

**2. Workshop
Automatisierungstechnische
Verfahren für die Medizin vom
25. bis 26. Feb. 1999 in
Darmstadt**



**„Ein Simulationsmodell für den menschlichen
Energiesstoffwechsel: Modellbildung, Parametrierung und
Validierung“**

A. Schulte, P. Kracht, F. Dörriescheidt, H. Liesen
Fachgebiet Regelungstechnik und Sportmedizinisches Institut, Universität Paderborn,
Paderborn, Deutschland
E-Mail:anna@irving.uni-paderborn.de, kb@sportmed.uni-paderborn.de

ISBN: 318318317x
Pages: 32-33

Ein Simulationsmodell für den menschlichen Energiestoffwechsel

Modellbildung, Parametrierung und Validierung

A. Schulte, P. Kracht, F. Dörrscheidt, H. Liesen

Fachgebiet Regelungstechnik
Universität Paderborn
Pohlweg 47-49
33098 Paderborn
email: anna@irving.uni-paderborn.de

Sportmedizinisches Institut
Universität Paderborn
Warburger Straße 100
33098 Paderborn
email: kb@sportmed.uni-paderborn.de

Einleitung

In dem vorliegenden Beitrag wird das Simulationsmodell $Si\zeta M$ (simulation of cellular energy metabolism) vorgestellt, das in der sportmedizinischen Leistungsdiagnostik zur Beobachtung muskelinterner Stoffwechselgrößen eingesetzt wird.

Aufgabe der Leistungsdiagnostik ist u. a. die Beurteilung der metabolischen Leistungsfähigkeit von Muskeln. Da sich eine Messung der interessierenden muskelinternen Stoffwechselgrößen aus praktischen und ethischen Gründen verbietet, ist man zur Beurteilung der metabolischen Leistungsfähigkeit auf die Analyse weniger, leicht meßbarer Größen angewiesen.

Der Einsatz des individuell parametrierbaren Simulationsmodells $Si\zeta M$ trägt in Verbindung mit experimentellen Befunden und mit Vorkenntnissen über die untersuchte Person zu detaillierteren Diagnoseergebnissen bei [1].

Biochemische Grundlagen

Bei der Muskelkontraktion wird chemische Energie durch die Hydrolyse des Moleküls ATP in mechanische Energie umgewandelt. Betrachtet man die Vielfalt der möglichen Zeitverläufe einer muskulären Leistungsabgabe, so wird deutlich, daß zur Resynthese von ATP geeignete Regelungsmechanismen notwendig sind.

Der ATP -Bedarf wird in den Prozessen des Energiestoffwechsels durch den Abbau *verschiedener* energiereicher Substrate gedeckt. Diese Prozesse unterscheiden sich sowohl in ihrem Beitrag zur ATP -Restitution als auch in der Schnelligkeit, mit der die jeweiligen Stoffwechselwege aktiviert werden können. Durch gemeinsame ineinandergreifende Regelungseffekte werden die Umsatzraten der Prozesse des Energiestoffwechsels optimal aufeinander und auf den aktuellen ATP -Bedarf abgestimmt [2].

Die Umsatzrate eines Stoffwechselweges wird durch die langsamste Einzelreaktion der gesamten Sequenz bestimmt. Eine solche umsatzratenbestimmende Reaktion wird durch ein regulatorisches Enzym katalysiert, dessen katalytische Aktivität sowohl von der Konzentration der Reaktionssubstrate und -produkte als auch von der Konzentration sogenannter Effektoren abhängt. Die übrigen Reaktionen einer Stoffwechselkette sind so schnell, daß sich zwischen den Konzentrationen von Substraten und Produkten ein Gleichgewichtszustand einstellt.

Modellbildung

Zweck des Modells ist es, die Einsicht in die innere Struktur des Energiestoffwechsels zu erhöhen und so eine quantitative wie qualitative Analyse dieser Prozesse zu erleichtern. Aufgrund der Komplexität der betrachteten Prozesse und ihrer hierarchischen Struktur wurden objektorientierte Methoden zur Modellbildung gewählt. Im weiteren Verlauf wird erläutert, wie diese Methoden zur Erstellung eines Simulationsmodells für den Energiestoffwechsel angewandt wurden.

HIERARCHISCHE STRUKTURIERUNG

Zunächst werden die Prozesse des Energiestoffwechsels nach hierarchischen Gesichtspunkten sukzessive „von oben nach unten“ in Teilsysteme zerlegt, wobei die Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Teilsystemen durch entsprechende Schnittstellenbeziehungen berücksichtigt werden. Die zwei obersten Ebenen dieser Strukturierung sind in Abbildung 1 schematisch dargestellt.

In einer ersten Gliederungsebene wird der gesamte Wirkungsbereich des Energiestoffwechsels unter rein topologischen Gesichtspunkten in kleinere, als homogen angenommene Verteilungsräume zerlegt. Ein Stoffaustausch zwischen den Verteilungsräumen wird durch Diffusionsprozesse ermöglicht, welche durch entsprechende Koppelsysteme nachgebildet werden.

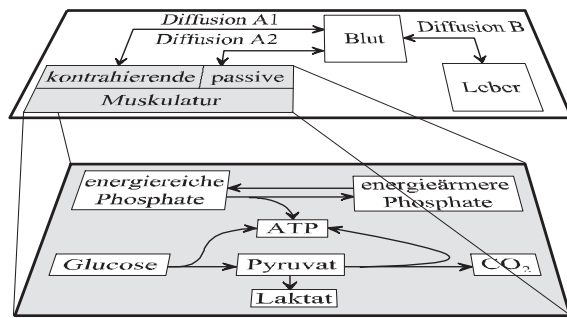


Abbildung 1: Struktur des Energiestoffwechsels

In der zweiten Gliederungsebene werden die Stoffwechselvorgänge eines Verteilungsraums unter phänomenologischen Gesichtspunkten in funktionale Einheiten zerlegt, die bereits auf dieser Gliederungsebene als *Speicher-* und *Reaktionssysteme* klassifiziert werden können. Die *Speichersysteme* werden als elementare, nicht weiter zerlegbare Teilsysteme modelliert, welche körperinterne Depots für Stoffwechselmetaboliten darstellen. Dagegen enthalten die *Reaktionssysteme* auf dieser Ebene typischerweise Stoffwechselketten, welche aus einer Reaktionssequenz weiterer Stoffwechselketten oder aus Einzelreaktionen bestehen.

In den darunter liegenden Gliederungsebenen werden alle nicht elementaren *Reaktionssysteme* sukzessive solange zerlegt, bis sie sich durch die elementaren Reaktionssysteme *reversible Reaktion*, *irreversible Reaktion* und *regulatorische Reaktion* darstellen lassen.

AUFSTELLUNG DER SYSTEMGLEICHUNGEN

Nach dieser hierarchischen Zerlegung werden im nächsten Schritt die Systemgleichungen der elementaren Teilsysteme separat aufgestellt und anschließend in einer rechnergestützten Modellbildungsumgebung implementiert.

Die mathematischen Beschreibungen der Teilsysteme *Speichersystem*, *reversible Reaktion*, *irreversible Reaktion* und *Diffusion* beruhen auf grundlegenden physikalischen und biochemischen Gesetzen und können mittels Vererbungsmechanismen von den allgemeinen Bausteinen auf die speziellen übertragen werden. Im Gegensatz dazu müssen die Gleichungen der *regulatorischen Reaktionen* individuell aus den Wirkungsmechanismen der Effektoren hergeleitet werden.

MODELLSYNTHESE

Zur Modellsynthese werden die einzelnen Modellbausteine entsprechend den zuvor definierten Schnittstellen miteinander verknüpft und gemäß der hierarchischen Gliederungsstruktur „von unten nach oben“ zu einem Gesamtmodell zusammengefügt. Dieser Vorgang ist, wie auch die Generierung des Simulationscodes, durch das Modellbildungswerkzeug weitgehend automatisiert.

Parametrierung

Das resultierende Gesamtmodell besteht aus einem differential-algebraischen Gleichungssystem, das noch zahlreiche Parameter enthält. Um eine qualitative wie quantitative Übereinstimmung zwischen dem Modell und der Realität zu erzielen, müssen die Modellparameter geeignet festgelegt werden. Des Weiteren ist es nötig, die Anfangswerte von Zustandsgrößen festzulegen. Sie werden so gewählt, daß sie den realen Stoffkonzentrationen bei körperlicher Ruhe entsprechen.

Die Bestimmung der Modellparameter erfolgt mit Hilfe eines speziell für diesen Zweck entwickelten Parameteridentifikationsverfahrens. Dort gehen sowohl experimentell ermittelte Meßdaten als auch Informationen über die Werte bzw. die zulässigen Wertebereiche von Parametern und Zustandsgrößen ein, wie sie anhand von Angaben in der Fachliteratur bestimmt wurden.

Validierung

Bei Simulationsexperimenten konnte quantitativ wie qualitativ eine sehr gute Übereinstimmung zwischen dem Ein- und Ausgangsverhalten des Modells und des Experiments festgestellt werden. Dieses gilt sowohl für verschiedene Belastungsformen als auch für Menschen unterschiedlicher Leistungsfähigkeit. Auch muskelinterne, im Experiment aus ethischen Gründen nicht meßbare Stoffwechselvorgänge stimmen sehr gut mit dem aus der Literatur bekannten Verhalten bei und nach muskulärer Belastung überein.

Literatur

- [1] Kracht,P.; Menke, N.F.; Dörrscheidt,F.; Liesen,H.: *Modellbildung und Simulation biologischer Systeme in der Humanleistungsphysiologie*. In: Brennpunkte der Wissenschaft, 8 (1994). Deutsche Sporthochschule Köln, S. 102–123.
- [2] Kracht,P.; Menke, N.F.; Dörrscheidt,F.; Liesen,H.: *Modellierung und Simulation der zellulären Energiestoffwechselaktivität bei körperlicher Belastung*. In: Kampe, G.; Zeitze, M. (Hrsg.): Fortschritte in der Simulationstechnik. Braunschweig 1994, Vieweg, S. 729–734.

Diese Arbeit entstand im Rahmen einer Kooperation zwischen dem Fachgebiet Regelungstechnik (Leiter: Prof. Dr.-Ing. F. Dörrscheidt) und dem Sportmedizinischen Institut (Leiter: Prof. Dr. med. H. Liesen) an der Universität Paderborn. Es wird mit Forschungsmitteln des Bundesinstituts für Sportwissenschaften unter dem Geschäftszeichen VF 0407/01/20/98 gefördert.