

# Pharmakokinetik-Simulationen im Unterricht

Daniel Keller

Departement Pharmazie, ETH, CH-Zürich

## Zusammenfassung

Ein neues Computerprogramm für die Pharmazie-Ausbildung wird vorgestellt: PharmaSim. Es handelt sich dabei um ein Pharmakokinetik-Programm, welches die Simulation von Arzneistoff-Plasmaspiegeln erlaubt. Als Grundlage dienen Kompartiment-Modelle. Neu ist dabei, daß die Simulationsgeschwindigkeit so gesteigert wurde, daß sich die Kurven praktisch simultan zu den Veränderungen der Parameter bewegen (Zeitverzögerung < 0.1 Sek.). Dies ergibt neue Perspektiven in der Wissensvermittlung. Die Simulationen sind eingebettet in Tutorials von der Form eines elektronischen Buches (ähnlich wie HyperCard). Sowohl die Texte und Bilder der Tutorials als auch die Vorgaben der Simulationsparameter können in Skript-Dateien gespeichert werden. So lassen sich mit diesem Computerprogramm beliebig viele unterschiedliche Unterrichtseinheiten herstellen.

## Summary: Pharmacokinetic Simulations for Teaching.

A new pharmacokinetic simulation program called PharmaSim has been developed. It is focused on the simulation of drug plasma levels based on compartment models. The major advantage lies in the easy visualization of curves and the high speed of the simulations. When the value of a parameter changes the display of the corresponding curve reacts almost instantly (delay time < 0.1 sec.). This allows to visualize the effects of one parameter in a formula, a concept which was hard to illustrate so far. The simulations are embedded in a HyperCard-like electronic book. The contents of the tutorial pages – texts and graphics – as well as the preset values for the simulations can be saved in script files. This makes PharmaSim a tool with which many different tutorials can be created.

Keywords: pharmacokinetics, compartment model, simulation, computer program

## Einleitung

Die Pharmakokinetik beschreibt die zeitlichen Abläufe bei der Aufnahme, der Verteilung und dem anschließenden Abbau eines Arzneistoffes im Körper – als Beispiel: eine Tablette wird geschluckt, im Magen aufgelöst, über Magen- und Darmwände ins Blut aufgenommen, via Blutkreislauf im Körper verteilt und über die Nieren wieder ausgeschieden. Die Pharmakokinetik zeigt also, was mit dem Arzneistoff im Körper passiert, ohne dabei auf die eigentliche Wirkung des Arzneimittels (die Pharmakodynamik) einzugehen.

Die Vorgänge im Körper sind sehr komplex. Um sie dennoch erfassen zu können, wird der Körper durch einfache Kompartimente, d.h. kinetisch einheitliche Räume modelliert. Die Abläufe können somit klar beschrieben werden, und die Modelle lassen sich in mathematische Gleichungen umsetzen. Sie werden damit berechenbar. In der Pharmakokinetik werden häufig offene Kompartiment-Modelle verwendet (Abb. 1). Man stelle sich Gefäße vor, die mit Flüssigkeit gefüllt und untereinander verbunden sind. Im einfachsten Fall (1-Kompartiment-Modell) ist dies ein einzelnes Gefäß, in welches der Arzneistoff aufgenommen wird und aus welchem der Stoff mit einer bestimmten Rate wieder eliminiert wird. Die Konzentration des Stoffes im Kompartiment wird nun über einen Zeitraum beobachtet, es entsteht so ein

Konzentrations-Zeit-Diagramm. Die Gültigkeit dieser Modelle wurde durch den Vergleich der berechneten Zahlen mit bekannten klinischen Daten schon seit langem validiert, siehe beispielsweise das Lehrbuch von Rowland und Tozer (1989).

Die zeitliche Veränderung der Konzentrationen in den Kompartimenten kann mit einfachen Differentialgleichungen beschrieben werden. Die resultierenden Konzentrations-Zeit-Kurven werden nun durch Simulation der integrierten Differentialgleichungen visualisiert (Abb. 2).

Mit Hilfe eines einfachen hydraulischen Modells (Abb. 3) führen die Studierenden im Biopharmazie-Praktikum einen kinetischen Versuch durch. Die Anordnung erlaubt die Simulation von Plasmaspiegeln in einem 1-Kompartiment-Modell.

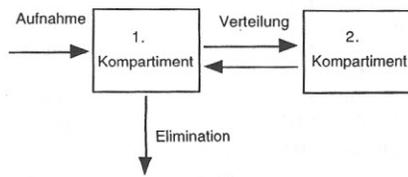


Abbildung 1: Zwei-Kompartiment-Modell für die Pharmakokinetik

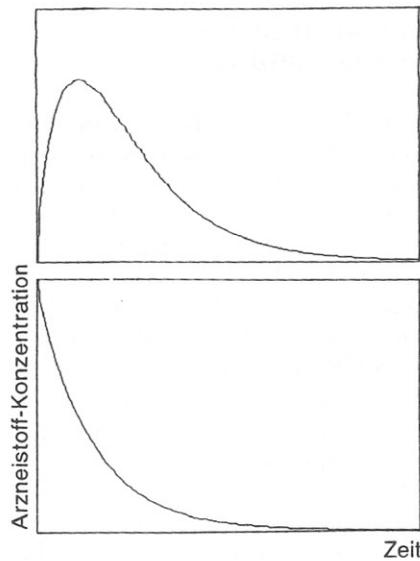


Abbildung 2: Plasmakonzentrationen nach der Verabreichung eines Medikamentes

Über eine Pumpe wird mit konstanter Geschwindigkeit Wasser über die Zufuhr in eine Saugflasche gepumpt. Sobald die Flasche bis zum Seitenarm gefüllt ist, entsteht eine *steady-state*-Situation, wobei Wasser mit der gleichen Geschwindigkeit ein- und ausströmt. Mittels einer Spritze wird eine bestimmte Dosis einer Modellsubstanz (z.B. Salizylat) dem System zugeführt. Eine sofortige, homogene Mischung wird durch Rühren erreicht. Proben werden nun während konstanter Zeitintervalle gesammelt und die Stoffkonzentrationen analytisch bestimmt. Mit diesen Daten wird ein Konzentrations-Zeit-Verlauf definiert.

Nach Applikation einer einmaligen Dosis ergibt sich ein charakteristischer Kurvenverlauf: je höher die Konzentration ist, desto höher ist die Ausscheidungsgeschwindigkeit. Dies entspricht einer klassischen Exponentialfunktion, die auf einer Kinetik erster Ordnung basiert (Abb. 4).

Dasselbe hydraulische Modell kann auch für Infusionen resp. Mehrfachdosierungen verwendet werden.

### Computersimulationen

Im Anschluß an den praktischen Versuch mit dem hydraulischen Mo-

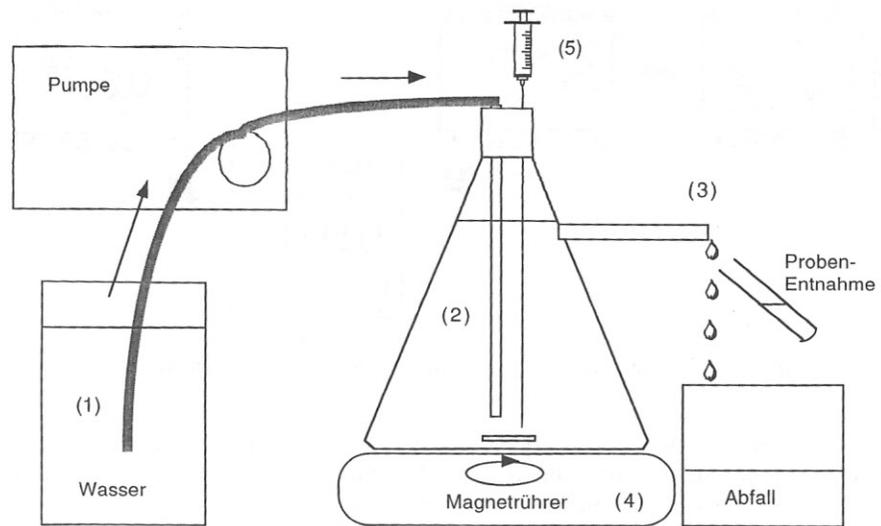


Abbildung 3: Das hydraulische Modell besteht aus einer Flasche (2) mit Wasser-Zufluss (1) und Abfluss/Überlauf (3). Mit einer Spritze (5) kann eine Modellsubstanz zugegeben werden. Eine sofortige Mischung wird durch Rühren erreicht (4). (Abbildung und Anleitung mit freundlicher Genehmigung von H. Wunderli-Allenspach (1994))

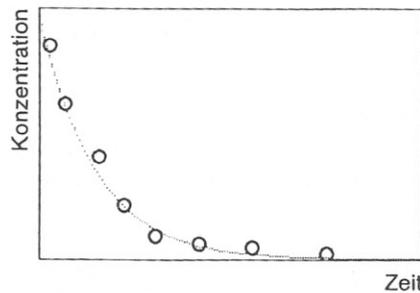


Abbildung 4: Beispiel für Konzentrationen von acht aufeinanderfolgenden Proben, entnommen beim hydraulischen Modell. Gestrichelt eingezeichnet: Exponentialkurve

dell setzen sich die Studierenden an den Computer und spielen das Ganze noch einmal durch – diesmal viel schneller und mit variablen Parametern. So läßt sich auf übersichtliche Art zeigen, wie sich Veränderungen in den Grundparametern (z.B. Halbwertszeit) auf den Plasmaspiegel auswirken. Die Computersimulation verbindet auf einfache Weise die experimentellen Daten mit dem zugrundeliegenden mathematischen Modell.

Das Programm *PharmaSim* ist so aufgebaut, daß zuerst der Lehrstoff auf ein paar knappen Tutorial-Seiten präsentiert wird. Danach kommt man zur Simulation, welche die mathe-

matischen Formeln (e-Funktionen) sichtbar macht (Abb. 5)

Tutorial-Seiten bestehen aus einem vorgegebenen Rahmen, in dem Texte und Graphiken plaziert werden können, und aus einer Knopfleiste am unteren Rand. Die Knöpfe haben folgende Funktionen: <Nach links/rechts blättern>, <Hilfestellung>, <gehe zum Inhaltsverzeichnis>, <gehe zur Simulation> und <Beenden>. Der Inhalt jeder Tutorial-Seite wird durch die Skript-Datei bestimmt. In dieser Datei sind Texte und Bilder gespeichert, zusammen mit Plazierungsanweisungen und den Voreinstellungen für die Simulationen. Durch einfaches Editieren der Skript-Datei können die Inhalte von Tutorials geändert oder auch gänzlich neue Tutorials erstellt werden.

### Die Simulationen

Normale Simulations-Werkzeuge auf dem Computer (z.B. Mathematica oder Stella (Washington et al., 1990)) erzeugen ebenfalls Graphiken und Kurven aus eingegebenen Formeln. Was *PharmaSim* so spannend macht, ist die Möglichkeit, Kurvenparameter zu variieren und dabei die Veränderungen in der Kurvenform

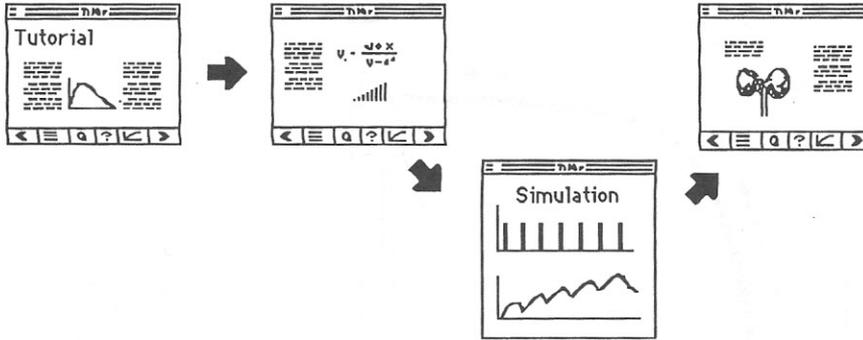


Abbildung 5: Ablauf eines Tutorials in *PharmaSim*: Elektronisches Buch mit Simulation

unmittelbar beobachten zu können. Das Verändern und Neuzeichnen geschieht so schnell, daß in kürzester Zeit eine ganze Kurven-Serie beobachtet werden kann – die Auswirkungen eines Parameters werden so ganz klar sichtbar (natürlich ist die Zeichengeschwindigkeit vom Rechartyp abhängig: auf einem Macintosh Quadra 650 können pro Sekunde 15 Kurven gezeichnet werden, auf dem Einstiegsmodell Macintosh LCII sind es immerhin noch 5 Kurven/Sek.) (Abb. 6). So laufen die Simulationen auf schnellen Rechnern schon fast film-artig ab, was

dem Verständnis für die simulierten Vorgänge eine ganz neue Qualität verschafft.

Zur Zeit können mit *PharmaSim* Exponentialgleichungen der Form

$$C_p(t) = K + A \cdot e^{-\alpha \cdot t} + B \cdot e^{-\beta \cdot t} + C \cdot e^{-\gamma \cdot t}$$

(maximal 3 e-Terme plus Konstante) dargestellt werden. Dies deckt die üblichen Verabreichungsarten i.v. Infusion, i.v. Bolus-Injektion und extravasal mit jeweils einem oder zwei Kompartimenten ab. Dabei sind auf einfache Weise Mehrfachdosierungen möglich.

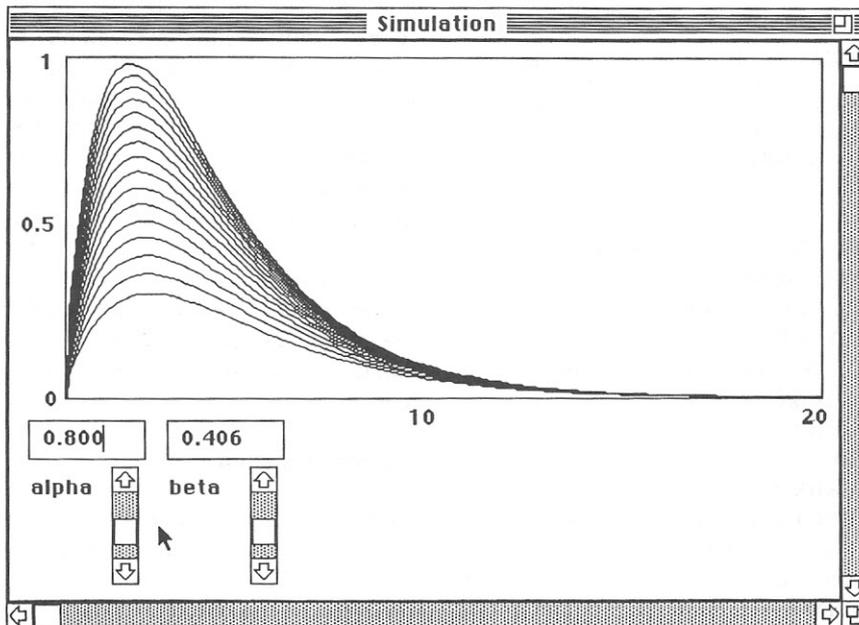


Abbildung 6: Geschwindigkeit der Simulation: in der Formel  $C_p(t) = B \cdot \exp(\beta \cdot t) - A \cdot \exp(\alpha \cdot t)$  wurde  $\alpha$  kontinuierlich verändert. Um zu verdeutlichen, wie die laufend neu gezeichneten Kurven aussehen, sind sie hier übereinander gelegt (am Bildschirm ist jeweils nur eine Kurve auf Mal sichtbar). Diese 15 Kurven wurden in weniger als 1 Sek. berechnet und gezeichnet.

### Beispiel für ein Tutorial: Niereninsuffizienz

Auf den ersten Bildschirmseiten werden Ursachen und Auswirkungen einer Niereninsuffizienz mit Texten und Bildern beschrieben. In der Simulation können nun die Studierenden beobachten, wie sich die Plasmakonzentrations-Kurve verändert, wenn sich die Halbwertszeit als Folge der Niereninsuffizienz verlängert: die Clearance ist reduziert, die im Körper verweilende Menge des Stoffes (entsprechend der Fläche unter der Kurve) ist nun größer. Dies führt dazu, daß bei Mehrfachdosierungen der Plasmaspiegel ansteigt und das Plateau später erreicht wird. Als Konsequenz muß das Medikament tiefer dosiert werden. Die Dosierungsanpassung kann nun berechnet werden (das Tutorial zeigt wie), und die neu vorgeschlagene Dosis kann in der Simulation ausprobiert werden. Die resultierende Kurve zeigt, ob die Überlegungen und Berechnungen richtig waren.

Wichtig bei diesem Tutorial ist das Aha-Erlebnis, das sich einstellt, wenn man sieht, wie sich die Kurven verändern. Diese Veränderung ist eine dynamische Angelegenheit und kann nur schlecht durch statische Medien (wie z.B. Bücher) gezeigt werden. So sind die Computersimulationen die ideale Ergänzung zur Pharmazie-Vorlesung und zu den praktischen Übungen.

### Und wo sind die ersetzten Tierversuche?

Die Idee für das Computer-Programm *PharmaSim* stammt von dessen Vorläufer „PharmaTutor“, ein Unterrichtsprogramm vom selben Autor (Keller, 1987). Damals wurden durch den Einsatz von PharmaTutor Tierversuche in der Ausbildung direkt ersetzt.

Im Folgeprojekt *PharmaSim* ist die Situation anders. Der Unterricht in Biopharmazie an der ETH wurde von Anfang an bewußt tierversuchsfrei gestaltet. Experimentell zugänglich sind damit aber nur die einfachen

sten Modelle (1-Kompartiment). Für die Demonstration komplexerer pharmakokinetischer Sachverhalte müßte auf Tierversuche oder klinische Studien zurückgegriffen werden, was für das Biopharmazie-Praktikum nicht erwünscht oder nicht machbar ist. Die entsprechenden Experimente fehlten also bisher. Mit der Entwicklung von *PharmaSim* haben die Studierenden neu die Möglichkeit, selbst die komplexeren Beispiele durchzuarbeiten und damit ihre „praktischen“ Erfahrungen zu sammeln.

Das vorliegende Simulationsprogramm bietet auch die Möglichkeit, für klinische Studien in Human- und Veterinärmedizin Vorabklärungen durchzuführen, die eine gezielte Durchführung von Versuchen erlauben.

### Stand des Projektes

Das Computer-Programm *PharmaSim* wurde im Rahmen eines zweijährigen ETH-Forschungsprojektes erstellt. Eine erste Version des Programmes für den Apple Macintosh ist fertiggestellt und kann kostenlos beim Autor bezogen werden. Systemanforderungen: Macintosh mit

68030 Prozessor (oder neuer), System 7, Bildschirm größer als 9", 4MB Speicher, 2MB Platz auf der Festplatte. Anfragen für das Programm bitte via e-mail richten an: wunderli@pharma.ethz.ch, oder per Post mit adressiertem Rückcouvert und Mac-formatierter Diskette an: ETH Biopharmazie, „PharmaSim“-Bestellung, Winterthurerstr. 190, 8057 Zürich, Schweiz.

Die folgenden Erweiterungen sind geplant und werden voraussichtlich im Frühjahr 1996 realisiert sein:

- Portierung des Programms auf MS-Windows.
- Hinterlegen der Kurvengraphiken mit Bildern. So können z.B. echte Patientendaten in die Kurven eingeblendet werden.
- Symbol-Editor, da die eine Hochschule in den Formeln die Symbole  $\alpha$ ,  $\beta$  und  $\gamma$  verwendet, eine andere aber  $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$  und  $\lambda_3$ .

### Dank

Mein Dank geht an Frau Prof. H. Wunderli-Allenspach, Biopharmazie, ETH Zürich, für die fachliche Hilfe und die Motivation für dieses Projekt, sowie an Herrn Prof. W.

Schaufelberger, Automatik, ETH Zürich, für die Beratung in simulationstechnischen Belangen. Besten Dank auch der *Stiftung Fonds für versuchstierfreie Forschung* (FFVFF), Zürich, für die im ersten Jahr geleistete finanzielle Starthilfe.

### Literatur

- Keller, D. (1987). Pharmakologie-Unterricht am Computer. *Alternativen zu Tierexperimenten*, ALTEX, Nr. 7, 5–11.
- Rowland, M. und Tozer, T.N. (1989). *Clinical Pharmacokinetics*. Philadelphia: Lea & Febiger.
- Washington, C., Washington, N. und Wilson, C. (1990). *Pharmacokinetic Modelling using Stella on the Apple Macintosh*. New York: Ellis Horwood.
- Wunderli-Allenspach, H. (1994). Vorlesungs-Skript Biopharmazie I & II: *Pharmakokinetik*. ETH Zürich.

### Korrespondenzadresse

Daniel Keller  
Dept. Pharmazie, ETH  
Winterthurerstr. 190  
8057 Zürich

