Österreichische
Mathematische
Gesellschaft

MATHE-BRIEF

Oktober 2016 — Nr. 72

Herausgegeben von der Österreichischen Mathematischen Gesellschaft
http: // www.oemg.ac.at / Mathe–Brief ——— mathe–brief@oemg.ac.at

VERGIFTUNG DURCH MEDIKAMENTE?

Wenn jemand regelmäßig ein Medikament einnimmt, wird dann nicht mit der Zeit die Konzentration im Blut zu hoch und der Patient stirbt? Vom Medikament, das man heute nimmt, ist ja auch noch etwas – wenn auch nicht viel – in den Folgetagen im Körper und bei jeder neuen Einnahme kommt wieder eine volle Dosis dazu. Ob, wann und wie sehr man sich fürchten muss, soll jetzt untersucht werden.

1. EINE EINZIGE MEDIKAMENTENEINNAHME

Nehmen wir den einfachsten Fall: Ein Medikament in der Dosis einer Einheit (was immer das im jeweiligen Fall sein mag), das einmal (mittags) genommen wird. Der Abbau des Medikaments folgt dem selben Gesetz wie z.B. der radioaktive Zerfall:

$$m(t) = m(0) \cdot e^{-ct}$$

Dabei ist $m(t)$ die Menge des Medikaments nach t Tagen, $m(0)$ die Anfangsmenge (also in unserem Fall $m(0) = 1$), e die Eulersche Zahl $e = 2.78\ldots$ und c eine Konstante, welche die Abbaugeschwindigkeit beschreibt. Aber welchen Wert hat diese Konstante?

Die übliche Maßzahl für die Abbaugeschwindigkeit ist die *Halbwertszeit* h: nach h Tagen ist nur mehr die Hälfte des Medikaments (wirksam) im Körper. Ist zum Beispiel $h = 1$, so ist einen Tag nach der ersten Einnahme noch $\frac{1}{2}$ der Substanz im Körper, nach 2 Tagen nur mehr $\frac{1}{4}$, nach 5 Tagen nur mehr $\frac{1}{32}$, u.s.w. Sie sehen: es wird zwar rasch weniger, aber (zumindest theoretisch) nie gleich Null, siehe Abbildung 1.

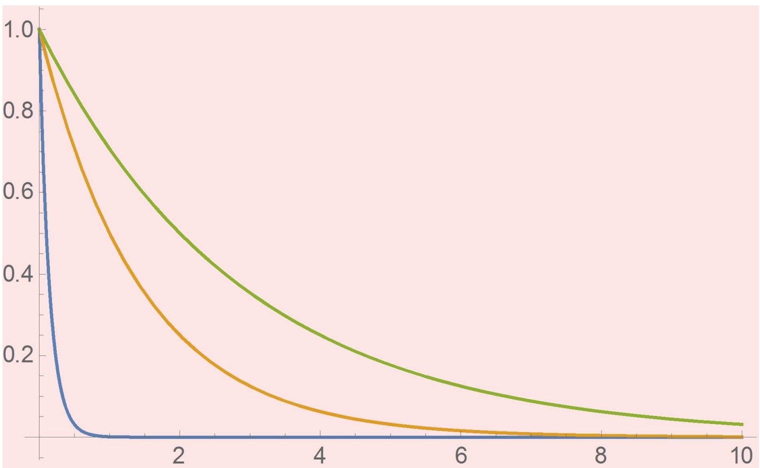

ABB. 1. Illustration des Gehalts einer Substanz über die Zeit, für verschiedene Halbwertszeiten h (blau: $h = 0.1$, orange: $h = 1$, grün: $h = 2$).

Zurück zur Halbwertszeit und der Konstante c. Den „total flüchtigen“ Wert $h = 0$ schließen wir fortan aus. Nach h Tagen hätten wir die Gleichung

$$\frac{1}{2} = m(h) = 1 \cdot e^{-ch}$$

Durch Logarithmieren erhält man daraus die Beziehung

$$-\ln(2) = \ln\left(\frac{1}{2}\right) = \ln(1) + \ln(e^{-c\cdot h}) = -c \cdot h, \quad \text{also} \quad c = \frac{\ln(2)}{h}.$$

Für $h = 1$ bekommen wir beispielsweise $c = \ln(2) = 0.69$, und wir haben nach 5 Tagen die Medikamentenmenge

$$m(5) = 1 \cdot e^{-\ln(2)\cdot 5} = (e^{-\ln(2)})^5 = \left(\frac{1}{2}\right)^5 = \frac{1}{32},$$

wie schon oben gesehen. Wir kennen also die Zerfall des Medikaments (bei einer einzigen Einnahme, heute, also bei $t = 0$): nach t Tagen ist die Medikamentenmenge

$$m(t) = e^{-t\ln(2)/h} = 2^{-t/h}$$

im Körper.

2. Tägliche Medikamenteneinnahme

Jetzt wird es spannender. Wir nehmen an, dass wir an jedem Tag zur selben Zeit, z.B. zu Mittag, eine Einheit eines Medikaments zu uns nehmen. Einen Tag später haben wir noch $m(1) = e^{-\frac{\ln(2)}{h}} = 2^{-1/h}$ im Körper; diesen Ausdruck kürzen wir durch $q := 2^{-1/h}$ ab. Beachten Sie, dass wegen $h > 0$ stets $0 < q < 1$ gilt.

Jetzt kommen aber immer neue Dosen dazu! Zeit, sich wieder mal zu fürchten. Am Tag 1 haben wir nach der neuen Medikamenteneinnahme also

$$1 + q$$

Einheiten im Körper, am Tag 2 (nach der neuen Medikamenteneinnahme) sind von der anfänglichen Gabe noch $m(2)$ übrig, von der Gabe vom Tag 1 noch $m(1)$ übrig, und am Tag 2 haben wir soeben 1 Einheit zu uns genommen. Wir haben also die Medikamentenmenge

$$1 + m(1) + m(2) = 1 + q + e^{-2\frac{\ln(2)}{h}} = 1 + q + q^2.$$

in uns. Sie sehen, es läuft auf eine geometrische Reihe hinaus. Nach n Tagen haben wir (unmittelbar nach der Medikamenteneinnahme) einen Medikamentenlevel von

$$1 + q + q^2 + \ldots + q^n = \frac{q^{n+1} - 1}{q - 1}.$$

Damit wir uns darunter Genaueres vorstellen können, sehen wir uns ein paar Beispiele an:

Level nach / h	0	1	2	$\ldots$	5	$\ldots$	100 Tagen	q
$h = 0.1$	1	1.001	1.001	$\ldots$	1.001	$\ldots$	1.001	0.001
$h = 0.5$	1	1.25	1.31	$\ldots$	1.33	$\ldots$	1.33	0.25
$h = 1.0$	1	1.50	1.75	$\ldots$	1.97	$\ldots$	2.00	0.50
$h = 2.0$	1	1.71	2.21	$\ldots$	2.99	$\ldots$	3.41	0.71
$h = 5.0$	1	1.87	2.63	$\ldots$	4.36	$\ldots$	7.73	0.87

Die Konzentrationen bei $h = 2$ und besonders bei $h = 5$ sehen schon bedrohlich nach Vergiftung aus. Wie sieht es „ganz langfristig“ aus? Wir bestimmen den Grenzwert der unendlichen geometrischen Reihe

$$1 + q + q^2 + \ldots + q^n = \frac{q^{n+1} - 1}{q - 1} \quad \xrightarrow{n \to \infty} \quad 1 + q + q^2 + \ldots + q^n + \cdots = \frac{1}{1-q},$$

falls $q < 1$. Für $q \geq 1$ wird der Grenzwert unendlich – das heißt, der Patient wird vergiftet. Aber wir haben ja oben gesehen, dass $0 < q < 1$ gilt. Wir sind gerettet!

Doch nein – halt! Eine Vergiftung setzt ja nicht erst bei unendlicher Konzentration ein, sondern vielleicht (medikamentenabhängig) schon bei einem Level von zum Beispiel 3. Ist k der kritische Wert für eine Vergiftung, müssen wir daher $\frac{1}{1-q} < k$ haben. Das ist in der obigen Tabelle z.B. bei der Konstellation $k = 3$, $h = 2$ (und in Folge $q = 0.71$) verletzt. Die „Vergiftungsungleichung“ $\frac{1}{1-q} < k$ können wir wegen $q := 2^{-1/h}$ auch wie folgt umformen:

$$h < \frac{\ln(2)}{\ln(k) - \ln(k-1)} = \frac{0.69}{\ln(k) - \ln(k-1)}.$$

Schauen wir uns am Fall $h = 2$, $q = 0.71$ an, wie sich die Medikamentenmenge im Körper in der ersten Woche entwickelt (Bild 2):

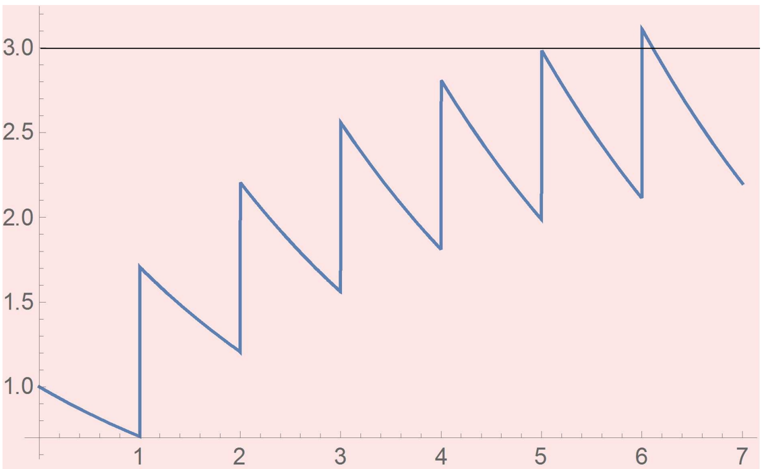

ABB. 2. Entwicklung der Medikamentenmenge im Körper im Fall $h = 2$ während einer Woche. Nimmt man an, dass die dreifache Dosis giftig wirkt, kann man aus dem Bild herauslesen, dass diese Schranke mit dem Wert 3.0 genau 6 Tage nach der ersten Medikamenteneinnahme, also mit der Medikamenteneinnahme am 7. Tag, überschritten wird.

Ist hingegen die Ungleichung erfüllt, so wird die Medikamentenmenge auch nach beliebig langer Zeit die Vergiftungsschranke k nicht übersteigen.

3. Der eingeschwungene Zustand

Wenn wir ein bestimmtes Medikament schon sehr lange einnehmen, dann hat sich die Medikamentenmenge bereits so sehr dem oben berechneten Grenzwert $1/(1-q)$ angenähert, dass der Unterschied nicht mehr messbar ist. Wir haben also unmittelbar nach der täglichen Medikamenteneinnahme die Medikamentenmenge

$$\frac{1}{1-q}$$

im Körper, die nach einem Tag auf

$$q \cdot \frac{1}{1-q}$$

abgesunken ist. Durch Einnahme von 1 Einheit wird wieder

$$q \cdot \frac{1}{1-q} + 1 = \frac{1}{1-q}$$

erreicht. Es ist manchmal interessant, nicht nur den maximalen und minimalen Medikamentenspiegel zu kennen, sondern auch den mittleren. Es ist möglicherweise so, dass der mittlere Medikamentenspiegel (und nicht der maximale) dafür ausschlaggebend ist, ob eine Vergiftung eintritt oder nicht.

Aus dem zeitlichen Verlauf $m(t) = m(0) \cdot e^{-t \ln 2/h}$ des Medikamentenspiegels im Körper könen wir die mittlere Medikamentenmenge bestimmen:

$$\begin{aligned}\int_{t=0}^{1} m(t)\,dt &= \int_{t=0}^{1} m(0) e^{-t \ln 2/h}\,dt = \frac{-m(0)h}{\ln 2}\left[e^{-t \ln 2/h}\right]_0^1 \\ &= -m(0)\frac{h}{\ln 2}(e^{-\ln 2/h} - 1) = \frac{1}{1-q}\frac{h}{\ln 2}(1-q) = \frac{h}{\ln 2}.\end{aligned}$$

Wir haben hier $m(0) = \frac{1}{1-q}$ verwendet. Im Fall $h = 2$ erhalten wir also

- maximaler Medikamentenspiegel $1/(1-q) = 3.41$
- mittlerer Medikamentenspiegel $h/\ln 2 = 2.88$
- minimaler Medikamentenspiegel $q/(1-q) = 2.41$

Der mittlere Medikamentenspiegel bleibt also unter dem Wert 3, den wir in diesem Rechenbeispiel als kritisch angenommen haben.

Wir haben nun zusammenfassend das Folgende hergeleitet:

(1) Der Abbau eines Medikaments im Körper nach Zeit t erfolgt nach dem Gesetz $m(t) = m(0) \cdot e^{-t\frac{\ln(2)}{h}} = m(0) \cdot 2^{-t/h}$, wobei h die Halbwertszeit darstellt und $m(t)$ der Gehalt zum Zeitpunkt t ist.

(2) Nach „sehr langer Zeit“ der wiederholten täglichen Einnahme von 1 Einheit ist der mittlere Medikamentenspiegel im Körper durch $h/\ln 2$ gegeben.

(3) Unter derselben Annahme haben wir für den maximalen Medikamentenspiegel (gleich nach der täglichen Einnahme) den Wert $1/(1-q) = 1/(1-e^{-\ln 2/h})$.

Bleiben Sie gesund! Günter Pilz