

Mathematik im Medikament //

Prof. Johannes Schropp und sein Mitarbeiter Gilbert Koch erstellen für den Arzneimittelhersteller Nycomed mathematische Modelle, die den Zusammenhang zwischen Konzentration und Wirkung von Medikamenten im menschlichen Körper untersuchen

Wie kaum eine andere Disziplin beeinflusst die Mathematik alle Lebens- und Arbeitsbereiche. Sie ist deshalb eine Wissenschaft mit vielen Facetten und zahlreichen Anwendungen. Die Vermittlung dieser Botschaft liegt dem Bundesministerium für Bildung und Forschung und den weiteren Veranstaltern des Jahres der Mathematik 2008 besonders am Herzen. Dass diese Wissenschaft weitaus mehr zu bieten hat als die Lösung mathematischer Fragestellungen auf rein akademischer Basis, beweist auch der Fachbereich Mathematik der Universität Konstanz. Seit geraumer Zeit besteht zwischen einem kleineren Team von Forschern und dem in Konstanz ansässigen Pharmaunternehmen Nycomed eine wissenschaftliche Kooperation.

Prof. Johannes Schropp und sein Mitarbeiter Gilbert Koch erstellen für den Arzneimittelhersteller mathematische

Modelle, um den Zusammenhang zwischen Konzentration und Wirkung von Medikamenten im menschlichen Körper zu untersuchen. Mit dieser anwendungsbezogenen mathematischen Herangehensweise an biologisch-medizinische Sachverhalte können die Wissenschaftler einen wichtigen Beitrag in der Arzneimittelentwicklung leisten. Für dieses interdisziplinäre Arbeitsfeld ist die Zusammenarbeit der Mathematiker mit Experten anderer Fachrichtungen unerlässlich.

An diesem Projekt, das bereits im Sommer 2006 begann, sind neben den beiden Wissenschaftlern der Universität die Biologin Dr. Antje Walz und der Chemiker Dr. Thomas Wagner aus der Abteilung Pharmacometrics von Nycomed beteiligt. Grundvoraussetzung für das enge Zusammenwirken der in den verschiedenen Disziplinen beheimateten Forscher ist das Voneinanderlernen und die



Von links: Dr. Antje Walz, Gilbert Koch, Dr. Thomas Wagner.

Aufgeschlossenheit gegenüber fremden Methoden und Denkweisen, was letztlich erfolgreiche Synergien schafft. „Um eine gemeinsame Basis zu finden“, so Johannes Schropp, „muss jeder sein Spezialgebiet verlassen und auch dazu stehen, wenn er etwas vom Fach des anderen nicht verstanden hat.“

Bei der Entwicklung von Arzneimitteln wird einerseits untersucht, was im Körper mit dem Medikament passiert. Diese sogenannte Pharmakokinetik (PK) beschreibt den zeitlichen Verlauf von Medikamenten nach deren Einnahme. Der PK-Prozess gliedert sich in mehrere Teile: Nach der Aufnahme des Medikaments im Blut erfolgt seine Verteilung zwischen Blut, Gewebe und Organen, es kann von der Leber abgebaut werden oder wird beispielsweise über die Niere ausgeschieden. Andererseits untersucht die Pharmakodynamik (PD) den Zusammenhang zwischen Konzentration und Wirkung des Medikamentes, beschäftigt sich also mit der Frage, was das Medikament mit dem Körper macht. Dies kann zum Beispiel das Abtöten von wuchernden Zellen bei Krebserkrankungen sein. Die wesentliche Fragestellung, die hier aufgeworfen wird, ist: Wann, in welcher Menge und wie oft muss ein bestimmtes Medikament verabreicht werden, um maximale Wirkung bei minimalen Nebenwirkungen zu erzielen?

Für die Gesamtbetrachtung der Arzneimitteltherapie ist es also nötig, pharmakokinetische und pharmakodynamische Eigenschaften des Arzneistoffs quantitativ zu verknüpfen. Für diese spezielle Form der mathematischen Modellierung, die „PK/PD-Modellierung“, ist eine enge Zusammenarbeit der Biologen und Mediziner mit Mathematikern immens wichtig. Modelliert wird hauptsächlich mit Differentialgleichungen, „solche Gleichungen sind besonders gut geeignet, um

Naturvorgänge in ihrem zeitlichen Verlauf zu beschreiben“ so Koch. Die Überprüfung der tatsächlichen Gültigkeit eines solch komplexen Modells anhand theoretischer Untersuchungen kann aber nur noch von Mathematikern durchgeführt werden.

Welche Vorteile bietet diese mathematische Modellierung? Einerseits werden die in Formeln transformierten biochemischen und physiologischen Prozesse mechanistisch beschrieben, und Hypothesen besser überprüfbar. Letztlich aber gibt die Modellierung Aufschluss über den Grad der Wirksamkeit eines Medikaments, und durch die Abstraktion wird ein besseres Verständnis der komplexen Abläufe im Tiermodell möglich. Gelingt es mittels Modellierung, die Komplexität sinnvoll zu reduzieren, so ist das Modell prädiktiv, d.h. es liefert korrekte Vorhersagen von unterschiedlichen Experimenten. Somit können anhand von Tiermodellen fundierte Aussagen für die ersten Studien mit Patienten gemacht werden. Mittels Simulation werden mit einem prädiktiven Modell alle nur denkbaren Dosierungsstrategien in kurzer Zeit durchgespielt und stehen den unter Zeitdruck arbeitenden Pharmaunternehmen wesentlich schneller zur Verfügung als Daten, die in langwierigen Versuchsreihen erhoben werden müssen. Damit gelangen Medikamente zielgerichteter und schneller zur Marktreife, was effizienter und kostengünstiger ist. Unter ethischem Aspekt betrachtet kann auf Grund der theoretisch gewonnenen Daten auf einen Teil der Tierversuche verzichtet werden.

Aufgabe der in den Pharmaunternehmen tätigen Wissenschaftler ist auch die Minimierung von Nebenwirkungen. Ein Medikament kann zunächst mittels Computersimulation auf Verträglichkeit und Wirksamkeit



„ES IST TOLL FÜR UNS, IN EINEM BEREICH ZU ARBEITEN,
DER MENSCHEN VON KRANKHEITEN HEILEN KANN.“

MATHEMATIK-PROFESSOR JOHANNES SCHROPP

Prof. Johannes Schropp ist seit 2006 Professor für Mathematik an der Universität Konstanz. Seine Forschungsrichtungen sind Numerische Analysis und Mathematische Modellierung.

Er beschäftigt sich hauptsächlich mit der Numerik von gewöhnlichen und partiellen Differentialgleichungen sowie Optimierungsproblemen.

Ein großes Anliegen sind ihm Kooperationen mit den Naturwissenschaften.

geprüft werden, was die Therapiesicherheit für den Patienten deutlich erhöht. Hierbei können Faktoren wie Gewicht, Alter und Geschlecht der Patienten für die Dosierung miteinbezogen werden. „Sehr schlimm ist es, wenn ein Präparat aufgrund unvorhergesehener Nebenwirkungen vom Markt zurückgenommen werden muss“, verdeutlicht Antje Walz. Ferner ist mit der Modellierung in der Medikamentenentwicklung bereits in der präklinischen Phase entscheidbar, welches Präparat Potential für die weitere Entwicklung besitzt. Um die Simulation des Wirkungsprozesses eines Medikaments durchzuführen, müssen die freien Parameter des PK/PD-Modells an die ermittelten Datensätze angepasst werden. Dieser numerisch aufwendige Optimierungsvorgang ist heutzutage mit handelsüblichen Computern in akzeptabler Zeit durchführbar. Mit den ermittelten Parametern lassen sich nun die Eigenschaften des Medikaments charakterisieren und die unterschiedlichen Dosierungsregime simulieren. Die Wissenschaftler beschäftigten sich seit Beginn der Kooperation mit der Weiterentwicklung eines Tumorwachstumsmodells, das eine wesentliche Rolle bei der Bewertung und Auswahl von Präparaten gespielt hat, die sich damals in der Entwicklung befanden. Das Modell bietet Aufschluss über den Prozess des Tumorwachstums und des Absterbens von Krebszellen bei der Behandlung mit Medikamenten. Seit Nycomed entschieden hat, die Onkologie-Programme zu verkaufen, befasst sich die Forschergruppe mit der Modellierung von Therapien in anderen Indikationsgebieten wie z.B. Inflammation (Entzündung). Die mathematische Modellierung ist jedoch keinesfalls auf biochemische Prozesse beschränkt. „Sie ist“, so Schropp, „in vielen

Bereichen der Wissenschaft anwendbar.“ Deshalb fordert er die verstärkte Förderung dieser Richtung, gerade auch an den Universitäten. Der Fachbereich Mathematik hat dieser Komponente in der Lehre Rechnung getragen, indem er seit der Einführung der neuen Bachelorstudiengänge das Pflichtmodul „Modellierung“ für alle Mathematikstudenten geschaffen hat. Außerdem bringt die Kooperation des Fachbereichs mit Nycomed gern gesehene Investitionen in Form von Drittmitteln an die Universität sowie interessante Promotionsmöglichkeiten.

Auch für das Pharmaunternehmen ist die Zusammenarbeit mit den Mathematikern ein voller Erfolg. Die Universität Konstanz, so Antje Walz, wird dadurch auch zum Standortargument für den Medikamentenhersteller: „Durch die Modellierungen können wir jetzt Risiken und Chancen bei der Medikamentenentwicklung bereits früher erkennen und besser bewerten.“ Johannes Schropp ist überzeugt, dass es sich lohnt, für Mathematik Werbung zu machen, kann diese Disziplin doch äußerst wichtige Beiträge für andere Wissenschaftsbereiche liefern und eine Vielzahl von Problemen lösen: „Es ist toll für uns, in einem Bereich zu arbeiten, der Menschen von Krankheiten heilen kann.“

 Daniel Kuppel

32 | 08

UNI'KON

universität konstanz



**Mathematik
im Medikament //**

Universität
Konstanz

