics and Corticosteroids. In *Proceedings of the 2003 International Symposium on Health Sciences Simulation*, Band 1, S. 93–96.
- KEENAN, D.M. UND VELDHUIS, J.D., 1998. A biomathematical model of time-delayed feedback in the human male hypothalamic-pituitary-Leydig cell axis. *American Journal of Physiology*, 275(1 Pt 1), E157–E176.
- KEENAN, D.M.; LICINIO, J. UND VELDHUIS, J.D., 2001. A feedback-controlled ensemble model of the stress-responsive hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 98, 4028–4033.
- KEENER, J. UND JAMES, S., 1998. *Mathematical Physiology*. Springer, New York.
- KELLEY, C.T., 1999. *Iterative Methods for Optimization*. SIAM. Society for Industrial and Applied Mathematics, Philadelphia.
- KENNEDY, G.C., 1953. The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*, 140(901), 578–596.
- KÜHNE, T., 2005. What is a Model. In *Dagstuhl Seminar Proceedings 04101*. Dagstuhl Seminar.
- KHOO, M.C.K., 1999. *Physiological Control Systems: Analysis, Simulation, and Estimation*. IEEE Press series on biomedical engineering, New York.
- KÖNIGSBERGER, K., 1993. *Analysis II*. Springer, Berlin.

- KÖNIGSBERGER, K., 1995. *Analysis I*. Springer, Berlin, 3. Auflage.
- KRENGEL, U., 1991. *Einführung in die Wahrscheinlichkeitstheorie und Statistik*. Vieweg Verlag, Wiesbaden, 3. Auflage.
- KRÜGER, H.; HUBOLD, C.; CONRAD, M.; PETERS, A. UND FEHM, H.L., 2005. Responses of the LHPA-system to CRH stimulation in subjects with type 1 diabetes mellitus and obesity. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, 113, 495–496.
- KUZNETSOV, A.M., 1999. *Stochastic and dynamic views of chemical reaction kinetics in solutions*. Presses polytechniques et universitaires romandes, Lausanne.
- KYRYLOV, V.; SEVERYANOVA, L. UND ZHILIBA, A., 2003. The Ultradian Pulsatility and Nonlinear Effects in the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. Unpublished 2003.
- KYRYLOV, V.; SEVERYANOVA, L.A. UND VIEIRA, A., 2005. Modeling robust oscillatory behavior of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *IEEE Trans Biomed Eng*, 52(12), 1977–1983.
- LADD, C.O.; HUOT, R.L.; THRIVIKRAMAN, K.V.; NEMEROFF, C.B.; MEANEY, M.J. UND PLOTSKY, P.M., 2000. Long-term behavioral and neuroendocrine adaptations to adverse early experience. *Prog Brain Res*, 122, 81–103.
- LAGARIAS, J.C.; REEDS, J.A.; WRIGHT, M.H. UND WRIGHT, P.E., 1998. Convergence Properties of the Nelder-Mead Simplex Method in Low Dimensions. *SIAM Journal on Optimization*, 9(1), 269–301.
- LANG, G., 1990. *Reaktionskinetik*. Studienbücher Chemie. Diesterweg, Frankfurt am Main.
- LAVOIE, C.; MERCIER, J.F.; SALAHPOUR, A.; UMAPATHY, D.; BREIT, A.; VILLENEUVE, L.R.; ZHU, W.Z.; XIAO, R.P.; LAKATTA, E.G.; BOUVIER, M. UND HÉBERT, T.E., 2002. Beta 1/beta 2-adrenergic receptor heterodimerization regulates beta 2-adrenergic receptor internalization and ERK signaling efficacy. *J Biol Chem*, 277(38), 35402–35410.
- LAZDUNSKI, M., 1994. ATP-sensitive potassium channels: an overview. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 24 Suppl 4, S1–S5.
- LEE, A.V.; GOOCH, J.L.; OESTERREICH, S.; GULER, R.L. UND YEE, D., 2000. Insulin-like growth factor I-induced degradation of insulin receptor substrate 1 is mediated by the 26S proteasome and blocked by phosphatidylinositol 3'-kinase inhibition. *Mol Cell Biol*, 20(5), 1489–1496.
- LEE, K.; DIXON, A.K.; ROWE, I.C.; ASHFORD, M.L. UND RICHARDSON, P.J., 1995. Direct demonstration of sulphonylurea-sensitive KATP channels on nerve terminals of the rat motor cortex. *Br. J. Pharmacol.*, 115(3), 385–387.
- LEE, K.; DIXON, A.K.; ROWE, I.C.; ASHFORD, M.L. UND RICHARDSON, P.J., 1996. The high-affinity sulphonylurea receptor regulates KATP channels in nerve terminals of the rat motor cortex. *J. Neurochem.*, 66(6), 2562–2571.
- LEMBO, G.; CAPALDO, B.; RENDINA, V.; IACCARINO, G.; NAPOLI, R.; GUIDA, R.; TRIMARCO, B. UND SACCÁ, L., 1994. Acute noradrenergic activation induces insulin resistance in human skeletal muscle. *Am. J. Physiol.*, 266(2 Pt 1), E242–E247.
- LENBURY, Y. UND PECHEENBURAWANA, P., 1991. Modelling fluctuation phenomena in the plasma cortisol secretion system in normal man. *BioSystems*, 26, 117–125.
- LENBURY, Y. UND PORNSAWAD, P., 2005. A delay-differential equation model of the feedback-controlled hypothalamus-pituitary-adrenal axis in humans. *Math Med Biol*, 22(1), 15–33.
- LEWIS, R.; TORCZON, V. UND TROSSET, M.W., 2000. Direct search methods: then and now. *Journal of Computational and Applied Mathematics*, 124, 191–207.
- LI, G.; LIU, B. UND Y., L., 1995. A dynamical model of the pulsatile secretion of the hypothalamo-pituitary-thyroid axis. *Biosystems*, 35(1), 83–92.
- LI, J.; KUANG, Y. UND LI, B., 2001. Analyses of IVGTT glucose-insulin interaction models with time delay. *Discrete Contin. Dynam. Systems*, 1, 103–124.
- LI, Z., 2000. *Parameter Estimations of Ordinary Differential Equations*. Dissertation, Australian National University, Mathematical Science Institut, Canberra.
- LI, Z.; OSBORNE, M.R. UND PRVAN, T., 2005. Parameter estimation of ordinary differential equations. *IMA Journal of Numerical Analysis*, 25, 264–285.

- LIANG, S.D. UND VIZI, E.S., 1997. Positive feedback modulation of acetylcholine release from isolated rat superior cervical ganglion. *J Pharmacol Exp Ther*, 280(2), 650–655.
- LIBERZON, I.; LÓPEZ, J.F.; FLAGEL, S.B.; VÁZQUEZ, D.M. UND YOUNG, E.A., 1999. Differential regulation of hippocampal glucocorticoid receptors mRNA and fast feedback: relevance to post-traumatic stress disorder. *J Neuroendocrinol.*, 11(1), 11–17.
- LIU, B.Z.; PENG, J.H.; SUN, Y.C. UND LIU, Y.W., 1997. A comprehensive dynamical model of pulsatile secretion of the hypothalamo-pituitary-gonadal axis in man. *Comput Biol Med*, 27(6), 507–513.
- LIU, W.; WANG, J.; SAUTER, N.K. UND PEARCE, D., 1995. Steroid receptor heterodimerization demonstrated in vitro and in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 92(26), 12480–12484.
- LIU, X.; SOOD, S.; LIU, H. UND HORNER, R.L., 2005. Opposing muscarinic and nicotinic modulation of hypoglossal motor output to genioglossus muscle in rats in vivo. *J Physiol*, 565(Pt 3), 965–980.
- LIU, Y.W.; HU, Z.H.; J.-H., P. UND B.-Z., L., 1999. A Dynamical Model for the Pulsatile Secretion of the Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis. *Mathematical and Computer Modelling*, 29(4), 103–110.
- LOOKER, H.C.; KNOWLER, W.C. UND HANSON, R.L., 2001. Changes in BMI and weight before and after the development of type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 24(11), 1917–1922.
- LÓPEZ, J.F.; CHALMERS, D.T.; LITTLE, K.Y. UND WATSON, S.J., 1998. A.E. Bennett Research Award. Regulation of serotonin_{1A}, glucocorticoid, and mineralocorticoid receptor in rat and human hippocampus: implications for the neurobiology of depression. *Biol Psychiatry*, 43(8), 547–573.
- LUHMANN, H.J. UND HEINEMANN, U., 1992. Hypoxia-induced functional alterations in adult rat neocortex. *J Neurophysiol*, 67(4), 798–811.
- LUTTGE, W.G.; RUPP, M.E. UND DAVDA, M.M., 1989. Aldosterone-stimulated down-regulation of both type I and type II adrenocorticosteroid receptors in mouse brain is mediated via type I receptors. *Endocrinology*, 125(2), 817–824.
- MAGISTRETTI, P.J.; PELLERIN, L.; ROTHMAN, D.L. UND SHULMAN, R.G., 1999. Energy on demand. *Science*, 283(5401), 496–497.
- MAKROGLOU, A.; LI, J. UND KUANG, Y., 2006. Mathematical models and software tools for the glucose-insulin regulatory system and diabetes: an overview. *Applied Numerical Mathematics*, 56, 559–573.
- MARAZZI, M. UND NOCEDAL, J., 2000. Wedge Trust Region Methods for Derivative Free Optimization. *Technischer Bericht Report OTC 2000/10*, Optimization Technology Center, Northwestern University, Evanston IL USA.
- MARGETIC, S.; GAZZOLA, C.; PEGG, G.G. UND HILL, R.A., 2002. Characterization of leptin binding in bovine kidney membranes. *Domest Anim Endocrinol*, 23(3), 411–424.
- MATHAI, M.L.; SOUEID, M.; CHEN, N.; JAYASOORIYA, A.P.; SINCLAIR, A.J.; WLODEK, M.E.; WEISINGER, H.S. UND WEISINGER, R.S., 2004. Does perinatal omega-3 polyunsaturated fatty acid deficiency increase appetite signaling? *Obes Res*, 12(11), 1886–1894.
- MATTHIES, H.G. UND STEINDORF, J., 1997. Simulation dynamischer Systeme. Skript zur Vorlesung, Institut für Wissenschaftliches Rechnen, Technische Universität Braunschweig.
- MCEWEN, B.S.; WEISS, J.M. UND SCHWARTZ, L.S., 1968. Selective retention of corticosterone by limbic structures in rat brain. *Nature*, 220(170), 911–912.
- MCKINNON, K.I.M., 1999. Convergence of the Nelder-Mead simplex method to a nonstationary point. *SIAM Journal on Optimization*, 9, 148–158.
- MCLACHLAN, J.A., 2001. Environmental signaling: what embryos and evolution teach us about endocrine disrupting chemicals. *Endocr Rev*, 22(3), 319–341.
- MEYBERG, K. UND VACHENAUER, P., 2001. *Höhere Mathematik 2*. Springer, Berlin, 4. Auflage.
- MICHAELIS, L. UND MENTEN, M.L., 1913. Die Kinetik der Invertinwirkung. *Biochemische Zeitschrift*, 49, 333–369.
- MOBBS, C.V.; KOW, L.M. UND YANG, X.J., 2001. Brain glucose-sensing mechanisms: ubiquitous silencing by aglycemia vs. hypothalamic

- neuroendocrine responses. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 281(4), E649–E654.
- MOLINOFF, P.B., 1984. Alpha- and beta-adrenergic receptor subtypes properties, distribution and regulation. *Drugs*, 28 Suppl 2, 1–15.
- MUELLER, W.M.; GREGOIRE, F.M.; STANHOPE, K.L.; MOBBS, C.V.; MIZUNO, T.M.; WARDEN, C.H.; STERN, J.S. UND HAVEL, P.J., 1998. Evidence that glucose metabolism regulates leptin secretion from cultured rat adipocytes. *Endocrinology*, 139(2), 551–558.
- MUKHOPADHYAY, A.; DE GAETANO, A. UND ARINO, O., 2004. Modeling the intra-venous glucose tolerance test: a global study for a single-distributed-delay model. *Discrete Contin. Dynam. Systems*, 4(2), 407–417.
- MURRAY, J.D., 2002. *Mathematical Biology I*. Springer, New York, 3. Auflage.
- NELDER, J.A. UND MEAD, R., 1965. A simplex method for function minimization. *Computer Journal*, 7, 308–311.
- NG, C.L., 2003. *Parameter Estimation in Ordinary Differential Equations*. Diplomarbeit, Texas A&M University.
- NOCEDAL, J. UND WRIGHT, S.J., 2000. *Numerical Optimization*. Springer, Berlin.
- OHNO-SHOSAKU, T.; SAWADA, S. UND YAMAMOTO, C., 1993. ATP-sensitive K⁺ channel activators suppress the GABAergic inhibitory transmission by acting on both presynaptic and postsynaptic sites in rat cultured hippocampal neurons. *Neurosci. Lett.*, 159(1-2), 139–142.
- OHNO-SHOSAKU, T. UND YAMAMOTO, C., 1992. Identification of an ATP-sensitive K⁺ channel in rat cultured cortical neurons. *Pflugers Arch*, 422(3), 260–266.
- OOMURA, Y.; KIMURAK, K.; OOMURA, H.; MAENOM, T.; IKI, M. UND KUNIYOSHI, M., 1964. Reciprocal activities of the ventromedial and lateral hypothalamic areas of cats. *Science*, 143, 484–485.
- OOMURA, Y.; ONO, T. UND OYAMA, H., 1970. Inhibitory action of the amygdala on the lateral hypothalamic area in rats. *Nature*, 228(5276), 1108–1110.
- OPFER, G., 1994. *Numerische Mathematik für Anfänger*. Vieweg, Wiesbaden, 2. Auflage.
- OTERO, J.M. UND SIEBURG, H.B., 2006. Emergent Patterns of HPA Hormone Pulsatility and Diurnal Variability in silico. Technical Report [Online], University of California, San Diego, USA.
- OU, X.M.; STORRING, J.M.; KUSHWAHA, N. UND ALBERT, P.R., 2001. Heterodimerization of mineralocorticoid and glucocorticoid receptors at a novel negative response element of the 5-HT_{1A} receptor gene. *J. Biol. Chem.*, 276(17), 14299–14307.
- PARDRIDGE, W.M., 1986. Receptor-mediated peptide transport through the blood-brain barrier. *Endocr Rev*, 7(3), 314–330.
- PATEL, P.D.; LOPEZ, J.F.; LYONS, D.M.; BURKE, S.; WALLACE, M. UND SCHATZBERG, A.F., 2000. Glucocorticoid and mineralocorticoid receptor mRNA expression in squirrel monkey brain. *J Psychiatr Res*, 34(6), 383–392.
- PAVLIDES, C. UND MCEWEN, B.S., 1999. Effects of mineralocorticoid and glucocorticoid receptors on long-term potentiation in the CA3 hippocampal field. *Brain Res.*, 851(1-2), 204–214.
- PAVLIDES, C.; OGAWA, S.; KIMURA, A. UND MCEWEN, B.S., 1996. Role of adrenal steroid mineralocorticoid and glucocorticoid receptors in long-term potentiation in the CA1 field of hippocampal slices. *Brain Res.*, 738(2), 229–235.
- PAVLIDES, C.; WATANABE, Y.; MAGARIÑOS, A.M. UND MCEWEN, B.S., 1995. Opposing roles of type I and type II adrenal steroid receptors in hippocampal long-term potentiation. *Neuroscience*, 68(2), 387–394.
- PEIFFER, A.; LAPOINTE, B. UND BARDEN, N., 1991. Hormonal regulation of type II glucocorticoid receptor messenger ribonucleic acid in rat brain. *Endocrinology*, 129(4), 2166–2174.
- PELLERIN, L. UND MAGISTRETTI, P.J., 1994. Glutamate uptake into astrocytes stimulates aerobic glycolysis: a mechanism coupling neuronal activity to glucose utilization. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 91(22), 10625–10629.
- PETERS, A.; SCHWEIGER, U.; FRÜHWALD-SCHULTES, B.; BORN, J. UND FEHM, H.L., 2002. The neuroendocrine control of glucose allocation. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, 110(5), 199–211.
- PETERS, A.; SCHWEIGER, U.; PELLERIN, L.; HUBOLD, C.; OLTMANN, K.M.; CONRAD,

- M.; SCHULTES, B.; BORN, J. UND FEHM, H.L., 2004. The selfish brain: competition for energy resources. *Neurosci Biobehav Rev*, 28(2), 143–180.
- PFAFF, D.W.; SILVA, M.T. UND WEISS, J.M., 1971. Telemetered recording of hormone effects on hippocampal neurons. *Science*, 172(981), 394–395.
- PRITCHARD, J.; DESPRÉS, J.P.; GAGNON, J.; TCHERNOF, A.; NADEAU, A.; TREMBLAY, A. UND BOUCHARD, C., 1998. Plasma adrenal, gonadal, and conjugated steroids before and after long-term overfeeding in identical twins. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 83(9), 3277–3284.
- PUTIGNANO, P.; DUBINI, A.; TOJA, P.; INVITTI, C.; BONFANTI, S.; REDAELLI, G.; ZAPPULLI, D. UND CAVAGNINI, F., 2001. Salivary cortisol measurement in normal-weight, obese and anorexic women: comparison with plasma cortisol. *Eur. J. Endocrinol.*, 145(2), 165–171.
- RANGANATHAN, A., 2004. The Levenberg-Marquardt Algorithm.
- REUL, J.M. UND DE KLOET, E.R., 1985. Two receptor systems for corticosterone in rat brain: microdistribution and differential occupation. *Endocrinology*, 117(6), 2505–2511.
- REUL, J.M.; PEARCE, P.T.; FUNDER, J.W. UND KROZOWSKI, Z.S., 1989. Type I and type II corticosteroid receptor gene expression in the rat: effect of adrenalectomy and dexamethasone administration. *Mol. Endocrinol.*, 3(10), 1674–1680.
- REUL, J.M.; VAN DEN BOSCH, F.R. UND DE KLOET, E.R., 1987. Differential response of type I and type II corticosteroid receptors to changes in plasma steroid level and circadian rhythmicity. *Neuroendocrinology*, 45(5), 407–412.
- ROBERTSON, H., 1966. *Numerical Analysis, An Introduction*, Kapitel The solution of a set of reaction rate equations IV.1, IV.10, S. 178–182. Academic Press, New York.
- ROBINSON, C., 1999. *Dynamical Systems: Stability, Symbolic Dynamics, and Chaos*. CRC Press, Boca Raton.
- ROOZENDAAL, B.; PHILLIPS, R.G.; POWER, A.E.; BROOKE, S.M.; SAPOLSKY, R.M. UND MCGAUGH, J.L., 2001. Memory retrieval impairment induced by hippocampal CA3 lesions is blocked by adrenocortical suppression. *Nat. Neurosci.*, 4(12), 1169–1171.
- ROOZENDAAL, B.; GRIFFITH, Q.K.; BURANDAY, J.; QUERVAIN, D.J.F.D. UND MCGAUGH, J.L., 2003. The hippocampus mediates glucocorticoid-induced impairment of spatial memory retrieval: dependence on the basolateral amygdala. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 100(3), 1328–1333.
- RUST, H., 2001. *Modellselektion und Parameterschätzung in dynamischen Systemen*. Diplomarbeit, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg im Breisgau, Fakultät für Physik.
- SAKAGUCHI, T.; ARASE, K. UND BRAY, G.A., 1988. Sympathetic activity and food intake of rats with ventromedial hypothalamic lesions. *Int J Obes*, 12(4), 285–291.
- SATOH, N.; OGAWA, Y.; KATSUURA, G.; NUMATA, Y.; TSUJI, T.; HAYASE, M.; EBIHARA, K.; MASUZAKI, H.; HOSODA, K.; YOSHIMASA, Y. UND NAKAO, K., 1999. Sympathetic activation of leptin via the ventromedial hypothalamus: leptin-induced increase in catecholamine secretion. *Diabetes*, 48(9), 1787–1793.
- SAVIĆ, D. UND GAJIĆ, S., 1998. How strong is the stress spring? Stability analysis of the mathematical model of the stress response mechanism. In *Iugoslav. Physiol. Pharmacol. Acta.*, Band 34 von *Conference paper*, S. 231–236.
- SCHÄFFER, L., 1994. A model for insulin binding to the insulin receptor. *Eur J Biochem*, 221(3), 1127–1132.
- SCHRAVENDIJK, C.F.V.; HEYLEN, L.; DEN BRANDE, J.L.V. UND PIPELEERS, D.G., 1990. Direct effect of insulin and insulin-like growth factor-I on the secretory activity of rat pancreatic beta cells. *Diabetologia*, 33(11), 649–653.
- SCHWARTZ, M.W.; WOODS, S.C.; PORTE, D.J.; SEELEY, R.J. UND BASKIN, D.G., 2000. Central nervous system control of food intake. *Nature*, 404, 661–671.
- SCHWARZ, H.R., 1993. *Numerische Mathematik*. Teubner Verlag, Stuttgart, 3. Auflage.
- SHAMPINE, L.F. UND REICHEL, M.W., 1997. The MATLAB ODE Suite. *SIAM Journal on Scientific Computing*, 18, 1–22.
- SHANKS, N., 2001. Modeling biological systems: the Belousov-Zhabotinski reaction. *Foundations of Chemistry, Kluwer Academic Publishers*, 3, 33–53.

- SHEPARD, J.D.; BARRON, K.W. UND MYERS, D.A., 2000. Corticosterone delivery to the amygdala increases corticotropin-releasing factor mRNA in the central amygdaloid nucleus and anxiety-like behavior. *Brain Res.*, 861(2), 288–295.
- SHEPARD, J.D.; BARRON, K.W. UND MYERS, D.A., 2003. Stereotaxic localization of corticosterone to the amygdala enhances hypothalamo-pituitary-adrenal responses to behavioral stress. *Brain Res.*, 963(1-2), 203–213.
- SIMEON, B., 2003. *Numerik gewöhnlicher Differentialgleichungen*. Skriptum zur Vorlesung im Wintersemester 2003/04, TU München, Zentrum Mathematik.
- SPANSWICK, D.; SMITH, M.A.; GROPP, V.E.; LOGAN, S.D. UND ASHFORD, M.L., 1997. Leptin inhibits hypothalamic neurons by activation of ATP-sensitive potassium channels. *Nature*, 390(6659), 521–525.
- SPANSWICK, D.; SMITH, M.A.; MIRSHAMSI, S.; ROUTH, V.H. UND ASHFORD, M.L., 2000. Insulin activates ATP-sensitive K⁺ channels in hypothalamic neurons of lean, but not obese rats. *Nat. Neurosci.*, 3(8), 757–758.
- SPENDLEY, W.; HEXT, G. UND HIMSWORTH, F.R., 1962. Sequential application of simplex designs in optimization and evolutionary operation. *Technometrics*, 4, 441–461.
- STACHOWIAK, H., 1973. *Allgemeine Modelltheorie*. Springer-Verlag, Wien.
- STANLEY, B.G.; HA, L.H.; SPEARS, L.C. UND DEE, M.G., 1993a. Lateral hypothalamic injections of glutamate, kainic acid, D,L-alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-isoxazole propionic acid or N-methyl-D-aspartic acid rapidly elicit intense transient eating in rats. *Brain Res.*, 613(1), 88–95.
- STANLEY, B.G.; WILLET, V.L.; DONIAS, H.W.; HA, L.H. UND SPEARS, L.C., 1993b. The lateral hypothalamus: a primary site mediating excitatory amino acid-elicited eating. *Brain Res.*, 630(1-2), 41–49.
- STOLWIJK, J.A.J. UND HARDY, J.D., 1974. *Medical Physiology*, Band 2, Kapitel 57 Regulation and control in physiology, S. 1343–1358. The C. V. Mosby Company, Saint Louis.
- SUN, M.; MARTIN, R.J. UND EDWARDS, G.L., 1997. ICV beta-hydroxybutyrate: effects on food intake, body composition, and body weight in rats. *Physiol. Behav.*, 61(3), 433–436.
- SWAN, G.W., 1982. An optimal control model of diabetes mellitus. *Bull Math Biol*, 44(6), 793–808.
- SWAN, G.W., 1984. *Applications of Optimal Control Theory in Biomedicine*. Marcel Dekker, New York.
- TANG-CHRISTENSEN, M.; HAVEL, P.J.; JACOBS, R.R.; LARSEN, P.J. UND CAMERON, J.L., 1999. Central administration of leptin inhibits food intake and activates the sympathetic nervous system in rhesus macaques. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 84(2), 711–717.
- TRAPP, T.; RUPPRECHT, R.; CASTRÉN, M.; REUL, J.M.H.M. UND HOLSBOER, F., 1994. Heterodimerization between Mineralcorticoid and Glucocorticoid Receptor: A New Principle of Glucocorticoid Action in the CNS. *Neuron*, 13, 1457–1462.
- VAN HAARST, A.D.; OITZL, M.S. UND DE KLOET, E.R., 1997. Facilitation of feedback inhibition through blockade of glucocorticoid receptors in the hippocampus. *Neurochem. Res.*, 22(11), 1323–1328.
- VELDHUIS, J.D.; IRANMANESH, A.; NAFTOLOWITZ, D.; TATHAM, N.; CASSIDY, F. UND CARROLL, B.J., 2001. Corticotropin secretory dynamics in humans under low glucocorticoid feedback. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 86(11), 5554–5563.
- VENEMAN, T.; MITRAKOU, A.; MOKAN, M.; CRYER, P. UND GERICH, J., 1994. Effect of hyperketonemia and hyperlacticacidemia on symptoms, cognitive dysfunction, and counterregulatory hormone responses during hypoglycemia in normal humans. *Diabetes*, 43(11), 1311–1317.
- WALDHÄUSL, W.K.; GASIC, S.; BRATUSCH-MARRAIN, P.; KOMJATI, M. UND KORN, A., 1987. Effect of stress hormones on splanchnic substrate and insulin disposal after glucose ingestion in healthy humans. *Diabetes*, 36(2), 127–135.
- WALTON, C.; GODSLAND, I.F.; PROUDLER, A.J.; FELTON, C. UND WYNN, V., 1992. Evaluation of four mathematical models of glucose and insulin dynamics with analysis of effects of

- age and obesity. *Am. J. Physiol.*, 262(5 Pt 1), E755–E762.
- WATTS, A.E.; HICKS, G.A. UND HENDERSON, G., 1995. Putative pre- and postsynaptic ATP-sensitive potassium channels in the rat substantia nigra in vitro. *J. Neurosci.*, 15(4), 3065–3074.
- WATTS, A.G., 2000. Understanding the neural control of ingestive behaviors: helping to separate cause from effect with dehydration-associated anorexia. *Horm Behav*, 37(4), 261–283.
- WELLHOENER, P.; FRUEHWALD-SCHULTES, B.; KERN, W.; DANTZ, D.; KERNER, W.; BORN, J.; FEHM, H.L. UND PETERS, A., 2000. Glucose metabolism rather than insulin is a main determinant of leptin secretion in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 85(3), 1267–1271.
- WELLHOENER, P.; BORN, J.; FEHM, H.L. UND DODT, C., 2004. Elevated resting and exercise-induced cortisol levels after mineralocorticoid receptor blockade with canrenoate in healthy humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 89(10), 5048–5052.
- WERNER, H. UND ARNDT, H., 1986. *Gewöhnliche Differentialgleichungen*. Springer, Berlin.
- WHO – DEPARTMENT OF NONCOMMUNICABLE DISEASE MANAGEMENT, 2003. *Screening for Type 2 Diabetes Report of a World Health Organization and International Diabetes Federation meeting*. World Health Organization, Geneva, WHO/NMH/MNC/03.1, 1. Auflage.
- WOODS, D.J., 1985. An Interactive Approach for Solving Multi-Objective Optimization Problems. *PhD thesis 85-5*, Rice University, Houston, Texas, USA.
- WRIGHT, M.H., 1995. Direct search methods: Once scorned, now respectable.
- YAMADA, K.; JI, J.J.; YUAN, H.; MIKI, T.; SATO, S.; HORIMOTO, N.; SHIMIZU, T.; SEINO, S. UND INAGAKI, N., 2001. Protective role of ATP-sensitive potassium channels in hypoxia-induced generalized seizure. *Science*, 292(5521), 1543–1546.
- YE, G.L.; LEUNG, C.K. UND YUNG, W.H., 1997. Pre-synaptic effect of the ATP-sensitive potassium channel opener diazoxide on rat substantia nigra pars reticulata neurons. *Brain Res.*, 753(1), 1–7.
- ZHANG, Y.; PROENCA, R.; MAFFEI, M.; BARONE, M.; LEOPOLD, L. UND FRIEDMAN, J.M., 1994. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 372(6505), 425–432.



Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Matthias Conrad
Geburtstag und Ort: 13 Mai 1973 in Hamburg
Familienstand: ledig
Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulischer Werdegang:

August 80 – Juli 93 in Hollenstedt und Neu Wulmstorf,
Abitur am Gymnasium Neu Wulmstorf

Zivildienst:

November 93 – Januar 95 in Hamburg

Wissenschaftliche Ausbildung:

April 95 – September 95 Studium der Physik an der Universität Hamburg
Oktober 95 – August 01 Studium der Mathematik an der Universität Hamburg mit
Nebenfach Informatik
September 99 – März 00 Studium der Mathematik an der University of Leicester
(GB)
August 01 Diplom in Mathematik an der Universität Hamburg

Anstellungsverhältnisse:

September 01 – März 02 Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Fachbereich Informatik
der Universität Hamburg
April 02 – März 05 Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Mathema-
tik der Universität zu Lübeck in der DFG Forschergruppe
„Gedächtnisbildung im Schlaf“
Seit April 05 Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Mathema-
tik der Universität zu Lübeck in der DFG Forschergrup-
pe „Selfish Brain: Gehirnglukose und Metabolisches Syn-
drom“