

Abbauraten bei Medikamenten

Herr Müller fühlt sich nicht gut.

Er nimmt ab heute täglich eine Tablette zu sich, in der 1,2 mg einer geheimen Substanz enthalten sind. Die Substanz gelangt in den Blutkreislauf, verteilt sich schließlich über gesamten Körper und entfaltet seine Wirkung. Durch Leber und Niere werden allerdings täglich 20% der im Blut befindlichen Substanz wieder abgebaut und letztlich ausgeschieden.

Problemfelder:

- 1) Untersuche, wie sich die Menge der im Körper befindlichen Substanz über einen Zeitraum von einem Monat entwickelt. Erläutere, von welchen Annahmen du zur Modellierung der Situation ausgehst.

Wie entwickelt sich der Substanz-Spiegel im Blut langfristig?

- 2) Für eine bevorstehende, betriebsärztliche Blutuntersuchung setzt Herr Müller die Tabletten nach 30 Tagen ab. Wie lange dauert es, bis der Substanz-Spiegel im Körper wieder unterhalb einer Nachweisgrenze von 1 µg liegt?

Ab einem gewissen Schwellenwert treten neben der erwünschten Wirkung von Medikamenten verstärkt unerwünschte Nebenwirkungen und unter Umständen sogar Vergiftungserscheinungen auf. Hinzu kommt, dass die Abbaurate personenabhängig teilweise erheblich von 20% abweicht.

- 3) Untersuche, wie viele Tabletten Herr Müller täglich einnehmen kann, ohne einen gefährlichen Schwellenwert von 10 mg zu überschreiten.

Wie entwickelt sich der Substanz-Spiegel langfristig, wenn Herr Müller die Dosis nach 14 Tagen halbiert oder verdoppelt – etwa um Stärke der Wirkung anzupassen?

- 4) Untersuche, welchen Einfluss unterschiedliche Abbauraten auf die langfristige Entwicklung des Substanz-Spiegels haben.

Analyse:

Die Entwicklung des Substanz-Spiegels ist zwei Tendenzen unterworfen: Durch das tägliche Zuführen einer konstanten Menge wäre ein lineares Wachstum gegeben. Der feste, prozentuale Abbau ist mit einem exponentiellen Verhalten verknüpft. Bei der Überlagerung beider Effekte kommt es zu einem Grenzwert-Verhalten: Im Grenzfall entspricht die zugeführte Menge der ausgeschiedenen Menge und es ändert sich nichts mehr. Der Substanz-Spiegel im Körper wächst oder sinkt gegen diesen Grenzwert, solange sich der abgebaute, prozentuale Anteil von der zugeführten Menge unterscheidet. Ein rekursiver Ansatz der Form

$$\begin{aligned}\text{Zustand}_{\text{neu}} &= \text{Zustand}_{\text{alt}} - 0,2 \cdot \text{Zustand}_{\text{alt}} + 1,2 \\ u_{n+1} &= (1 - p) \cdot u_n + k\end{aligned}$$

eignet sich zu einer vereinfachten Modellierung der Situation. Die zugeführte Menge von 1,2 mg ist hier erst im nachfolgenden Schritt in den 20%-tigen Abbau einbezogen. Auch alternative Argumentationen führen auf rekursive Folgen der Form $u_{n+1} = a \cdot u_n + b$, allerdings mit anderen Parametern b oder a . Die Folge (u_n) konvergiert zwar für alle Startwerte u_0 gegen den gleichen Grenzwert. Dieser verändert sich aber mit der additiven Konstanten b und dem Faktor $0 < a < 1$; (u_n) konvergiert nach dem Fixpunktsatz allgemein für $|a| < 1$.

Folgen-Terme dieser Form tauchen insbesondere auch bei der Untersuchung von Wachstumsvorgängen auf. In $u_{n+1} = u_n + (S - u_n) \cdot p$ kann S als Sättigungsgrenze des begrenzten Wachstums interpretiert werden. In jedem Zyklus kann das Wachstum um einen Prozentsatz p der Grenzdifferenz fortschreiten.

Rechenblatt in CellSheet™ (TI-83)

WACH	A	B	C
1	START	0	
2	ADD	1.2	
3	AB	.2	
4			
5	TAG	WERT	
6	1	1.2	
B6: =B1*(1-B3)+B2 [Menu]			

Bild 1

WACH	A	B	C
1	START	0	
2	ADD	.96	
3	AB	.2	
4	n=30:	4.7941	
5	TAG	WERT	
6	1	.96	
B4: =B35 [Menu]			

Bild 2

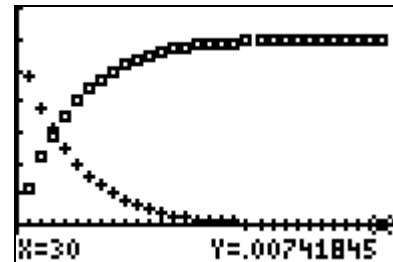


Bild 3

WACH	A	B	C
5	TAG	WERT	
6	1	1.2	
7	2	2.16	
8	3	2.928	
9	4	3.5424	
10	5	4.0339	
B10: =B9*(1-B3)+B2 [Menu]			

Bild 4

WACH	A	B	C
1	START	0	5.9926
2	ADD	1.2	0
3	AB	.2	.2
4	n=30:	5.9926	.00742
5	TAG	WERT	WERT2
6	1	1.2	4.7941
C1: =B4 [Menu]			

Bild 5

WACH	A	B	C
1	START	0	5.7361
2	ADD	1.2	.6
3	AB	.2	.2
4	n=30:	5.9926	3.0034
5	TAG	WERT	WERT2
6	1	1.2	5.1889
C1: =B19 [Menu]			

Bild 6

Hinweise:

- Mit der Formel in Bild 1 wird das erste Folgenglied unter Verwendung der vorgegebenen Parameterwerte berechnet. Den rekursiven Ansatz zeigt Bild 4, die dargestellte Formel kann mit den absoluten und relativen Bezügen leicht in größere Zellbereiche kopiert werden. Im Rechenblatt können nun die Folgen-Parameter verändert werden, wenn deren Einfluss auf das Verhalten der Folge zu untersuchen ist.

Bei der Variation der Parameterwerte ist es hilfreich, wenn der Wert nach z. B. 30 Tagen ohne längeres Blättern im Tabellenblatt direkt sichtbar ist; vgl. Bild 2.
- Die Spalte C kann als Vergleichsspalte verwendet werden, etwa um verschiedene Modellierungen zu diskutieren. Für die Spalte C aus Bild 5 wurde ein Duplikat der Spalte B angelegt, wegen der benötigten absoluten Adressierung ist schrittweise zu kopieren. Der Vergleich verschiedener Parameter-Werte und die Untersuchung einer zeitlich gestaffelten Medikamenten-Einnahme ist nun möglich.
- Setzt Herr Müller das Medikament nach 30 Tagen ab, so ist nach weiteren 30 Tagen gerade noch ein Nachweis oberhalb der 1µg Grenze möglich. Die Graphik aus Bild 3 veranschaulicht diesen Sachverhalt.

In Bild 6 wurde als Startwert für die Berechnungen in Spalte C auf die Zelle B19 verwiesen. Dort ist der Substanz-Spiegel nach 14 Tagen abzulesen. In Spalte C kann nun die Halbierung der Dosis mit entsprechender Anpassung der additiven Konstante simuliert werden.
- Das Beispiel eignet sich, um Schülerinnen und Schülern kontextbezogene Erfahrungen mit dem Verhalten rekursiver Folgen zu ermöglichen.

Ein anschaulich erworbenes Verständnis zum Grenzwert-Begriff sowie die auf einer Ebene heuristischen Arbeitens entdeckten mathematischen Vermutungen wird man im Anschluss durch eine mathematische Argumentation und Beweisführung ergänzen.
- Ein solches Rechenblatt in CellSheet™ kann auch in anderen thematischen Zusammenhängen erarbeitet oder verwendet werden. Insbesondere stößt man im Bereich von Vorgängen begrenzten Wachstums auf vielfältige Anwendungs-Möglichkeiten.