

***Pharma*² [pharmasquare]:
Entwicklung eines Konzepts für *Distance Learning* in den
pharmazeutischen Wissenschaften**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Würde eines Doktors der Philosophie
vorgelegt der
Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von

Matthias David Vogelsgesang
aus Freiburg im Breisgau, Deutschland

Basel, 2011

Genehmigt von der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

Auf Antrag von

Prof. Dr. Beat Ernst, Institut für Molekulare Pharmazie, Universität Basel

Prof. Dr. Theo Dingermann, Institut für Pharmazeutische Biologie,

Goethe Universität Frankfurt am Main

Basel, den 24.Mai 2011

Prof. Dr. Martin Spiess

Dekan

Meiner Familie

Dank vieler Mitstreiter, die hier nicht alle genannt werden können, war es möglich, dieses Projekt zu realisieren und *pharma*² weiterzuführen. Im Folgenden möchte ich eine Auswahl im Namen Aller würdigen.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Beat Ernst. Er hat mich auf allen Ebenen stets hilfreich und mit grosser Geduld gelenkt und begleitet, wobei seine menschliche und verständnisvolle Art für mich von besonderer Bedeutung war. Danken möchte ich weiterhin seinem Team, den Kollegen am Institut für Molekulare Pharmazie. Darüber hinaus gilt mein Dank folgenden Personen:

- Dozenten *pharma*² : Dr. Ilse Zündorf, Dr. Jürgen Muser, Dr. Stephan Müller
- Koreferat: Prof. Dr. Theo Dinger mann
- Masterarbeit, Praktikum: Stefania Valsangiacomo, Raffaella Frei
- Kontakte, Diskussion: Dipl. cult. Katharina Puff, Dr. med. Martin Naef
- Pharmazeutischer Austausch: Angela Henne, Alketa Haxhija, Olga Wolf
- Beratung zum Projekt: Karin Wahl
- Inhalte ZNS Indikationen: Dr. med. Fritz Ramseier
- Rückmeldung und Diskussion: Tilmann Schöll
- Korrekturlesen der Arbeit, Besprechungen: Sabrina Rassbach, Antje Fuchs
- Korrekturlesen Abstract: Jochen Hoersting, Dr. Robert Baar
- Support Migräne, Realisation **PharmaViDi**: Dr. Colette Andrée
- Support, Diskussion, Programmierung: Christoph Sager
- Audio-Stimmen **eADMET**: Wayne Hobbs, PharmD Martina Hahn

Hinweis:

In dieser Arbeit werden der Klarheit und Verständlichkeit wegen nur neutrale bzw. männliche Formen in der Grammatik verwendet, wobei getroffene Aussagen selbstverständlich für beide Geschlechter gleichermassen zutreffen.

Inhaltsverzeichnis

<i>I Inhaltsverzeichnis</i>	I
<i>II Zusammenfassung</i>	IV
<i>III Abstract</i>	VII
1. Einführung	1
1.1 Die <i>E-Learning</i> Plattform <i>pharma</i> ²	2
1.2 Erweiterung von <i>pharma</i> ² im Rahmen dieser Arbeit	6
1.3 Ziele der Arbeit und Vorgehensweise	7
1.4 Bemerkungen zum Zielpublikum.....	8
1.5 Leitmotive und Themen.....	9
1.6 Begriffe und Definitionen	14
2. PharmaViDi	16
2.1 Begriffsbestimmung und Problemstellung	16
2.1.1 Case Study.....	16
2.1.2 Guided Tour	17
2.1.3 Einsatzmöglichkeiten.....	17
2.2 Vorlage Formatox.....	18
2.3 Auswahl und Aufbereitung der Inhalte	19
2.3.1 Beispiel PharmaViDi Prophylaxe der Bipolaren Erkrankung	20
2.3.2 Beispiel PharmaViDi Migräne-Prophylaxe	23
2.4 Didaktisch-methodisches Konzept.....	24
2.5 Fazit	29

3. Resultate der Evaluationen	33
3.1 Vorgehensweise bei der Datenerhebung	35
3.2 Resultate aus der Hauptstudie	35
3.2.1 Offene Fragen und MC-Fragen	35
3.2.2 Übersicht zur Bewertung von PharmaViDi mit Punkten	44
3.3 Zusammenfassung der Resultate	48
4. eADMET	51
4.1 Problemstellung und Darstellung der Lerntheorien	52
4.2 Projekt-Anforderungen und resultierendes Design	55
4.3 Auswahl und Gliederung der Inhalte	57
4.4 Berücksichtigung und Umsetzung der Lerntheorien	58
4.5 Entwicklung der Bilder	59
4.5.1 Entwicklung der Graphiken am Beispiel «First Pass»	61
4.5.2 Darstellung der Wirkstoff-Strukturen	66
4.6 Betrachtung von eADMET aus der Benutzerperspektive	68
4.7 Fazit: eADMET als <i>Distance Learning</i> Ansatz	71
5. Diskussion	75
5.1 Erkenntnisgewinn aus dieser Arbeit	75
5.1.1 Wirkstoff-Wissen als zentrales Element der Ausbildung	75
5.1.2 Bedeutung der chemischen Struktur von Wirkstoffen	76
5.1.3 Perspektive der Studierenden zum Lernen am Computer	78
5.2 Einsatz von <i>E-Learning</i> zum Selbst-Studium	79
5.2.1 <i>Distance Learning</i> zum pharmazeutischen Selbst-Studium	79
5.2.2 <i>E-Lectures</i> : Video versus Audio	83
5.3 Ausblick	86

6. Materialien und Methoden	89
6.1 Hardware	89
6.2 Software	89
6.3 Evaluation PharmaViDi	89
6.3.1 Wissenstest <i>STOB</i> ‘Migräneprophylaxe’ nach PharmaViDi	93
6.3.2 Wissenstest <i>STOB</i> ‘Kopfschmerzen und Migräne’ nach Block-Kurs	99
7. Literaturverzeichnis	103
8. Abbildungsverzeichnis	108
9. Anhang	110
9.1 Beispiel zum Sprechtext eADMET (englisch)	110
9.2 Beispiel zum Sprechtest in deutsch mit zusätzlichen Informationen	128
9.3 Beispiel zur Rekapitulation eADMET	129
9.4 Curriculum Vitae	140

Zusammenfassung

*Pharma*² [pharmasquare] ist eine *E-Learning* Plattform, die am Institut für Molekulare Pharmazie, Universität Basel, als *Blended Learning* in Verbindung mit der Präsenzlehre zur Wissensaneignung mit Lernmodulen und als Testmöglichkeit zur Kontrolle des Lernerfolgs eingesetzt wird. Ausgehend von der Beobachtung, dass Standortbestimmungen (*STOBs*) zur Rückmeldung über den eigenen Lernerfolg bei Studierenden auf grosse Akzeptanz stossen, die Lernmodule jedoch kaum, wurden in der vorliegenden Arbeit *E-Lectures* als Konzept für *Distance Learning* zur strukturbezogenen Pharmakokinetik und zur Indikation von Wirkstoffen entwickelt. Damit soll das Selbst-Studium verbessert werden. Kontinuierliches Lernen ist für das sich rasch verändernde Wirkstoff-Wissen zur Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von grosser Bedeutung. Mit der Entwicklung von Video- und Audio-basierten *E-Lectures* soll das selbstverantwortliche Lernen gefördert werden. Neben den üblichen Prüfungsvorbereitungen soll damit ein vertieftes und bleibendes Verständnis für Wirkstoff-Entwicklung, Pharmakokinetik und die Indikation von Wirkstoffen entstehen.

Vor diesem Hintergrund wurden **PharmaViDi** und **eADMET** als Lernangebot im Sinn von *Distance Learning* mit *pharma*² entwickelt, evaluiert und in das Lernportal eingegliedert. **PharmaViDi** ist ein Beratungstraining anhand eines videobasierten Beratungsdialogs zwischen einem Patienten, der den thematisierten Wirkstoff einnimmt und dem Studierenden, der am Bildschirm lernt. Ergänzt wird diese *Case Study* durch eine *Guided Tour* zur Wirkstoff-Entwicklung. Die Evaluation von **PharmaViDi** mit Studierenden in der praktischen Ausbildung zeigt, dass Patienten-Videos zum Lernen motivieren. Interessanterweise nutzt eine Mehrheit der Befragten zum Zeitpunkt der Studie

das Internet jedoch nicht zum Online Lernen, was zeigt, dass Multimedia-basiertes E-Learning bei den Studenten noch nicht etabliert ist.

In **eADMET** wird Audio zur motivierenden Präsentation des Inhaltes, ergänzt durch die Stimme eines virtuellen Assistenten, eingesetzt, um das Verstehen von Graphiken zu erleichtern. Ausserdem sind Fragen mit Feedback zur Erhöhung der Lerneffizienz eingebaut, und es gibt die Möglichkeit, den Autor zu kontaktieren. Eingesetzt wird **eADMET** als begleitendes Lernangebot (Vorlesung Molekulare Wirkstoff-Mechanismen), um ein offeneres Verhältnis zur Wirkstoff-Chemie im Hinblick auf die Verknüpfung von Wissen im Studium der pharmazeutischen Wissenschaften zu erreichen.

Diese Arbeit zeigt im *Distance Learning* Konzept mit **eADMET** (Bachelor-Studium) und **PharmaViDi** (Master-Studium), wie der Computer zur Verknüpfung von Wissen und der Optimierung des selbstgesteuerten Lernens genutzt werden kann. Es bleibt die Aufgabe künftiger Untersuchungen festzustellen, inwiefern so auch die Wirkstoff-Therapie für Patienten verbessert werden kann.

Abstract

*Pharma*² [pharmasquare] is the *e-learning* platform of the Institute of Molecular Pharmacy, University of Basle. It is used within a *Blended Learning* approach and offers both learning modules and the possibility to test knowledge. The starting point for this thesis was the observation that learning modules are not widely used by the students while self-assessment with feedback is largely accepted. This initiated the development of *e-lectures* as a concept of distance learning to enhance the efficacy of students' private studies. Continuous learning is highly relevant with regard to the rapidly changing pharmaceutical knowledge concerning drug safety, tolerability and efficacy. The video- and audio-based *e-lectures* have been developed to enhance the self-responsible learning of students in order to improve the understanding of drug development, pharmacokinetics and the knowledge on the indications of drugs. With this background **PharmaViDi** and **eADMET** were developed as distance learning courses being part of *pharma*².

PharmaViDi is a video-based consultation between patient and a pharmacist. The case study offers the opportunity to improve competences concerning drug therapy. Additionally, in a guided tour on drug development background information can be acquired. The evaluation with students in their practical training shows that patient-videos are motivating. Interestingly, a majority of students say, that they don't learn online, i.e. that the awareness of multimedia-based e-learning is not yet established.

Within **eADMET** audio is used to present contents in a motivating way, supported by the voice of a virtual assistant. Besides that, single-choice questions with feedback as well as the possibility for the user to post his own questions are integrated in **eADMET** to augment the learning efficacy. **eADMET** is implemented concomitantly to the lecture Molecular Drug

Mechanisms and supports interactions with other topics such as biopharmaceutics or pharmaceutical technology in the private studies.

Overall, with **eADMET** (bachelor study) and **PharmaViDi** (master study) this thesis illustrates how computer-based learning can be used to interconnect pharmaceutical knowledge and optimize the private studies. It will be the task of future studies to determine if and how this distance learning concept can help optimizing the patient's drug therapy.

1. Einführung

Um etwas Neues zu schaffen gilt nach Nietzsche «Man muss noch Chaos in sich haben, um einen tanzenden Stern zu gebären». Wissenschaft und Bildung leben jedoch von der Begrenzung und Strukturierung. So beschäftigt sich die vorliegende Arbeit mit der Entwicklung von *E-Learning* in den pharmazeutischen Wissenschaften auf der Basis von Struktur und Indikation von Wirkstoffen. Aufgrund der Zielsetzung, nämlich Präsenz-Veranstaltungen zu begleiten, wurde der Begriff *E-Lecture* für die Produkte dieser Arbeit gewählt. Im Internet wird darunter Aufzeichnung und Präsentation einer Vorlesung in Form von Dozenten-Video verstanden (siehe www.wikipedia.de, «*E-Lecture*», 10.05.2011 oder bei Zangh, 2004). Im Kontext dieser Arbeit entwickelt sich die *E-Lecture* als Lernmodul am Computer zum Selbst-Studium. Hierzu werden kurze Dozenten-Videos, aber vor allem Patienten-Videos (Schauspieler) oder die Stimme eines virtuellen Assistenten in das online verfügbare Lernmodul eingefügt. So kann ein Brückenschlag zum Begriff *Distance Learning* erfolgen.

E-Learning steht zusammenfassend für «Jede Art von Lernen, welche durch den Computer unterstützt oder ermöglicht wird» (www.stangl.eu, 10.05.2011). Es gibt eine Fülle von Möglichkeiten, um Lernstoff elektronisch zu vermitteln. Mit Computerprogrammen können unterschiedliche Medien verknüpft werden (Multimedia). Bild und Text (entspricht dem klassischen Lehrbuch), bewegte Bilder (Animationen), Dozenten- und Patienten-Videos, sowie das gesprochene Wort (Erzählung) sollen hier als Gestaltungselemente der vorliegenden Arbeit genannt werden. Dies führt zu einer attraktiven Umgebung für Lernen am Bildschirm.

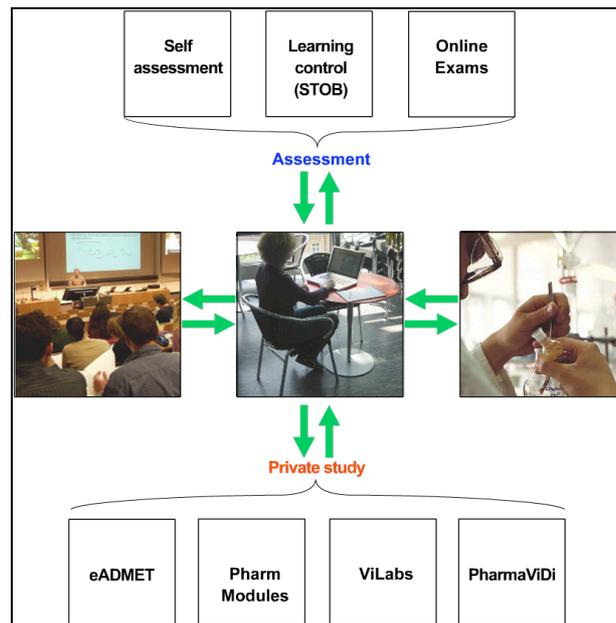
Studierende sind während des Studium, aber auch darüber hinaus zwangsläufig einem ständigen Lernprozess unterworfen. Es ist sinnvoll, sie ausserhalb der Universität bei der Wissensaneignung oder Verknüpfung von Wissen zu

unterstützen. Dies ist heute gut über *E-Learning* möglich. Somit bilden die entwickelten Lernangebote ein Konzept für *Distance Learning* im Sinn von Fernunterricht. In dieser Arbeit erfolgt so eine Auslegung des Begriffs *Distance Learning* als ergänzendes Lernen ausserhalb der Universität. Diese Form von Selbst-Studium ergänzend zu Vorlesung, Seminar und Praktikum ist für einen kontinuierlichen Lernprozess wichtig, um sinnvoll Wissen zu erwerben und nicht nur für Prüfungen Inhalte kurzfristig auswendig zu lernen. Im Gegensatz zum herkömmlichen Fernunterricht, (z.B. Fernuni Hagen, www.fernuni.de) werden zur Realisierung das Internet als Mittel der Verbreitung von Video und Audio verwendet. Der Wissenserwerb findet also am Bildschirm statt.

1.1 Die *E-Learning* Plattform *pharma*²

*Pharma*² [pharmasquare] ist ein Internet-basiertes Lernportal zur Entwicklung von und der Therapie mit Wirkstoffen und wird als *Blended Learning* mit der Lehrveranstaltung Molekulare Wirkstoff-Mechanismen, Universität Basel eingesetzt (siehe <http://vorlesungsverzeichnis.unibas.ch>). Das Lernportal wird als *E-Learning*-Komponente in der Ausbildung von Pharmazeuten u.a. als Selbst-Test zum Lernerfolg (STOBs, Standortbestimmungen) und zur Vor- und Nachbereitung von Vorlesungen und Praktika angewendet. Die Prototypen für die in dieser Arbeit als Konzepte für *Distance Learning* entwickelten Lernangebote sind unter www.p2.unibas.ch/electure online mit einem Passwort verfügbar. Sie thematisieren die Beratung zur Wirkstoff-Therapie und strukturbezogene Pharmakokinetik. Die *E-Lectures* sind in das Gesamt-Konzept *pharma*² eingebunden.

Abbildung 1: Blended Learning Konzept *pharma*²



*Pharma*² besteht als Blended Learning aus Komponenten der Präsenz-Lehre (Face-to-Face) mit dem Lernen mit Print-Medien (Non-Screen) sowie der *E-Learning* Komponente mit Assessment und Private study (Selbst-Studium).

Assessment meint hier das Feststellen von Wissen beim Nutzer von *pharma*² über die Beantwortung von Fragen. Hier sind drei Fälle zu unterscheiden.

- Punktuelle Festigung von Wissen mit Rückmeldung zur Nutzer-Antwort
- Überprüfung des Wissens zu einem Themengebiet mit Rückmeldung
- Lernerfolgskontrolle als Prüfung zum Erhalt von Kreditpunkten

Als neue Komponenten zum Selbst-Studium (private study) wurden in dieser Arbeit die *E-Lectures* entwickelt (siehe Kapitel 1.5 Leitmotive und Themen, sowie Kapitel 2 und Kapitel 4). Sie kombinieren Lernen (Input) und Überprüfen bzw. Festigen von Wissen (Assessment).

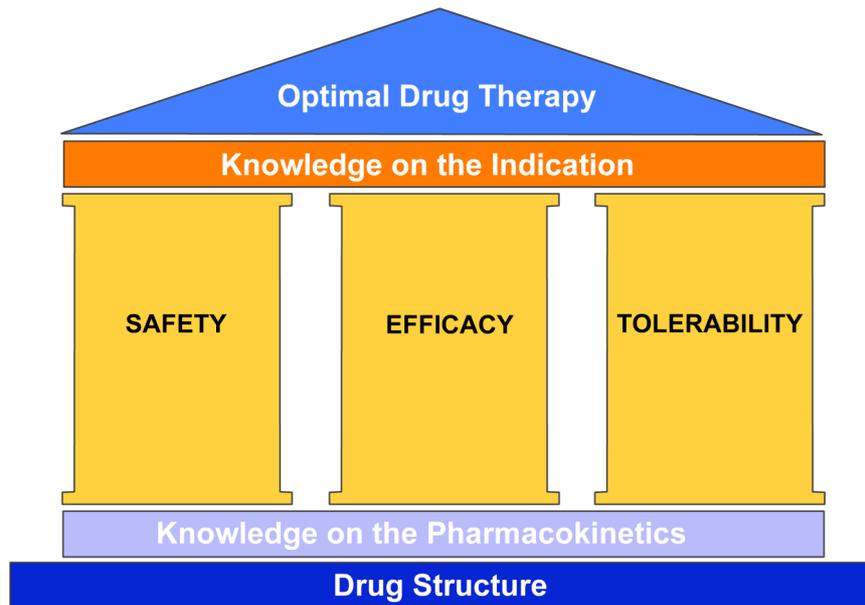
Die Präsenz-Veranstaltungen bzw. Praktika werden so insgesamt durch vorbereitende oder vertiefende Lernelemente ergänzt, was den «Blend», d.h. den Verschnitt einzelner Geschmacksnoten in Analogie zur Rotwein Cuvée ausmacht und ein optimales Lernangebot für Studierende ermöglicht.

Ausgangspunkt der vorliegenden Arbeit ist die Lernplattform *pharma*². Ein wesentlicher Unterschied zwischen *E-Learning* als *Distance Learning* und dem klassischen Lernen mit einem Buch ist die breitere Nutzung und Kombination von Medien im Internet, d.h. Lernen über den auditiven Kanal mittels eines Sprechers ist möglich, Bilder können bewegt werden, und Videosequenzen unterstützen das Lernen. Die Medienkombination kann ausserdem dazu genutzt werden, dass Lernprozesse dem Benutzer angepasst werden können.

Wissensaneignung geschieht grundsätzlich individuell. Eine grobe Zuordnung des Individuums zu einem bestimmten Lerntyp ist aber möglich (Schulmeister, 2007). Durch Kombination mehrerer Medien (z.B. textbasiertes Lernen, 'Hörbücher', videobasiertes Lernen) und der Möglichkeit, Interaktion zwischen Benutzer und Computerprogramm herzustellen, kann *E-Learning* die verschiedenen Lerntypen bedienen. Beim Diskussionspunkt Interaktion muss angemerkt werden, dass Lernen am Computer die unmittelbaren Interaktionen zwischen Student und Professor z.B. im Rahmen eines Seminars, nicht ersetzt. Deshalb wendet man üblicherweise *Blended Learning* Konzepte an. Kritisch hinterfragt werden muss jedoch das Ausmass solcher Frage-Antwort-Interaktionen in der Vorlesung (Unmittelbarkeit des Lernens, synchrones Lernen).

Motivation und Aufnahmefähigkeit der Lernenden werden durch die Lernatmosphäre (z.B. Hörsaal) stark beeinflusst. Interaktionen zwischen Dozent und Lernendem erweisen sich als besonders relevant für effizientes Lernen und die Zufriedenheit der Beteiligten. Die Adaptivität einer Lehrveranstaltung in Bezug auf Inhalte und spontane Vertiefungen, die der Dozent unmittelbar an die Bedürfnisse der Lernenden anpassen kann, sind durch *E-Learning* kaum zu realisieren. Solche Interaktionen bei Präsenz-Veranstaltungen setzen eine hohe Kompetenz des Dozenten und eine interessierte und motivierte Lerngruppe voraus.

Abbildung 2: Konzept zum Selbst-Studium zur Wirkstoff-Therapie



Schema zu einer Ausbildung von Pharmazeuten im Hinblick auf eine optimale Wirkstoff-Therapie mit den E-Learning Komponenten **eADMET** (Strukturbezogene Pharmakokinetik, blau, Basis) und **PharmaViDi** (Kenntnisse zur Indikation, orange, Ende des Studiums)

Abbildung 2 illustriert die Idee einer Konzeption des Selbst-Studiums in den Pharmazeutischen Wissenschaften auf dem Fundament der Wirkstoff-Strukturen, wobei hier das Fundament in blau die naturwissenschaftliche Grundausbildung (Drug Structure mit Pharmacokinetics) darstellt. Im Fachstudium flankieren die Therapiesäulen Sicherheit (Safety) und Verträglichkeit (Tolerability) die Wirksamkeit (Efficacy), was so letzten Endes zum therapeutischen Erfolg einer Wirkstoff-Therapie (Knowledge on the Indication) beim Patienten in Kooperation mit dem Arzt führt. Hierzu werden neben Kenntnissen zur strukturbezogenen Pharmakokinetik als Basis des Studiums in der Endphase vor allem Kenntnisse zur Indikation, d.h. Patientenfaktoren wie Komorbiditäten oder Lebensstil (Raucher, Alkohol- bzw. Coffeingenuss, Bewegung), der zugrunde liegenden Pathophysiologie und auch der arzneimittelbezogenen Faktoren vorausgesetzt. Diese patienten- und

wirkstoffbezogenen Inhalte werden in zwei *Distance Learning* Prototypen realisiert.

Die Tabelle zeigt die grundsätzliche Ausrichtung der Konzepte. Die Entwicklung wird in Kapitel 2 und 4 beschrieben und in der Diskussion abschliessend dargestellt.

Tabelle 1: Vergleich der beiden *E-Lectures*

Titel	PharmaViDi	eADMET
<i>Face-to-Face</i> Komponente	Block-Kurs	Semestervorlesung
Input Vorlesung	<i>HC, MWM</i>	<i>MWM</i>
Leitmotiv	Indikation	Pharmakokinetik
Ausgangspunkt:	Formatox	<i>PharmModules</i>
Einsatz:	vorbereitend , zur praktischen Tätigkeit	nachbereitend , zur Examensvorbereitung

1.2 Erweiterung von *pharma*² im Rahmen dieser Arbeit

Folgende Vorteile und Möglichkeiten von *E-Learning* allgemein und *pharma*² im besonderen können für *Distance Learning* Ansätze verwendet werden:

- *E-Learning* ermöglicht uns grundsätzlich, Lernzeit und Lernort selbst zu gestalten. Dies wird aus der Sicht des Autors als ein entscheidender Vorteil für *Distance Learning* gesehen.
- Bei der Entwicklung und Programmierung der Lernmodule sind eine hohe Benutzerfreundlichkeit und eine durchgängige Motivation der Lernenden zu beachten.
- Die Akzeptanz von *E-Learning* wird dadurch begrenzt, dass Lernen am Computer immer Lernen am Bildschirm impliziert, was eine Chance, jedoch auch ein Problem darstellen kann, weil Lerntypen sehr verschieden sind (siehe auch Evaluation der Studierenden, Kapitel 3).

- Eine häufig erwünschte Print-Version ist im Zuge der hier vorgestellten Konzepte didaktisch gesehen dem ‚Konkurrenz-Medium‘ Lehrbuch als Lernen ohne Bildschirm zuzuordnen. Sie sollte *E-Learning* Module am besten abschliessen, nicht jedoch den ganzen Lerninhalt schon am Anfang vorwegnehmen.
- Lernen anhand von Videoclips oder Fragen mit Feedback zur Selbstevaluation sind interessant und motivierend und so z.B. Computerbasiert im Internet, nicht jedoch im Lehrbuch möglich.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass dem *E-Learning* in der Ausbildung an vielen Hochschulen für den Lernprozess der Studierenden bisher eher nachrangige Bedeutung zukommt. Beim Beschäftigen mit diesem Sachverhalt entstand der Wunsch, ein einfach anzuwendendes *E-Learning* als effektives Mittel zur Aneignung und Vertiefung von Wissen zu generieren.

1.3 Ziele der Arbeit und Vorgehensweise

Ausgangspunkt war die Idee, ein *E-Learning* (auch als Web-Based Training oder Online Lernen bezeichnet) mit adaptivem Aufbau zu entwickeln, um unterschiedliche Berufsgruppen aus dem pharmazeutischen Umfeld anzusprechen und z. B. Studierenden im Assistenzjahr und Masterstudium oder berufstätigen Pharmazeuten ein individuell zusammenstellbares Fortbildungsprogramm anzubieten. Der Hintergrund für die Inhalte ist die Vision eines Pharmazeuten, der als Experte der strukturbezogenen Pharmakokinetik, und zum Teil auch der Pharmakodynamik (PD) im Dialog mit Arzt und Patient die Wirksamkeit einer Wirkstoff-Therapie unterstützen kann.

Nach der *formativen* Entwicklung der *E-Lecture* für Studierende im Assistenzjahr, d.h. der Ausbildung in der Apotheke, erfolgte eine *summative* Evaluation, deren Ergebnisse in die *E-Lecture* für Bachelor- und Masterstudierende einfließen. Das Format **eADMET** beruht somit einerseits

auf der praktischen Erfahrung des Autors und andererseits auf einer umfangreichen Sichtung und Sammlung der didaktischen und fachspezifischen Literatur.

Die Zielsetzung dieser Arbeit besteht darin, pharmazeutisches Lernen zu unterstützen - und zwar über die Entwicklung von *Distance Learning* Prototypen als einem neuen Angebot des kontinuierlichen Lernens in den pharmazeutischen Wissenschaften. Die Lernmodule sollen sowohl in der Lehre als Unterstützung des Lerntransfers als auch zur Vorbereitung von Examina einsetzbar sein.

Auf der Ebene Multimedia wurden Audio-basierte und Video-basierte Lernmöglichkeiten entwickelt und damit die Lernplattform *pharma²* erweitert. Das Layout der *pharma²*-Lernmodule wurde entsprechend angepasst, um Videoclips darzustellen und den Zugang zu Audio-Material am Bildschirm zu ermöglichen. Diese Massnahmen tragen zur Weiterentwicklung der Lernumgebung als *Distance Learning* Angebot bei.

1.4 Bemerkungen zum Zielpublikum

Für die Evaluation wurden Studierende im letzten Ausbildungsjahr des Masterstudiums (Assistenzjahr) an der Universität Basel ausgewählt.

Die Zielgruppe umfasst primär erfahrene Lerner, d.h. Studierende im Bachelorstudium und Masterstudierende. Bei der Medienkompetenz zeigt sich jedoch, dass bei Studierenden zum Teil noch Nachholbedarf, z.B. im Umgang mit Webbrowsern, besteht. Bei einigen Studierenden gibt es, wie die Evaluation von **PharmaViDi** verdeutlicht, noch ein starkes Bedürfnis nach Instruktion (Was muss ich als nächstes machen?).

Grundsätzlich ist mit einer kritischen Haltung gegenüber Lernen am Computer über Internet zu rechnen, dies wohl auch darum, weil das Curriculum der pharmazeutischen Wissenschaften an der Universität Basel ausgefüllt ist und

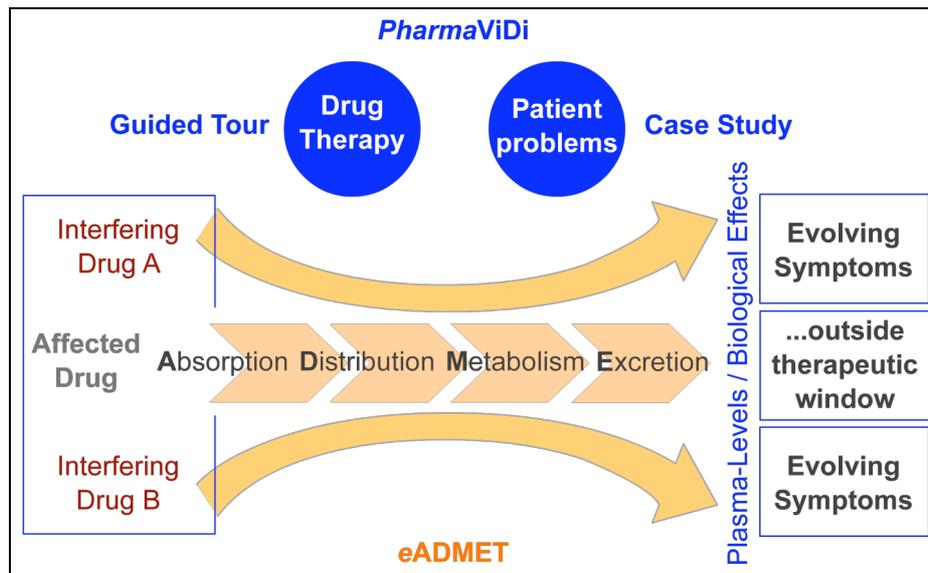
wenig Spielraum bleibt, ein neues Lernmedium zu erproben, d.h. am Computer zu lernen. Dies ist bei der Entwicklung zu bedenken.

Aus Gesprächen mit Vertretern von Fachverlagen und Lehrpersonen ergab sich weiterhin, dass ein Anwendungsbezug zur beruflichen Tätigkeit oder dem Studium (Prüfungen, Kreditpunkte) für den Erfolg eines *E-Learning* Angebotes relevant ist: Das Lernangebot muss in einem angemessenen Verhältnis zu den vorgegebenen Lernanforderungen stehen.

1.5 Leitmotive und Themen

Das Leitmotiv dieser Arbeit lässt sich unter Wirkstoff-Interaktionen (Drug Interactions) zusammenfassen. Dieser Begriff wird zum einen als Wechselwirkung zwischen Wirkstoffmolekül und einem Target ausgelegt und bezieht sich zum anderen auf unerwünschte Therapie-Interferenzen zwischen dem Wirkstoff und Strukturen im Körper des Patienten. So bilden die Vorlesungen «Health Care» (*HC*) und «Molekulare Wirkstoff-Mechanismen» (*MWM*) die inhaltliche Grundlage der beiden in dieser Arbeit entwickelten *E-Lectures*.

Die Bezeichnung **PharmaViDi** bezieht sich auf Lernen mit einem Video-basierten **D**ialog anhand eines Patientenbeispiels in Form einer Case Study für die pharmazeutische Beratung und einer Guided Tour zur Wirkstoff-Entwicklung. Es geht um Arzneimittel-Interaktionen, die durch die Beeinflussung des therapeutischen Fensters des thematisierten Wirkstoffes zu Symptomen beim Patienten führen (siehe Abbildung 3).

Abbildung 3: Schema zu den Themen der *E-Lectures*

Die Illustration zeigt das Verhältnis der beiden *E-Lectures* auf der inhaltlichen Ebene. Als Vorlage für Abbildung 3 dient das Schema «Drug interactions» aus *Clinical Biochemistry* (Elsevier, Gaw, Murphy, Cowan, O'Reilly, Steward, Sheperd, Elsevier, 2008, S.117, Therapeutic Drug Monitoring).

Das Audio-basierte Lernangebot **eADMET** beruht auf dem *ADMET* Modell zur Pharmakokinetik (**A**bsorption, **D**istribution, **M**etabolismus im und die **E**limination aus dem Körper, sowie die eigentlich zur PD gehörende **T**oxizität) und soll Studierenden den Zugang zur chemischen Struktur von Wirkstoffen erleichtern.

Wirkstoff-Wissen ist der Schlüsselbegriff zu den Inhalten der *E-Lectures*. Um pharmazeutisch relevantes Wissen zu vermitteln, werden ausgehend von der chemischen Struktur von Leadverbindungen und Wirkstoff-Strukturen Themen der Pharmakokinetik behandelt. Als Erweiterung wird indikationsbezogenes Wissen zu 'Drug Targets' und 'Disease Mechanisms' exemplarisch in den Modulen zu Kopfschmerzen und Migräne mit Inhalten aus dem Fach 'Health Care' kombiniert.

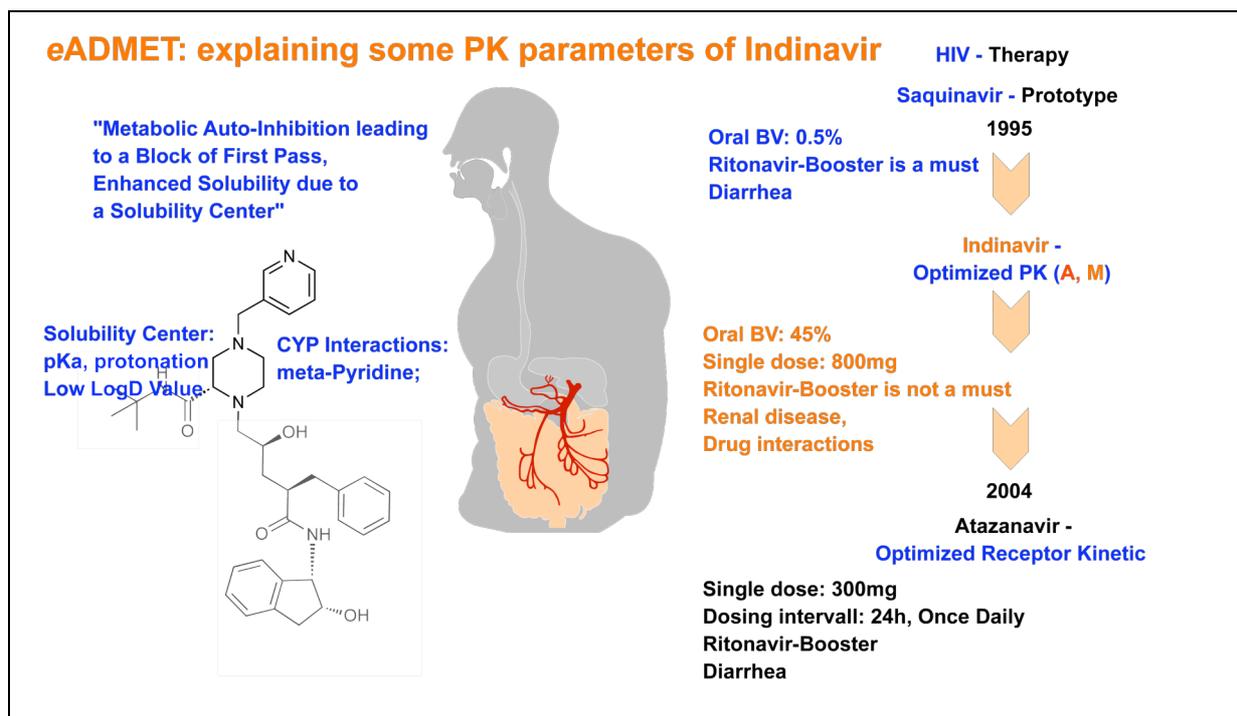
Multidisziplinäres Wirkstoff-Wissen ist für Pharmazeuten ein Kerngebiet. Aus Diskussionen mit Fachpersonen, Dozenten und Professoren folgte die

Eingrenzung des Begriffes auf strukturbezogene Aspekte der Pharmakokinetik von Wirkstoffen. So entwickelte sich der Gedanke einer **eADMET**-Modulreihe.

Die überragende Bedeutung der **Pharmakokinetik (PK)** von Wirkstoffen lässt sich anhand der Therapie mit HIV-Proteasehemmern illustrieren. Die Prototypen (z.B. Saquinavir-Invirase[®]) zeigen eine Pharmakokinetik, die wenig patientenfreundlich und schwierig durchzuführen ist, z.B. häufige Einnahme nach einem genauen Zeitplan. Dies führt zu Compliance-Problemen und erschwert die Therapie-Adhärenz. Erst eine pharmakokinetische Optimierung bei nachfolgenden Generationen von HIV-Proteasehemmern erlaubt eine einmal tägliche Einnahme mit einem reduzierten Risiko für Therapieversager (z.B. Atazanavir-Reyataz[®], www.kompendium.ch «Reyataz», 10.05.2011). So konnte der pharmakokinetischer Durchbruch in der Therapie realisiert werden. Die HIV Infektion ist heute eine chronische Erkrankung, die bei einer adaequaten Behandlung nicht mehr unmittelbar zum Tod führt. Darüber hinaus konnten Nebeneffekte auf den Lipidstoffwechsel und das Auftreten von Resistenzen reduziert werden (Review z.B. bei Colombo et al, 2006 oder Chesney, 2004).

Die Inhalte werden ausgehend von einer Struktur präsentiert. So beinhaltet z.B. die Struktur von Saquinavir als Haupt-Information eine potentiell geringe Wasserlöslichkeit, die bei Indinavir durch die Einführung protonierbarer Gruppen verbessert wurde.

Abbildung 4: Wirkstoff-Chemie – PK Eigenschaft – Wirkstoff-Wissen



Beispiel einer 'lehrreichen' Struktur: Indinavir (strukturbezogene Informationen zur Pharmakokinetik)

Somit ist die Darstellung und Erläuterung der Indinavir-Struktur in Lernmodulen lehrreich, weil die pKa Werte der Piperazin-Methyl-Pyridin-Substruktur die Funktion der Heterozyklen Pyridin und Piperazin in Wirkstoffen (Löslichkeitsverbesserung durch Protonierung am Stickstoff im physiologischen pH Bereich des Magens und Dünndarms) anschaulich verdeutlichen. So können Studierende ausgehend von der Struktur begreifen, warum Indinavir eine höhere orale Bioverfügbarkeit (45%, www.kompendium.ch, 10.05.2011) als das schlecht wasserlösliche Saquinavir hat. Zusätzlich wird die orale Bioverfügbarkeit auch über den First-Pass-Effekt reduziert, was anhand der Substitution des Pyridins erläutert wird. So führt die Meta-Substitution des Pyridins in der Struktur von Indinavir zu einer starken Interaktion mit dem Eisen-Ion Häm-Komplex von CYP 3A4 (Van der Waterbeemd, 2002), nicht jedoch bei para- oder ortho-ständigen Methylgruppen. So erkennen die Studierenden, wie eine geringfügige Struktur-Modifikation (Position der

Alkylgruppe am Pyridin) die Pharmakokinetik und die Anwendung (Therapie-Interferenzen, unerwünschte Arzneimittelinteraktionen) von Indinavir beeinflusst. Darüberhinaus erscheint es den Studierenden plausibel, dass renale Interaktionen auftreten, weil Indinavir als geladene Spezies mindestens zum Teil über die Nieren ausgeschieden wird (Review bei Van der Waterbeemd [2002], Freire [2006], Eron [2000]).

Während der Entwicklung von **eADMET** wurden die pharmazeutisch relevanten Fächer (u.a. Pharmakologie, Physiologie, Pathophysiologie, Virologie, Mikrobiologie) auf die Kernbereiche, d.h. die chemische Struktur mit pharmakokinetischen Effekten, wie am Beispiel von Indinavir dargestellt, sowie für **PharmaViDi** auf die Indikation eingegrenzt. So wird die Darstellungsweise an die inhaltliche Perspektive von Drug Discovery und Development angelehnt. Dies kann didaktisch gut umgesetzt werden, weil einfache Regeln zur Pharmakokinetik und die chemische Struktur als visuelle Information am Computer übersichtlich darstellbar und verknüpfbar sind und durch Audio ergänzt werden können.

1.6 Begriffe und Definitionen

Tabelle 2: Begriffsdefinitionen

MWM	Molekulare Wirkstoff-Mechanismen (drei Semester)
Health Care	Gesundheitspflege, Erziehung zur Gesundheitspflege
E-Lecture	Vorlesungsbegleitende Lernmodule mit Multimedia
Web Based Training	Lernangebot am Computer mit Internetverbindung
<i>Blended Learning</i>	Kombination von Lernformen in Form eines Plans
formativ	Evaluation während der Entwicklung («Formung»)
summativ	Evaluation nach Ende der Entwicklung
ADMET	Modell zur Wirkstoff-Pharmakokinetik ohne Liberation
Liberation	Freisetzung von Wirkstoff aus der Arzneiform
Pharmakokinetik	Veränderung des Wirkstoffes durch den Körper
Posologie (frz.)	Informationen zur Einnahme von Arzneimitteln
Face-to-Face	zwischenmenschlicher Kontakt (Dozent-Student)
E-Learning	jede Form von Computer-basiertem Lernen
Distance Learning	Fernunterricht, räumliche Trennung des Lernenden
Drug interactions	Ligand-Rezeptor- oder Arzneimittel-Interaktionen
Therapie-Interferenz	Störung der Therapie, ersetzt Arzneimittelinteraktion
PharmModules	Lernmodule auf <i>pharma</i> ²
Hypertext	Text mit elektronischen Verweisen
Webbrowser	Programm zur Darstellung von Code am PC-Bildschirm

2. PharmaViDi

2.1 Begriffsbestimmung und Problemstellung

Der Video-basierte Dialog zur Wirkstoff-Therapie [**PharmaViDi**] wird zur Indikation, wie z.B. der Migräne-Prophylaxe, entwickelt. Ein **PharmaViDi** besteht aus einer **Case Study** zu einem Patientenfall und einer **Guided Tour** zum Wirkstoff-Wissen.

Diese Einteilung in zwei Module wurde gewählt, um das Erlernen von praktischen Fähigkeiten (Abklärung der Wirkstoff-Therapie eines Patienten, Eckpunkte einer pharmazeutischen Beratung) einerseits mit Hintergrundwissen zu Wirkstoffen und Indikation andererseits zu verknüpfen.

2.1.1 Case Study

Ausgangspunkte der Entwicklung der Fallbeispiele waren folgende Aspekte:

- **Einbindung didaktisch sinnvoller Videoclips:** Zugrunde liegen Mayers Multimedia Prinzipien (Channel capacity limitations, d.h. Wahrnehmung über den visuellen Kanal ist begrenzt, siehe Mayer, z.B. 2003), wonach Video (z.B. Darstellung, Bild und Ton) nur dann didaktisch wertvoll ist, wenn ein angemessener Informationsgehalt vermittelt wird. Zweifelsohne hat Video einen Motivationseffekt, der jedoch wie aller Reiz des Neuen bei der Beschäftigung mit einem Lernmodul im Internet schnell verflacht.
- **Das Projekt Formatox:** Als Vorlage dient dieses *E-Learning* Angebot aus dem medizinischen Bereich. Hier wird für Medizinstudierende bzw. Hausärzte videobasiert eine ärztliche Konsultation zu Suchterkrankungen als Lernangebot thematisiert.
- **Die *pharma*² ViLabs** (Weber, 2006) liegen als positive Erfahrungen zu Video-basierten Modulen ohne Ton-Material (Vorbereitung auf die praktische Tätigkeit in der Labor-Ausbildung zu Methoden der Molekular-Biologie) vor. Dies bestärkt die Idee, Video in *pharma*² einzubauen.

Mittels fragmentierten, kurzen Patienten-Videoclips wird in der Case Study zu einer Indikation ein Beratungsdiallog zu Wirkstoff-Interaktionen simuliert. Hierbei dient die Startszene zur Darstellung von Patienten-Symptomen und -Typus (Faktoren wie Alter, Grunderkrankung, Gewicht), wobei der Lernende visuelle und auditive Informationen zu Wirkstoff-Interaktionen erhält, zu denen er zur Abklärung Fragen an den Patienten stellt. Der Lernende soll sich so ein Gesamtbild der Informationen zur Wirkstoff-Therapie (Patientenfaktoren, wirkstoffbezogene Faktoren und Therapie-Interferenzen) verschaffen, um Arzt-Triage, Medikamenten-Distribution und Therapiehinweise korrekt umsetzen zu können.

2.1.2 Guided Tour

In der sog. Maintenance Phase des SVC [Bundesprogramm Swiss Virtual Campus, siehe Weber, 2007] Projekts *pharma*² wurde das Lernmodul zur «Blut-Hirn-Schranke» als Fortbildung entwickelt. Dieser Audio-basierte Prototyp einer «geführten Tour» zu den Schritten der Wirkstoff-Penetration aus der Blutbahn in das zentrale Nervensystem dient als Grundlage für eine Guided Tour mit einer Auswahl der Medienkombination durch den Benutzer. Die Module sollen so kurzweiliger werden, was den Benutzer anhaltend motiviert und sein Lerninteresse weckt und wachhält. Der vorzeitige Abbruch des Lernprogrammes, der bei Fernunterricht bzw. *Distance Learning* häufig zu beobachten ist (siehe www.stangl.eu, 10.05.2011), wird dadurch unwahrscheinlicher.

2.1.3 Einsatzmöglichkeiten

PharmaViDi bildet als Lernangebot eine Brücke zwischen universitärer Ausbildung (Guided Tour zu Wirkstoffen) und der praktischen Tätigkeit und soll zur Vorbereitung auf die praktische Ausbildung in der Offizin dienen. Die Art der Vermittlung von Wissen in Form eines *E-Learning* bzw. *Distance*

Learning-Werkzeugs soll zusammen mit dem Besuch der Block-Kurse und dem Bearbeiten der Skripten einen guten Lernerfolg ermöglichen.

2.2 Vorlage Formatox

Formatox ist ein *E-Learning* Projekt im medizinischen Bereich (*SVC* Projekt, Universität Lausanne) und bietet ein Audio-basiertes und Video-basiertes *E-Learning* Angebot mit dem Fokus Suchterkrankungen, das für niedergelassene Ärzte und Medizinstudierende entwickelt wurde. Die Thematik ist kein klassisches, aber ein anspruchsvolles Teilgebiet der hausärztlichen Praxis und bietet sich als Fortbildungsinhalt für Video-basiertes *E-Learning* an.

Bei der Betrachtung der Videosequenzen der Lernmodule fällt auf, dass sowohl Patient als auch Arzt dargestellt werden. Hier wird das Medium Video eingesetzt, um sich emotional mit einem ungewohnten Patientenkontext (Drogensüchtige) bzw. einer psychologisch anspruchsvollen Situation (Alkohol-Abhängigkeit) vorbereiten zu können. Der Lernende kann typische Verhaltensweisen von Patienten studieren und Redewendungen, sowie Gestik und Mimik des Arztes nachahmen. Video- oder Audiomaterial wird didaktisch eingesetzt, um Gesprächsführung und Erkennen von «Red flags» zu schulen. Darüberhinaus führen die Videoclips auch zu einer starken Authentizität der Situation (situiertes Lernen, siehe Suchman, 1987), was den Lernenden für die Auseinandersetzung mit dem theoretischen Teil des Lernmoduls motiviert.

Für die Entwicklung von **PharmaViDi** wurde im Gegensatz zur Konzeption von Formatox auf die Darstellung eines Apothekers im Dialog bewusst verzichtet.

Die Patienten-Videos dienen hier primär zur Darstellung von Symptomen, die mit der Wirkstoff-Therapie des Patienten zusammenhängen. Der Lernende soll diese erkennen, weshalb keine weiteren Informationen über das Video vermittelt werden, um den Lernenden nicht zu überlasten.

Abbildung 5: Darstellung von Symptomen durch Therapie-Interferenzen



links: Retrosternale Beschwerden, Globulusgefühl, Hustenreiz

rechts: Schwitzen als Zeichen von ZNS Effekten («Serotonin-Syndrom»)

2.3 Auswahl und Aufbereitung der Inhalte

Bei der Entwicklung des Inhalts wurden zunächst vier Themenfelder zur Grob-Strukturierung der Indikationen vorgegeben: Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Stoffwechsel-Störungen, Infektionen und Fehlfunktionen des Immunsystems und ZNS Erkrankungen. Letztere wurden im Rahmen dieser Arbeit (CNS Drugs) entwickelt. In den folgenden Kapiteln werden Migräne-Prophylaxe und die Prophylaxe der Bipolaren Erkrankung mit Lithiumsalzen vorgestellt. Zugrunde liegen für die Case Study Therapie-Interferenzen, die zu Symptomen führen.

Tabelle 3: Symptomdarstellung bei den Case Studys zu **PharmaViDi**

Symptome Lithium-Patient	Symptome Migräne-Patient
Tremor, Muskelschwäche	belegte Stimme, Husten
Dysarthrie (Sprechprobleme)	Magenbeschwerden
Verwirrtheit, Agitation	impulsiv- reizbare Grundhaltung
Schwitzen	ängstlich- erregte Stimmung

Bei der Guided Tour geht es um die Darstellung molekularer Interaktionen der Wirkstoffe und der klinischen Anwendung. Diese Inhalte werden im Folgenden für Case Study und Guided Tour am Beispiel Lithium und Propranolol erläutert.

2.3.1 Beispiel PharmaViDi Prophylaxe der Bipolaren Erkrankung

Zunächst wurde ein **PharmaViDi** zur Therapie der Bipolaren Erkrankung mit Lithiumsalzen entwickelt. Lithium wird häufig kontrovers diskutiert. Vielen Beispielen in der Literatur zu Intoxikationen nach der Anwendung zur Manie-Prophylaxe stehen wenige Darstellungen aus der aktuellen Literatur zum Nutzen von Lithiumsalzen gegenüber. Ausgehend von der interessanten Tatsache, dass sich Lithiumsalze als anorganische Ionen deutlich von modernen Wirkstoffen mit organischen Strukturen unterscheiden, entstand eine Stoffsammlung aus Patientengesprächen und Fachliteratur zur therapeutischen Wirksamkeit (Cade, 1949) und zu den umfangreichen klinischen Daten zur Therapie (Schou, 2004).

Dieses Thema wurde ausgewählt, da für Lithiumsalze eine gut belegte therapeutische Wirksamkeit zur Prophylaxe manischer Phasen bei Bipolarer Erkrankung vorliegt. Daraus lässt sich eine hohe Bedeutung für Patienten ableiten, was wiederum für Pharmazeuten und weitere Fachpersonen relevant ist. In Gesprächen zeigt sich eine Tendenz von Fachpersonen zu einer überkritischen bzw. ängstlichen Einstellung gegenüber der therapeutischen Anwendung von Lithiumsalzen. Häufig liegt der pharmakologische Input lange

zurück (laut Gesprächen mit Apothekern) und aktuelle Fortbildungen zum Thema Bipolare Erkrankung beinhalten sehr oft "neue" Antipsychotika, die aber als Antagonisten der Neurotransmitter an GPCR [G-Protein gekoppelte Rezeptoren] einen Standard-Wirkmechanismus aufweisen. So werden jedoch nur die Prozesse ausserhalb der Zelle bzw. an der Zellmembran thematisiert, was kein tieferes Verständnis für molekulare Mechanismen und Targets im Zellinneren oder an weiteren Strukturen der Zellmembran ermöglicht.

Die Bipolare Erkrankung hingegen wird in **PharmaViDi** eindrücklich als Indikation mit ihren beiden Polen Depression und Manie bzw. schizophrenen Symptomen des Patienten dargestellt und erlaubt so einen guten Überblick zu psychiatrischen Indikationen als Mehrwert für die Lernenden. Darüberhinaus wird in der Guided Tour auch auf die Targets in der Zelle eingegangen, weil Lithium an neuen Zielstrukturen in Zellen des Nervengewebes wirkt.

Vor diesem Hintergrund wird in der Case Study behandelt, was bei der therapeutischen Anwendung bezüglich Patientensicherheit beachtet werden muss, damit Lithiumsalze sicher eingesetzt werden können. Die Guided Tour verhilft zu einem Verständnis der vielfältigen biologischen Effekte des Lithium-Kations und der Patho-Mechanismen anhand einfacher Regeln zur anorganischen Chemie, dem sog. Hard-Soft-Acid-Base (HSAB) Konzept (Analogie zum Prinzip der Wasserhärte).

Lithium-Kationen (Li^+) weisen einen Ionenradius von nur 0.6 Å (Olsher, 1991) auf. Li^+ ist schwer polarisierbar und wird in der anorganischen Chemie als hart (Elektronenwolke ist kaum deformierbar) bezeichnet. Anhand des Periodensystem der Elemente können Ionen bzw. Atome in Molekülen als hart bzw. weich klassifiziert werden. Es gilt der Grundsatz, dass Interaktionen im Sinn einer Komplexbindung oder Lewis-Säure bzw. -Base Interaktion primär zwischen hart und hart, sowie weich und weich stattfinden (Pearson, 1968). In Bezug auf die therapeutische Wirksamkeit bei der Bipolaren Erkrankung ist die

physiologisch-chemische Verwandtschaft des körperfremden Li^+ mit dem sehr häufig vorkommenden Enzym-Kofaktor Mg^{++} relevant. De Freitas (2006) oder Ryves und Harwood (2000) diskutieren die offensichtliche Verwandtschaft zwischen Lithium-Ionen und Magnesium-Ionen. Deshalb wird die Theorie von einer biologischen Kompetition zwischen den beiden Ionen in der Guided Tour dargestellt. Die gesamte Kausalkette von der Enzym-Hemmung bis zu den Symptomen einer Manie übersteigt den Rahmen der Guided Tour und ist auch noch nicht klar verstanden.

Lithium-Ionen bilden Komplexe mit sauerstoffhaltigen funktionellen Gruppen, wie etwa Carboxyl-, Hydroxy-, bzw. Phosphatgruppen der biologischen Makromoleküle (z.B. Enzyme) und beeinflussen deren Eigenschaften, was therapeutisch nutzbar ist und im Zuge von Therapie-Interferenzen zu toxischen Wirkungen führen kann.

Ausgehend von dieser molekularen Betrachtung werden in verschiedenen Lernetappen biologische Effekte (z.B. Beeinflussung des Katalyse-Mechanismus von Kinasen) dargestellt. Die klinische Anwendung wird als geschichtliche Betrachtung (unkritischer Gebrauch in den USA als Kochsalzersatz bei Herzkranken um 1930 mit der Folge einer Art «therapeutischen Bannes», z.B. bei Cade, 1970) erläutert: Als Folge wurden Lithiumsalze so erst 1970 von der FDI offiziell zugelassen, nachdem Cade in Australien die antimanische Wirkung bereits 1949 publizierte und Schou in Dänemark die sichere therapeutische Anwendung in den 1950er Jahren etabliert hatte (Rosenthal, Goodwin, 1982).

Schliesslich erfolgt in einem Fazit der Bogenschluss zwischen den Grundsätzen der sicheren Anwendung von Lithiumsalzen und dem Erkennen von Symptomen der toxischen Lithiumwirkung (z.B. grobschlägiger Tremor) einerseits, sowie den Therapie-Interferenzen und den molekularen Interaktionen zwischen Lithium-Ionen und Enzymen andererseits. Über die Beschäftigung mit

diesen Aspekten soll implizit ein Verständnis für Wirkstoff, Wirkstoff-Mechanismen und Indikation generiert werden, das den Studierenden in der Endphase ihrer Ausbildung an der Universität die Verknüpfung des pharmazeutischen Wissens mit einer praktischen Anwendung ermöglicht.

2.3.2 Beispiel PharmaViDi Migräne-Prophylaxe

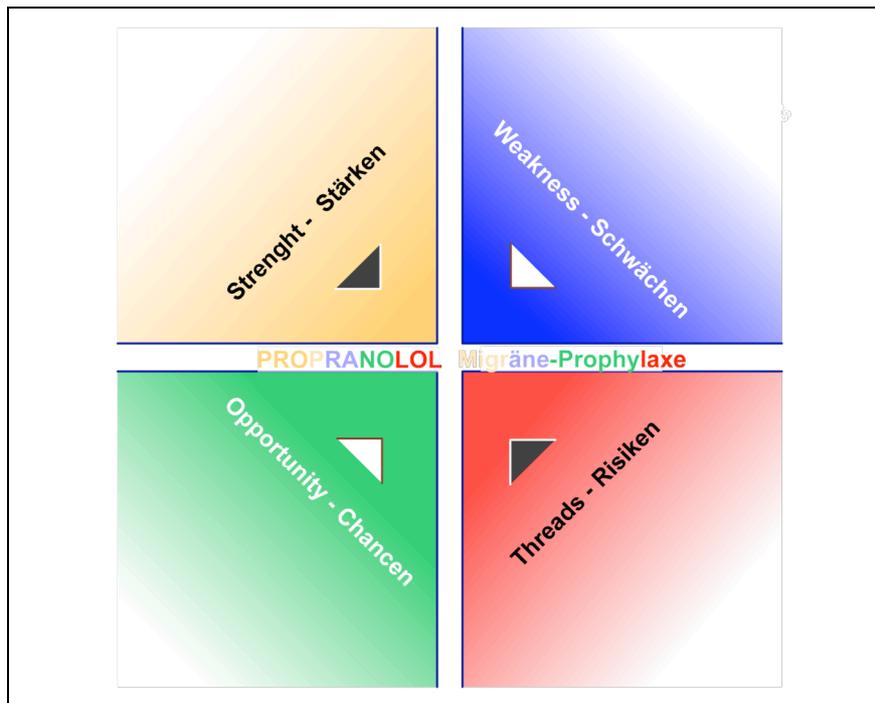
Migräne ist eine primäre Kopfschmerzerkrankung mit wahrscheinlich neurobiologischer Funktionsstörung des ZNS (Schoenen, 2006). Sie manifestiert sich nicht unbedingt und nicht nur in Kopfschmerzen, sondern hat viele Facetten (Symptome der Epilepsie, der entzündlichen Erkrankungen und Herz-Kreislauf Erkrankungen). Hauptsymptome umfassen Kopfschmerzen und neurologische Störungen. Dies spiegelt sich in den prophylaktisch angewendeten Medikamenten auf ärztliche (neurologische) Verordnung (Topiramate, Flunarizin, Propranolol, Amitriptylin und Valproat) wieder, wobei in der Guided Tour insbesondere auf Betablocker eingegangen wird.

Die Case Study thematisiert die korrekte Selbstdiagnose einer Migräne und zeigt Gesprächsstrategien für die Abklärung von Kopfschmerzen auf, wobei auf die einfache Unterscheidung zwischen primären und sekundären Kopfschmerzen eingegangen wird. Darüberhinaus werden Wirkstoffe aus verschiedenen Indikationen kurz besprochen, die zur Prophylaxe der Migräne eingesetzt werden.

Am Beispiel des Betablockers Atenolol gegenüber Propranolol werden strukturbezogenen Unterschiede in der Pharmakokinetik dargestellt, um den Studierenden korrekte Extrapolationen im Sinn der Gedankenkette **Chemische Struktur – Physikochemische Eigenschaften – Biologische Effekte – Klinische Anwendung** vorzustellen und so das Verständnis für strukturelle Unterschiede bei Wirkstoffen einer Stoffklasse zu vertiefen. Bei der Migräne-Prophylaxe sollen Studierende eine Bewertung der Betablocker mittels dem aus der Volkswirtschaftslehre stammenden **SWOT-Modell** (Strenght,

Weakness, Opportunities, Threads) kennenlernen. Sie werden so auf pharmazeutische Beratungen vorbereitet, haben das Grundwissen zu Betablockern in neurologischen Indikationen und können sich rascher in patientenbezogenen Fragestellungen zur Wirkstoff-Therapie informieren.

Abbildung 6: Graphik «SWOT Analyse Propranolol» (Guided Tour)



Die Studierenden lernen in der Animation die Stärken (**Strenght**), Schwächen (**Weakness**), Chancen (**Opportunity**), Risiken (**Threads**) von Propranolol in der Migräne-Prophylaxe kennen.

2.4 Didaktisch-methodisches Konzept

Ausgehend vom Wunsch, neue Module mit Videomaterial in *pharma*² zu gestalten, wurde zunächst ein grob standardisierter Beratungsdiallog entwickelt, und mit Fachpersonen (LearnTecNet, Universität Basel) diskutiert. Hier zeigten sich folgende Ziele:

- Optimierung der Wirkstoff-Therapie für Patienten
- Motivierung und Hilfestellung für Studierende
- Erleichterung des Übergangs zwischen Uni und Berufsalltag

- Generierung eines bleibenden Wissens
- Verknüpfung verschiedener pharmazeutischer Fächer

Der zunächst mit dem New Media Center entwickelte Prototyp diente als Grundlage zur Entwicklung des Drehbuchs, die in der Notfallapotheke Basel («realistische Situation») verfilmt wurden. Bei der Darstellung steht der Patient im Mittelpunkt, d.h. der Schauspieler stellt einen Patiententyp, vor allem aber Zeichen von Therapie-Interferenzen, wie z.B. Hautausschlag, Muskelschwäche, Vergesslichkeit dar. Es zeigte sich, dass ein realistischer Beratungsdialo, der kaum planbar ist und sich individuell entwickelt, in charakteristische Elemente fragmentiert werden muss, um als Lernangebot im Internet darstellbar zu sein.

So entwickelte sich die Idee für folgende Gliederung: An eine Startszene mit ausführlichem Patienten-Video knüpfen die Fragen zur Abklärung an. Mit den Informationen zu Patienten-Faktoren, wirkstoffbezogenen Faktoren und Arzneimittel-Interaktionen folgt dann ein Beratungsquiz, wobei ein Patientenfeedback zur weiteren Entwicklung des Patienten nach der Beratung an das Quiz angehängt ist. Diese Einteilung in Abklärung (Clarification) und Beratungsquiz (Consultation) entspricht der **Case Study** und ist in Abbildung 7 im linken Ast nach Login dargestellt.

Abbildung 7: Screenshot Case Study Abklärung der Wirkstoff-Therapie

The screenshot displays the PharmaViDi interface for a case study on migraine therapy. The main content area is titled 'Patientenfaktoren' and contains a video player with a '?!' icon. Below the video player, there are several questions and answers related to migraine diagnosis and treatment, each with a 'z.B.' (e.g.) example. The questions are:

- PF-Migräne Diagnose**: z.B. "Wann wurde Ihre Migräne diagnostiziert? Waren Sie schon einmal beim Arzt wegen der Migräne?"
- PF-Migräne Frequenz**: z.B. "Können Sie in etwa abschätzen, wieviele Tage sie im letzten Monat Migräne hatten?"
- PF-Migräne Grad der Einschränkung**: z.B. "Hat der Kopfschmerz Sie für einen oder mehrere Tage beeinträchtigt?"
- PF-Migräne Typische Beschwerden: Photophobie/ Phonophobie**: z.B. "Tut Ihnen das Licht weh oder sind Sie Lärmempfindlich während der Attacken?"
- PF-Migräne Typische Beschwerden Nausea**: z.B. "Haben Sie weitere Beschwerden, wie Übelkeit oder Magenschmerzen?"
- PF-Migräneprophylaxe**: z.B. "Haben Sie schonmal eine Migräneprophylaxe durchgeführt?"

The interface also includes a navigation menu on the left with options like 'Case study', 'Abklärung', 'Beratung', 'Informationsquellen zur Case study', 'Guided tour', and 'Startseite'. At the bottom, there is a progress bar showing the current step: '→ 0 Startszene | → 1 Patientenfaktoren | → 2 Wirkstoffprofil | → 3 Unerwünschte Interaktionen | → 4 Zusammenfassung Abklärung'.

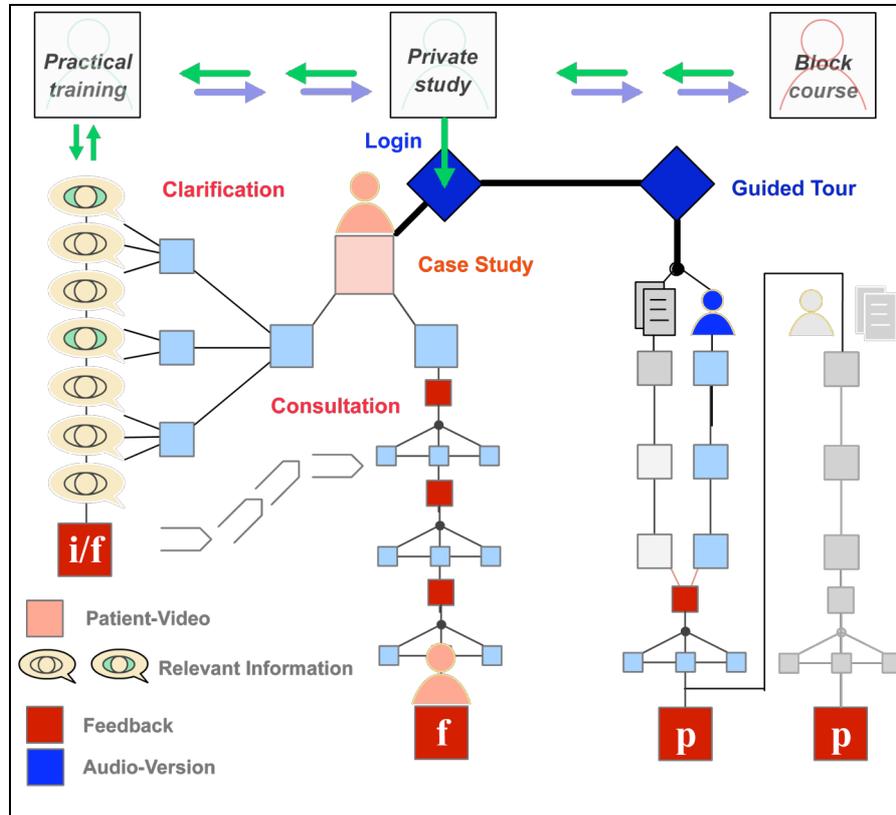
Der Lernende wählt in der **Abklärung** (Clarification) Fragen aus, die der Patient beantwortet.

Der Lernende erfährt zunächst, welche Medikamente der Patient benötigt. Die dargestellten Symptome sind zu registrieren. In der nachfolgenden Abklärung werden dann zu drei Themengebieten Fragen angeboten. Die Fragen können als *Hyperlinks* angeklickt werden. Sie sind allgemein mit einigen kurzen Hinweisen umschrieben, da der Benutzer sie nicht auswendig lernen, sondern sich die Inhalte der Frage klarmachen soll. Die Patienten-Antworten als Videoclip können individuell gestartet und beliebig oft angeschaut werden. Aufgabe des Benutzers ist hierbei das Erkennen von Symptomen, wodurch die Abklärung von Verträglichkeit und Nutzen der eingenommen Wirkstoffe für den Patient der Case Study erfolgen kann. Über die Symptom-Darstellung lernen die Studierenden unerwünschte Effekte des thematisierten Wirkstoffes kennen, um so eine sichere und angemessene Anwendung der Wirkstoffe für Patienten zu gewährleisten.

Es werden nach jedem Abschnitt des Beratungsdialoges und der Guided Tour Rückmeldungen in Form von zusammenfassenden bzw. abschliessenden Informationen (**i, Informationen zum Basiswissen**), Patienten/

Dozentenfeedback (**f**, **Feedback**) und nach der bzw. den Etappen in der Guided tour eine Zusammenfassung (**p**, **Print-Version**) an den Lernenden gegeben.

Abbildung 8: Ablaufdiagramm PharmaViDi



Übersicht zur Struktur und Gliederung von PharmaViDi als E-Learning Komponente mit Anknüpfung zum Face-to-Face Lernen

Nach der Video-basierten **Clarification** (Abklärung) erhalten die Benutzer eine Zusammenfassung mit einem kurzen Dozenten-Videos, so dass jeder Teilnehmer die Lernziele der Abklärung wahrnimmt, auch wenn keine Fragen gestellt wurden. Im Teil **Consultation** (Beratung), der auf der Abklärung aufbaut, kann der Benutzer in einem kurzen Beratungsquiz seine Rückmeldung an den Patienten testen. Als zugrundeliegende Struktur für das Quiz wurden die Eckpunkte **ärztliche Konsultation**, **Ausgabe der Medikamente**, **Hinweise für den Patienten** ausgewählt. Zum Abschluss der Case Study sieht der Lernende die weitere Entwicklung des Patienten nach der pharmazeutischen Beratung.

Es ist anzunehmen, dass ein Teil der Benutzer nach dieser eher informativen **Case Study** daran interessiert ist, mehr zu den Hintergründen zu erfahren. Hierzu steht die **Guided Tour** zu den Wirkstoffen und ihrer Anwendung zur Verfügung. In dieser Phase wird auf Videoclips verzichtet, weil Dozenten-Videos nur dann eingesetzt werden sollten, wenn sie einen motivierenden Effekt oder einen Audio-visuellen Informationsgehalt (z.B. Darstellen von Symptomen) aufweisen. Es wird allerdings optional Audio, d.h. ein Sprechtext angeboten.

Abbildung 9: Screenshot Guided Tour (Variante Text-und-Bild)

The screenshot shows the PharmaViDi interface for a guided tour on Propranolol. The main content area is titled 'Beeinflussung der Pharmakinetik durch die Struktur' and compares Propranolol and Atenolol. It includes chemical structures, a table of pharmacokinetic parameters, and a legend for molecular surface area (PSA, Polar Surface Area) and polarity (Lipophil, Polar).

Parameter	Propranolol	Atenolol
MW	259.34	266.33
HD	3	5
HA	1	4
LogP	ca. 3	ca. 0.5
%FPE	+++	-
CL _{ges}	0.8-1.2 l/min	0.1 l/min
t _{1/2}	2-5 h	6-9 h
BV _{renal}	ca. 30 %	ca. 50 %
BV _{total}	ca. 30 %	ca. 50 %

Legend:
 - Lipophil: ■
 - Polar: ■
 - PSA, Polar Surface Area: ■

Key features:
 - Umfangreicher First pass
 - BV: Mahlzeit erhöht die BV
 - Hepatische IA möglich
 - Renale Elimination
 - BV: Mahlzeit senkt die BV
 - Renale IA möglich

Screenshot zur Guided Tour: Vermittlung von Wirkstoff-Wissen, Auswahlmöglichkeit zwischen der Kombination von Graphik mit Text oder Audio

Die Guided Tour ist in Etappen aufgebaut, wobei nach jedem Input über Graphik und Text bzw. Audio eine Frage zur Selbstevaluation mit einem Feedback folgt (siehe Abbildung 8).

In den Guided Tours wurde die Möglichkeit der Adaptivität ausgenutzt, um die Wissensaneignung per Audio oder per Text am Bildschirm in Kombination mit Bild/Graphik zu ermöglichen. Zur Erleichterung der Wissensaufnahme am Computer ist die Guided Tour in Etappen (z.B. Wirkstoff-Mechanismen,

Klinische Anwendung) gegliedert, wobei nach jeder Etappe eine MC Frage zum Selbst-Test mit Feedback bearbeitet werden muss. Die Guided Tour endet mit einer Zusammenfassung der Etappen, die als Textbox gestaltet ist.

2.5 Fazit

Ausgehend von der Idee eines an der Offizin-Pharmazie orientierten Lernangebotes erfolgte eine Auseinandersetzung mit dem pharmazeutischen Beratungsdiallog, der auf eine im Internet realisierbare Case Study umgearbeitet und vereinfacht wurde.

PharmaViDi geht vom Patienten und dem Wirkstoff in einer Indikation (zunächst CNS Drugs) aus.

Im Rahmen von Semester- und Masterarbeiten wurden nach der Entwicklung des Prototypen zum Thema Lithium Drehbücher zu Rx-Wirkstoffen wie Topiramate, Flunarizin, Propranolol und Carbamazepin entwickelt und verfilmt.

Ziel ist eine Entwicklung von ansprechenden und auf dem Audio-visuellen Kanal informativen Lernmodulen. Durch den Einsatz von Videosequenzen soll so eine Patienten-bezogene, wissenschaftlich korrekte pharmazeutische Beratung dargestellt und geübt werden.

Die Kombination Case Study und Guided Tour ermöglicht den Lerntransfer für den Übergang von Universität zur beruflichen Tätigkeit des Pharmazeuten. In diesem Sinn wurde auf **PharmaViDi** die Migräne-Prophylaxe mit 55 Studierenden des Assistentenjahres als Ansatz für ein *Distance Learning* getestet.

Dabei wurde untersucht, ob durch das Bearbeiten des ViDis am Computer (03.02.11- 05.02.2011) adäquates Faktenwissen und Lerntransfer zur Migräne-Prophylaxe verglichen mit der Vorlesung «Health Care» Kopfschmerzen und Migräne (Dr. C. Andrée, gehalten am 20.01.11) möglich ist.

Solche Wissenstests werden in der *E-Learning* Forschung häufig durchgeführt, haben jedoch nur eine sehr begrenzte Aussagekraft, weil das Abprüfen und Vergleichen des vermittelten Wissens komplex ist.

Hauptziel der Studie zum **PharmaViDi** Migräne-Prophylaxe war es, die Meinung und das Verhältnis der Studierenden bezüglich *E-Learning* als *Distance Learning* zu erfassen und in die Entwicklung von **eADMET** einfließen zu lassen.

Hierzu wurden die Aussagen der Studierenden mit dem Ergebnis der Lernerfolgskontrolle direkt nach der Vorlesung gegenüber der Lernerfolgskontrolle nach dem Online Lernen verglichen, um Hinweise auf den Erfolg des *E-Learnings* zu erhalten und die Aussagen der Studie zu vervollständigen. Dabei zeigt sich, dass sehr motivierte Studierende, die dem *E-Learning* positiv gegenüber stehen überraschend schlecht abgeschnitten haben, was auch in der Literatur zu *E-Learning* beschrieben wird (Demetriades, 2007). Die Ergebnisse der Evaluation werden in Kapitel 3 dargestellt und kommentiert.

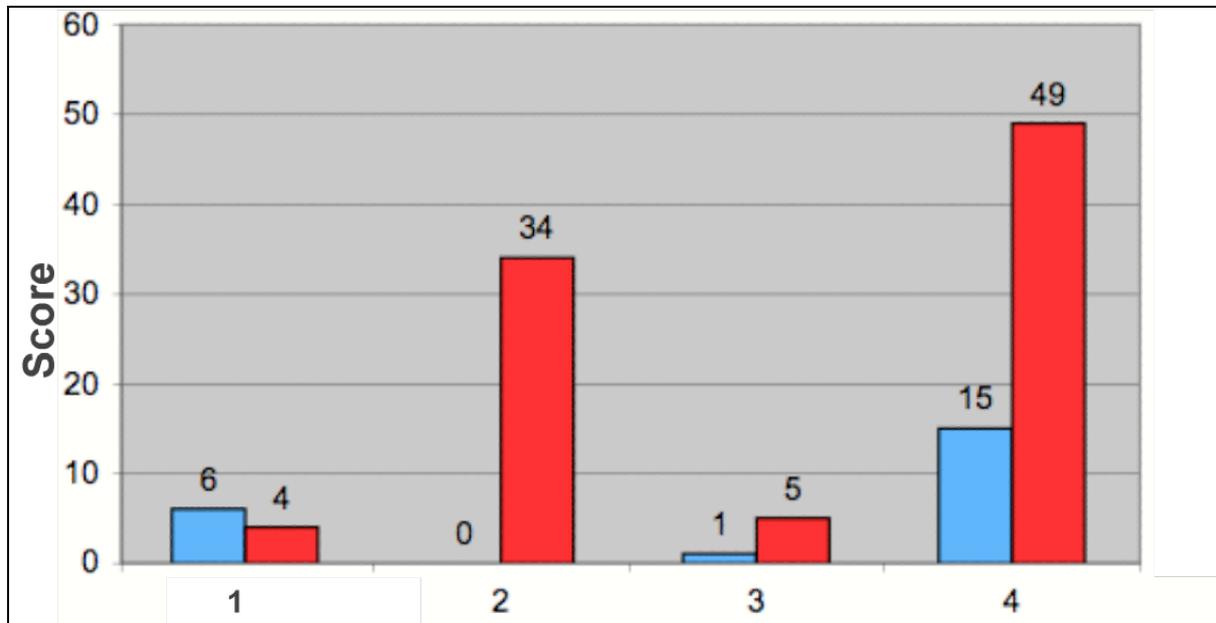
Tabelle 4: Durchschnitt aus vier MC-Fragen «Lernziele» (55 Teilnehmer)

Vorlesung Dr.C.Andrée	PharmaViDi Migräne
18,85 Punkte/ 55 Punkten	33,25 Punkte/ 55 Punkte

Die vier MC-Fragen wurden so bewertet, dass, wenn alles richtig war, d.h. falsche und korrekte Aussagen erkannt wurden, ein Punkt vergeben wurde, weil die Aufgabe gelöst und somit Wissen dokumentiert wurde. Der Wissenstest wurde mit unterschiedlichen Methoden (auf Papier im Hörsaal und elektronisch am Computer der Studierenden) durchgeführt, was die Vergleichbarkeit einschränken kann. Nach der Vorlesung als *Face-to-Face* Komponente und nach PharmaViDi füllten die Teilnehmer eine ausgedruckte Standortbestimmung auf Papier (bzw. elektronisch als STOB) aus, die manuell ausgewertet wurde. Bei beiden Tests wurde nur ein Fragentyp, Multiple Choice,

verwendet. Dies ist als zweite Einschränkung in Bezug auf das bessere Abschneiden nach **PharmaViDi** verglichen mit den Fragen zum Block-Kurs festzuhalten.

Abbildung 10: Wissenstest nach Präsenz-Veranstaltung und *E-Lecture*



Insgesamt gesehen spricht das Resultat des Vergleichs der Lernkontrolle Präsenz-Veranstaltung/Computer-Lernen dafür, dass die Studierenden mit **PharmaViDi** ihr Wissen erweitern können. Es ist allgemein anerkannt, dass Motivation Relevanz für den Lernprozess hat. Somit fließen auch Einflussfaktoren wie der Rahmen der Lehrveranstaltung Health Care mit ein. Für eine umfassende Beurteilung ist deshalb die Evaluation durch Studierende auf jeden Fall zu berücksichtigen, weil hier auch allgemeine Aussagen z.B. zur Struktur von **PharmaViDi** gemacht werden.

3. Resultate der Evaluationen

Die Weiterentwicklungen der Lernplattform wurden von den Studierenden in Form von *formativen* und *summativen* Evaluationen bewertet. So konnten Rückmeldungen zu neuen Elementen, wie beispielsweise bei der Einführung von Online-Prüfungen in Wahlfächern, erhalten werden. Neben solchen elektronisch am Computer über Flexiform (siehe Kapitel 6, Materialien und Methoden) durchgeführten Evaluationen wurden Befragungen und Wissensüberprüfungen in Papierform direkt nach *E-Learning*-Modulen oder nach der Vorlesung durchgeführt.

Bei der Analyse zeigte sich, dass offene Fragen über Texteingabe für die Hauptstudie, d.h. die Evaluation von **PharmaViDi** keine augenscheinliche Beeinflussung der Studierenden hervorrufen. So konnte dieses Fragenformat zur exemplarischen Charakterisierung bezüglich der Benutzergruppe in der Hauptstudie des geplanten *Distance Learning* Konzeptes verwendet werden.

Um klar auswertbare Ergebnisse für die Bewertung von **PharmaViDi** durch die Studierenden (Zielpublikum) zu erhalten, wurde als Format eine Einzelauswahl (z.B. «Ja» oder «Nein») oder eine Bewertung mit Punkten (ganze Punktzahl, halbe Punktzahl) verwendet mit der Möglichkeit zur Kommentierung.

Die generelle Rücklaufquote lag bei durchschnittlich 60%, wobei Befragungen in Papierform nach der Vorlesung über 90% Rücklauf hatten. Bei der **Hauptstudie PharmaViDi Migräne-Prophylaxe** äusserten sich 55 Studierende im Assistenzjahr. Im Folgenden werden die Resultate dieser Befragung vorgestellt. In Kapitel 2 wurde bereits auf den vergleichenden Wissenstest und die Einschränkungen bei der Interpretation der höheren Punktezahl, d.h. besseren Ergebnisse der *STOB* (Standort-Bestimmung) nach *E-Learning* gegenüber der Präsenz-Veranstaltung hingewiesen. Das tatsächlich erworbene Wissen und die damit verbundenen Fähigkeiten können nämlich nur sehr

aufwendig annähernd über eine Kombination aus mündlicher Prüfung und Pseudo-Customer-Konzept (ein geschulter Schauspieler tritt als Patient mit genau ausgearbeitetem Wunsch auf, wobei die Reaktionen des Studenten und damit die Praxis-Kompetenz geprüft wird) nachgewiesen werden (siehe Kapitel 2).

Als gute Alternative zu dieser Vorgehensweise ist die Evaluation mit offenen Fragen zu nennen, wobei der Wissenstest als Indikator für einen groben Abgleich zwischen «Anspruch» (Wie evaluiert der Studierende?) und «Wirklichkeit» (Welche Ergebnisse zeigt er eigentlich im Wissenstest?) herangezogen wird.

Für ein *Distance Learning* Konzept ist eine explorativ-interessierte Haltung der Lernenden vorteilhaft. Sie sollen motiviert werden, Zeit ausserhalb von Pflichtveranstaltungen dafür einzusetzen, um ihr Wissen zu erweitern oder zu reflektieren. Deshalb wurde untersucht, ob Navigation, Abfolge und Aufbau von Case Study und Guided Tour von **PharmaViDi** zur Migräne-Prophylaxe von den Studierenden angenommen werden, weil dies zeigt, dass die Lernenden sich mit Inhalten beschäftigen können und keine Zeit durch Verständnisprobleme mit der Navigation verlieren. Da die Case Study und die Guided Tour unterschiedlich bezüglich der Navigation aufgebaut sind, wurde auch explizit nach der Verknüpfung von Case Study und Guided Tour gefragt.

Weiterhin sollte die Wirkung der Patienten-Videos der Case Study untersucht werden (Offene Frage). Hier wurde zusätzlich eine Bewertung mit Punkten vergeben.

Darüberhinaus wurde die Benutzergruppe zu Gewohnheiten und Einstellungen bez. *E-Learning* und *Distance Learning* in der universitären Ausbildung befragt.

3.1 Vorgehensweise bei der Datenerhebung

Um Daten zur Gesamtbewertung von **PharmaViDi** als Lernangebot für die Studierenden im Assistenzjahr an der Uni Basel zu generieren, wurde ein Fragebogen mit 14 Fragen zur Evaluation des Lernangebots und zur Charakterisierung der Benutzergruppe über Flexiform 2.0 (Rechenzentrum, Uni Basel, siehe Kapitel 6) online durchgeführt. Die Studierenden erhielten nach dem Besuch der Präsenz-Veranstaltung («Kopfschmerzen und Migräne», Dr. C.Andrée, Universität Basel, 20.01.2011 als dreistündiger Block-Kurs im Fach Health Care) zunächst einen Wissenstest, um einen Eindruck zu gewinnen, was direkt nach der Vorlesung an Input vorhanden ist (Frage 1 bis 4) und als Blindprobe (Frage 5 bis 9) für die spätere Beurteilung des Lernerfolges nach der Bearbeitung von **PharmaViDi**. Zwei Wochen später erhielten die Studierenden an drei Tagen die Möglichkeit, **PharmaViDi** Migräne-Prophylaxe zu testen. Sie konnten online auf **PharmaViDi** zugreifen und mussten anschliessend für den Erhalt der Kreditpunkte einen Wissenstest elektronisch über *pharma*² abgeben, der neue Fragen zum Input *E-Learning* (Frage 1 bis 4) und identische Fragen (Frage 5 bis 9) zum Vergleich (Wissen vor **PharmaViDi** zu Migräne-Prophylaxe/ Wissen nachher) beinhaltet (siehe Kapitel 2).

3.2 Resultate aus der Hauptstudie

Die Fragen 1, 8, 10 und 14 geben Hinweise zum Lernverhalten der Studierenden bezüglich *Distance Learning* und Lernen mit dem Computer, und die restlichen Fragen 2 bis 7 und 9 (offene Fragen) sowie 11, 12, 13 (Punktevergabe) dienen der Evaluation von **PharmaViDi** zur Migräne-Prophylaxe.

3.2.1 Offene Fragen und MC Fragen

Hier ging es darum, **PharmaViDi** zur Migräne-Prophylaxe als Konzept für ein Selbst-Studium und *Distance Learning* ausserhalb der Universität für eine reale

Population von Studierenden im Assistenzjahr zu charakterisieren. Die Ergebnisse wurden manuell ausgezählt (offene Texteingabe) oder anhand von computergestützten Auswertungen aufgearbeitet (MC-Fragen, Bewertungen).

Die Darstellung der Bewertung des **PharmaViDi** erfolgt separat im nachfolgenden Unterkapitel.

- **Frage 1: Bearbeitungs-Zeit für Case Study und Guided Tour**

Zunächst wurden die Studierenden zur Lernzeit befragt. Eine Mehrheit (35 von 55 Studierenden) benötigt mindestens 40 Minuten zur Bearbeitung von Case Study und Guided Tour. Davon hatte die Hälfte sogar mehr als 50 Minuten investiert, was als maximale Obergrenze für ein berufs- bzw. ausbildungsbegleitendes Lernangebot zu bezeichnen ist.

- **Frage 2: Verständnisprobleme bez. Inhalt**

Von 55 Teilnehmern haben 45, d.h. 82% verwertbare Angaben gemacht. 10 Angaben waren nicht verwendbar. Etwa 67% (30 Angaben) konnten keine Unklarheiten feststellen. Ca. 33% (15 Angaben) nannten als Unklarheiten Faktoren, die auf mangelnde Erfahrung mit *E-Learning* hinweisen. Aus weiteren Äußerungen (20%, und 9 Antworten) wird ein Lernverhalten deutlich, das ganz auf rasches Erledigen und nicht auf Sinn-Erfassung abzielt und zeigt, dass keine Akzeptanz von *E-Learning* zum Selbst-Studium vorliegt.

- **Frage 3: Subjektive Widersprüche**

Von 55 Teilnehmern haben 38 verwertbare Angaben gemacht. Das sind ca. 69%. 17 Angaben waren nicht verwendbar, da sie keine eindeutige Aussage enthielten. Etwa 79% (30 Antworten) konnten keine Widersprüche erkennen. Ca. 21% (8 Antworten) fanden Text-Wiederholungen nicht korrekt, die Guided Tour zu spezifisch und den Fokus zu sehr auf Propranolol gelegt. Ihnen war offensichtlich die Vorgehensweise - Propranolol als Beispiel **eines** Betablockers - wenig einsichtig.

▪ **Frage 4: «Hat das Lernen mit PharmaViDi Spass gemacht?»**

Diese offene Frage (Text-eingabe in ein Feld) beantworteten alle 55 Teilnehmer, d.h. 100%. «Ja» erklärten 42 Teilnehmer (76%) «Nein» sagten 8 Teilnehmer (15%). 5 Teilnehmer (9%) waren unentschieden.

▪ **Frage 5: Guided Tour: «Was hat Ihnen gut gefallen? Was weniger?»**

Von 55 Teilnehmern haben 49, d.h. 89%, verwertbare Antworten gegeben. 6 Teilnehmer machen keine Angaben. Etwa 69% (34 Teilnehmer) äußern sich positiv und nennen als Begründung die Videosequenzen (11x), die Abwechslung zum sonstigen Lernen (7x), die Kombination der Medien (5x) und die Praxisnähe der Beispiele (3x).

Etwa 31% (15 Teilnehmer) äußern sich negativ und nennen als Begründung, dass es keine Papierversion (12x) gibt, dass Lernen am Computer mit Konzentrationsschwierigkeiten verbunden und anstrengend, oder mühsam und unangenehm ist.

Die Angaben wurden zum großen Teil ausführlich und differenziert begründet. Besonders ins Auge fallen 12 Nennungen (ca. 24%) für einen Ausdruck auf Papier.

Es kann also festgehalten werden, dass **PharmaViDi** zum Lernen am Computer gut angenommen wird und dass durch Multimedia abwechslungsreich dargestellte Praxisbeispiele den Lernbedürfnissen der Studierenden entgegenkommen. Diese sollten durch eine Print-Version ergänzt werden, die so in das *E-Learning* Angebot eingefügt wird, dass primär am Computer gelernt wird. Die Druckversion ist erst nach dem *E-Learning* verfügbar.

• **Frage 6: «Was hat Ihnen an PharmaViDi besonders gut gefallen?»**

Von 55 Teilnehmern haben 48, d.h. ca. 87%, verwertbare Antworten gegeben. 7 Angaben sind nicht verwertbar. Zu den verschiedenen Elementen wurden 55 Angaben gemacht. Davon entfallen auf:

Videsequenzen	27	(ca. 43%)
Angaben zum Aufbau wie z.B. Zusammenfassungen, Kapitelunterscheidung, Links als Hilfsmittel	9	(ca.16%)
Wahlmöglichkeit lesen/hören	5	(ca. 9%)
verschiedene Lernmedien	4	(ca.7%)
Dozenten-Video Frau Andrée	3	(ca.5%)
gute Graphik	3	(ca.5%)
Praxisnähe	3	(ca.5%)
Angaben zur technischen Gestaltung	3	(ca.5%)
gutes Informationsangebot	2	(ca.3%)
gute Präsentation	2	(ca.3%)

Es zeigt sich, dass die Videosequenzen, d.h. die Case Study gut angenommen wird. Die in der Guided Tour angebotene Auswahlmöglichkeit zwischen der Variante Text-Graphik und Audio-Graphik wird wesentlich seltener genannt.

▪ **Frage 7: Was hat Sie besonders gestört?**

Von 55 Teilnehmern haben 52, d.h. ca. 95%, verwertbare Antworten gegeben. 3 Angaben sind nicht verwertbar. Etwa 19% (10 Teilnehmer) finden keine Beanstandungen. Etwa 80% (42 Teilnehmer) haben Beanstandungen mit folgender Begründung:

Resultate der Evaluationen

Aufbau/Instruktion	15	(ca. 36%)
Navigation	10	(ca. 24%)
Schwierigkeiten mit Lernen am PC	6	(ca. 14%)
zu chemielastig	6	(ca. 14%)
technische Probleme	5	(ca. 12%)

Dieses Ergebnis zeigt, dass die Teilnehmer kritisch evaluieren, aber auch, dass sie beim Umgang mit *E-Learning* noch grundsätzliche, auch technische Probleme haben.

- **Frage 8: *E-Learning* Erfahrungen [Teilfragen A, B, C]**

- **A) Nutzung von *E-Learning* (Assistenzjahr)**

Die Frage 8 bestand aus drei Teilfragen (aktuelle Nutzung von *E-Learning*, Kommentare zu *E-Learning* im Studium und Kommentare zu *E-Learning* im Beruf). 37 von 55 Teilnehmern, d.h. 67%, äußerten sich eindeutig. 18 Angaben sind nicht verwendbar. 38% (14 Teilnehmer) nutzen *E-Learning*-Angebote, 62% (23 Teilnehmer) nutzen kein *E-Learning*-Angebot.

Benutzte *E-Learning*-Angebote:

«Bähler *E-Learning*/ p2/ Akne Modul/ Pharmasquare/ **PharmaViDi**/ Medinformonline.ch/ pharma2 / pharmawiki/ google allgemein/ STOB 3 auf *pharma²*»

- **B) *E-Learning* im Studium**

Insgesamt wurden 36 Angaben gemacht.

pro : 20 (56%)

kontra : 16 (44%)

Gründe:

Pro:

Wissensvertiefung,
-auffrischung,
-anwendung (5x)

Ergänzung zur Vorlesung (4x)
angenehme Abwechslung (2x)
«gefällt gut» (2x)

Einmalnennungen:

Vorbereitung für Examen
Alternative zum Frontalunterricht

Weiterbildung

Fallbeispiele

zeitliche/räumliche Flexibilität

Kontra:

Lernen aus Büchern (6x)

Papierform versus E-Learning (4x)
überflüssig/Vorlesung besser (3x)

Einmalnennungen:

nicht zum Studium
kaum Nutzung,
fehlende Angebote

Die Angaben sind in zweierlei Hinsicht aufschlussreich: Dass 49% der Teilnehmer keine *E-Learning* Angebote nutzen, könnte eine Erklärung sein für die Kritik bez. dem Arbeiten am Bildschirm. Ausserdem zeigt sich, dass ein Jahrgang von Pharmazie-Studierenden mehrheitlich nicht, wie es zu erwarten wäre, von den sog. neuen Medien und Lernen am Computer begeistert ist. Dies gilt auch für die Bedeutung von *E-Learning* in der Offizin, d.h. in der praktischen Tätigkeit als Apotheker (siehe Ergebnis unter Teil-Frage C).

▪ **C) *E-Learning* in der Offizin-Pharmazie**

Nur 5 Angaben insgesamt verteilen sich wie folgt mit jeweils einer Nennung:

«Lern- und Informationsquelle/ Lerninhalt kurzfristig auffrischen/ Wissen auf dem neusten Stand halten/ zur Lösung von Fallbeispielen/ praxisnahe Weiterbildung»

▪ **Frage 9: Beurteilung der Guided Tour**

48 von 55 Teilnehmern, d.h. 87%, haben verwertbare Angaben gemacht. 7 Angaben waren nicht verwertbar.

Insgesamt wurden 72 Angaben abgegeben.

Positiv:

45 Angaben entspricht ca. 62%

Wahlmöglichkeit zwischen

Bild/Text od. Bild/Audio (7x)

informativ (4x)

Möglichkeit d. Wiederholung (3x)

Design/Graphik schön (3x)

anderes Lernen (2x)

Negativ:

27 Angaben entspricht ca. 38%

Aufbau unübersichtlich (4x)

Navigation nicht ganz klar (3x)

Einloggschwierigkeiten (2x)

nicht so gut wie Vorlesung (2x)

Die positive Beurteilung der Guided Tour besteht aus Angaben, die sich den diversen Kommunikationskanälen zuordnen lassen (visuell und auditiv). Durch Multimedia erfolgt eine Aktivierung der Studierenden. Die ablehnenden Äusserungen bei etwa einem Drittel der Befragten illustrieren wieder die Bevorzugung von Vorlesung und Druckversion.

▪ **Frage 10: Einstellung zu *Distance Learning* mit Dozenten-Video**

Zu *Distance Learning* als Möglichkeit, einen Teil des Studiums zu absolvieren machten alle 55 Teilnehmer Angaben.

Ja

ca. 36% (20 Teilnehmer)

Einsatzmöglichkeit

Nachbereitung der Vorlesung (8x)

themenabhängig (2x)

Einmalige Nennungen:

mit Dozenten-Video

Papierausdruck

Verbindung zum Dozent

Vorbereitung zur Prüfung

Weiterbildung

Zugang zu mehreren Informationsquellen

Zum Thema *Distance Learning* haben sich alle Teilnehmer geäußert. 35 Studierende haben ihre Meinung ausführlich begründet. Die Antworten lassen erkennen, dass *Distance Learning* für die Studenten ein sehr wichtiges Thema darstellt. Die kleinere Gruppe der Befürworter kann sich den Einsatz von *Distance Learning* im Studium in enger Verbindung zum Dozenten und zur Vorlesung gut vorstellen. Sie würden *Distance Learning* auch zur Nachbereitung des Lehrstoffes, sowie als Examensvorbereitung nutzen. Die deutlich grössere Gruppe möchte für das Studium selbst am bisherigen Vorgehen, d.h. Präsenz-Veranstaltungen im Hörsaal festhalten.

Nein

ca. 63% (35 Teilnehmer)

Ablehnung, weil:

kein direkter Dozenten-Kontakt (9x)

nicht nachfragen können (9x)

Einmalige Nennungen:

kein Kontakt zu Mitstudierenden

Fragen der Mitstudierenden hilfreich

▪ **Frage 11, 12, 13: Bewertung mit Punkten von null bis zehn**

Zum Abschluss der Befragung hatten die Studierenden Noten zu vergeben, damit eine quantitative Auswertung der Zufriedenheit der Studierenden mit **PharmaViDi** möglich war. Die Studierenden konnten hier zu fünf Kriterien (siehe unten) Punkte (Skala von null bis zehn Punkte) vergeben, wobei 10 Punkte der besten Bewertung entspricht. Neben den Kommentaren und zum Teil ausführlichen Bemerkungen der Studierenden war es so möglich, **PharmaViDi** abschliessend zu bewerten und zwar bezüglich der Qualität der Videos in Case Study und Guided Tour und der Audio-Verwendung in der Guided Tour. Eine Bewertung mit mehr als fünf von zehn Punkten entspricht einem fehlerhaften, jedoch insgesamt positivem Eindruck der Benutzer und gilt als akzeptabel.

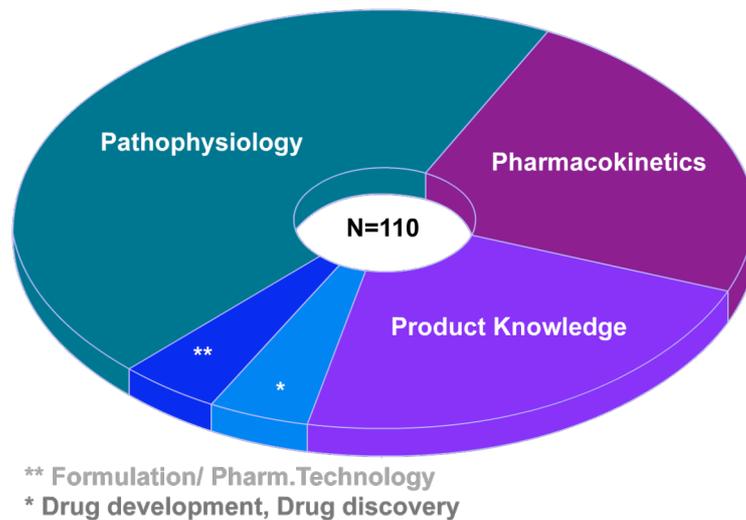
Bewertungskriterium:	Durchschnittspunktzahl
- Länge	7 von 10 Pkt.
- Navigation und Benutzerfreundlichkeit	6,75 von 10 Pkt.
- Patientenvideo, technische Qualität	7,5 von 10 Pkt.
- Patientenvideo, Darstellung	8 von 10 Pkt.
- Gesamteindruck	7 von 10 Pkt.

Die Verteilung für die einzelnen Bewertungskriterien werden im Folgenden Abschnitt (3.2.2) dargestellt und erläutert.

• **Frage 14: Zusatzfrage zu Haupt-Interessensgebieten**

Alle Studierenden beantworteten die auf zwei Möglichkeiten begrenzte Multiple Choice Frage. Somit wurden insgesamt 110 Stimmen abgegeben.

Abbildung 11: Hauptinteressen der angehenden Pharmazeuten

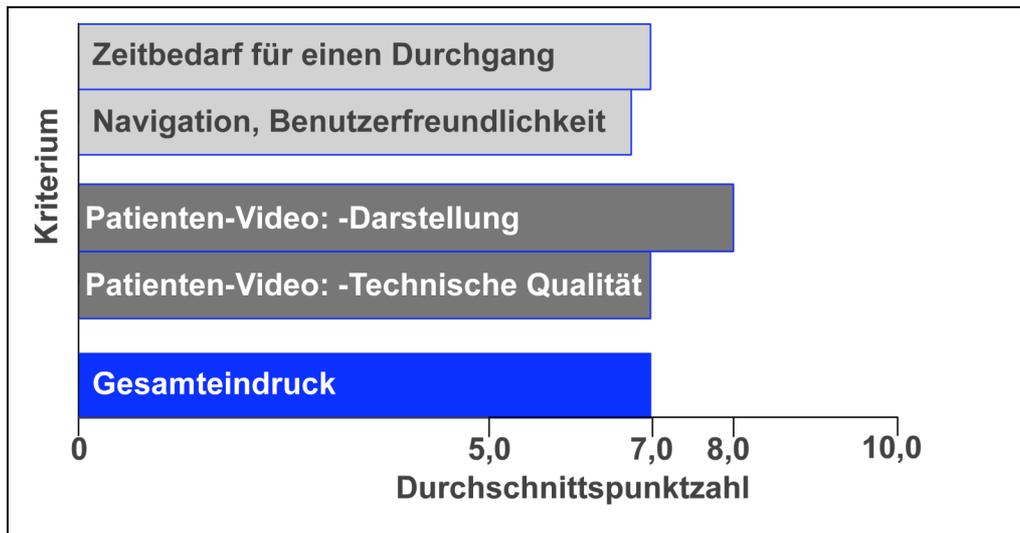


25 Studierende im Assistenzjahr geben an, dass Produktkenntnisse für Sie besonders interessante Themen sind. Überraschenderweise wählt aber ein weiteres Drittel mit 26 Studierenden die Pharmakokinetik der Wirkstoffe aus. Drug Development und Drug Discovery werden erwartungsgemäss nur nachrangige Bedeutung zugemessen. Als Hauptinteresse und «Heisses Eisen» erscheint fast allen Studierenden die Pathophysiologie (50 von 110 Nennungen).

3.2.2 Übersicht zur Bewertung von PharmaViDi mit Punkten

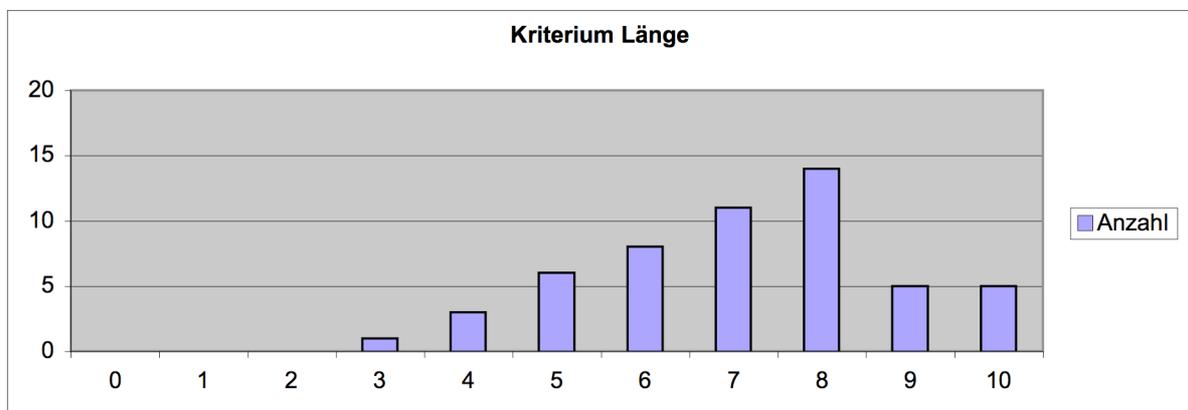
Für die Benotung wurde ein Bewertungssystem von 0 bis 10 Punkten vorgegeben. 10 Punkte entspricht dem Maximum, null Punkte ist das Minimum. Diese Skala erlaubt ein differenziertes Bewerten, weil auch halbe Punkte vergeben werden können (z.B. 3,5 Punkte). So kann der Bewertende zunächst überlegen, ob er sein Urteil im oberen oder im unteren Bereich fällt und dann anhand subjektiv wichtiger Aspekte zu einer Bewertung kommen.

Abbildung 12: Gesamtübersicht zu den Bewertungskriterien



Abgefragt wurden die Benutzerfreundlichkeit, explizit und implizit über die Benotung der Zufriedenheit mit Zeitbedarf für einen Durchgang und mit der Navigation. Um zu prüfen, ob die Verwendung von Videos erfolgreich war, wurde eine Bewertung für die Darstellung und die technische Qualität abgefragt. Hier zeigt sich eine deutliche Zufriedenheit der Teilnehmer und auch die Funktionalität am Computer war überwiegend gut. Der Gesamteindruck war etwas schlechter als die Zufriedenheit mit den Videos, was höchstwahrscheinlich mehrere Gründe hat.

Abbildung 13: Bewertung der Länge

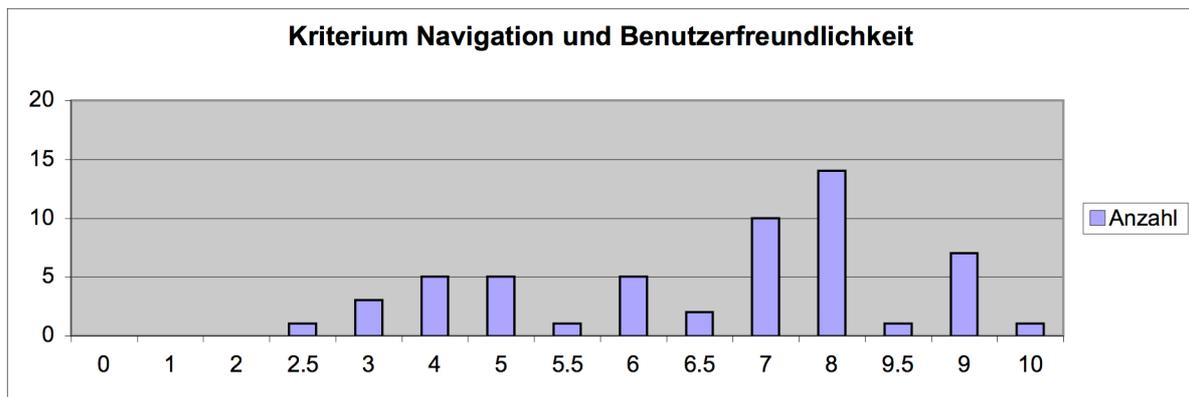


Ordinate: Anzahl der Angaben

Abszisse: Punktzahl

Die Frage zur **Bewertung der Länge** reflektiert den Zeitbedarf der Studierenden. Bei der Darstellung in der Übersicht ist auf der Abszisse die Punkteskala von null bis zehn Punkte (optimale Länge) dargestellt. Die Bewertung zeigt, dass ein Grossteil der Studierenden als Rückmeldung mehr als fünf von zehn Punkten für die Länge vergibt.

Abbildung 14: Bewertung der Navigation und Benutzerfreundlichkeit

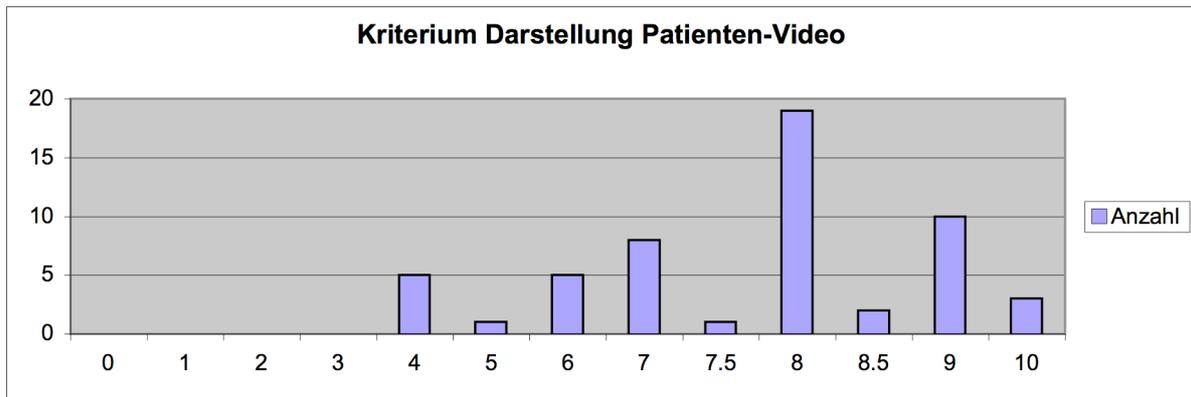


Ordinate: Anzahl der Angaben

Abszisse: Punktzahl

Die Frage zur **Bewertung der Navigation und Benutzerfreundlichkeit** zeigt zwei Maxima im unteren und oberen Bereich der Punkteskala. Die Mehrheit der Studierenden benotet diesen Parameter, der Voraussetzung für einen Wissenserwerb ist, als zufriedenstellend. Hier wird die breiteste Streuung und die geringste Einzelbewertung deutlich, was durch eine Anpassung des Designs behoben werden kann.

Abbildung 15: Bewertung der Darstellung des Patienten

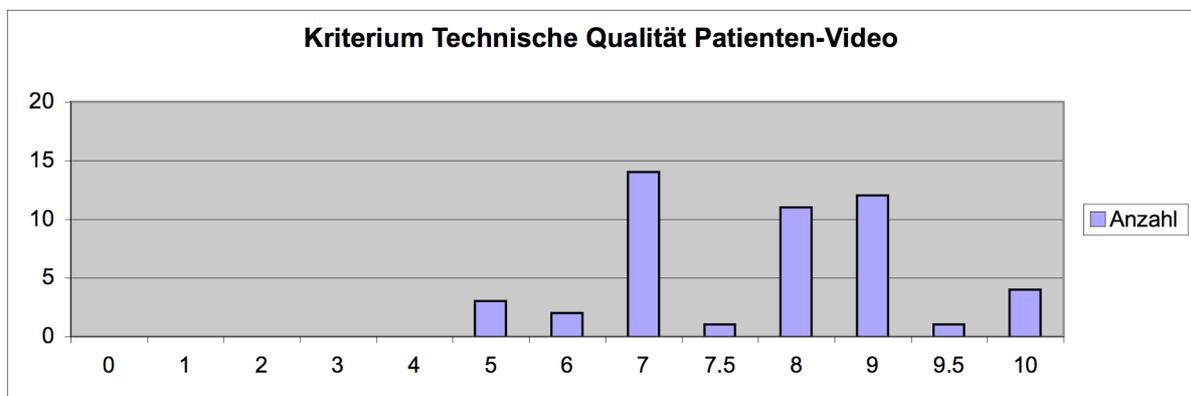


Ordinate: Anzahl der Angaben

Abszisse: Punktzahl

Die Frage zur **Bewertung der Darstellung im Patienten-Video** zeigt, dass eine Mehrheit die Videosequenzen mit dem Patienten als angemessen empfindet. Dies zeigt sich auch in den positiven Rückmeldungen der Studierenden.

Abbildung 16: Bewertung der technischen Qualität der Video-Sequenzen



Ordinate: Anzahl der Angaben

Abszisse: Punktzahl

Die Frage zur **technischen Qualität** zielt auf die Überprüfung der Funktionalität der Videoclips am Computer der Studierenden ab. Es zeigt sich, dass eine Mehrheit die Patienten-Videoclips mit ausreichender Qualität nutzen konnte.

3.3 Zusammenfassung der Resultate aus der Hauptstudie

Als Momentaufnahme zeigt die Studie die Einstellung von Studierenden im Assistenzjahr gegenüber *E-Learning* im Allgemeinen und **PharmaViDi** zur Indikation Migräne-Prophylaxe im Speziellen. Die Einstellung der Studierenden zu *E-Learning* und *Distance Learning* ist heterogen, es gibt neben einer sehr offenen, vom Lernen am Computer begeisterten Haltung auch Widerstand gegenüber dieser Lernform mit dem Bedürfnis nach ausdrückbaren Lernmaterialien. Überraschend ist, dass dieses gerade für die berufsbegleitende Fortbildung praktische und über Multimedia motivierende Medium von etwa 50% der Studienpopulation im Januar 2011 nicht genutzt wird. Hier ist offensichtlich noch ein deutliches Potential vorhanden, *Distance Learning* für Pharmazeuten zu entwickeln.

Neben dieser allgemeinen Untersuchung, welche die Entwicklung der beiden *Distance Learning* Konzepte (siehe Kapitel 5) beeinflusste, sollte gezeigt werden, dass **PharmaViDi** für das Selbst-Studium von Studierenden eingesetzt werden kann. Hier ist die Antwort anhand der durchwegs guten Bewertung eindeutig, wobei die Studierenden auch kritische Anmerkungen (z.B. zur Navigation) machten. Aufgrund der Kritik an der Navigation, die für *Case Study* und *Guided Tour* unterschiedlich gestaltet ist und dem sehr hohen Zeitbedarf zum Bearbeiten der *E-Lecture*, wurden *Case Study* und *Guided Tour* als zeitlich getrennte Lerneinheiten in das Konzept für *Distance Learning* zur Indikation (siehe Kapitel 5) eingefügt.

Die Ergebnisse der Befragungen und der Hauptstudie können als Basis für Evaluationen in grösserem Rahmen mit Berücksichtigung von statistischen Grössen verwendet werden. Für die Gestaltung der **eADMET** Module geben sie aber unmittelbar wertvolle Hinweise. Im einzelnen sind dies:

- Es besteht Interesse an *E-Learning*, aber nur als Begleitung der Vorlesung (Präsenz-Veranstaltung).

Resultate der Evaluationen

- Die Studierenden lassen eine enge Bindung an den Kontakt zum Dozent erkennen. Eine Audio-Stimme trägt dem Rechnung.
- Es werden fassbare (Papierausdruck) Lernunterlagen gewünscht. Ein Papierausdruck wird am Ende des Moduls angeboten.
- Abwechslungsreich gestaltetes *E-Learning* (Auswahl-Möglichkeiten zwischen verschiedenen Lernmedien, z.B. zwei unterschiedliche Audio-Stimmen) erhöht die Motivation.

Resultate der Evaluationen

4. eADMET

Die **eADMET** Module thematisieren pharmakokinetische Inhalte. Dieses junge universitäre Fach (Übersicht z.B. bei Starke, 2004) bildet den Gegenpol zur Pharmakodynamik, also der Wirkung eines Arzneimittels bzw. Wirkstoffes auf den Körper und ist Teil der Pharmakologie, aber auch der Medizinalchemie. Die Verteilung und Veränderung des Wirkstoffes im Körper wurde in der klassischen und lange Zeit auch in der modernen Arzneimittelforschung wenig berücksichtigt, stellt heute aber ein zentrales Gebiet in der Medizinalchemie dar, wobei hier weniger die mathematischen Formeln zur klinischen Anwendung von Arzneimitteln, z.B. bei Kindern (Dost, 1958) im Fokus stehen, sondern vielmehr ausgehend von der Struktur des Wirkstoffes Aussagen zur Kinetik im Körper gemacht werden, was im ADMET-Modell ausgedrückt wird.

So finden sich heute in Suchmaschinen bis zu 124.000 Einträge zu «ADMET» (www.scholar.google.com, Suchbegriff «ADMET», 10.05.2011), Die fünf pharmakokinetischen Phasen **A**bsorption, **D**istribution, **M**etabolismus, **E**limination und **T**oxizität von Wirkstoffen laufen nacheinander in modellhaft beschriebenen Phasen nach der **L**iberation der Arzneiform als Teil der pharmazeutischen Phase ab (siehe Abbildung 16).

Für die Studierenden bildet *ADMET* also einen roten Faden, um den Lernstoff in Molekularer Pharmazie zu erarbeiten und im Rahmen dieser Arbeit das Selbst-Studium zu organisieren.

Tabelle 4 : Überblick **eADMET** Lernmodule

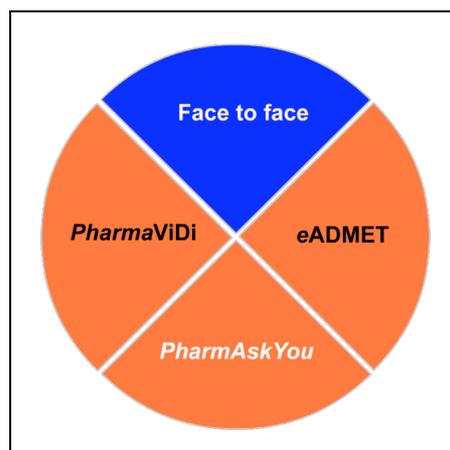
Titel	Bezug eADMET/ PK
Absorption of Drugs	- Solubility, Dissolution, Permeation, First Pass
Distribution to B/F	- Membrane Transport, Plasma-Protein-Binding
Drugs and the Liver	- Enzymology, Metabolism, Food Interactions
Drugs in the Kidney	- Elimination Pathways, Acid-Base Regulation

4.1 Problemstellung und Darstellung der Lerntheorien

In Kapitel 1 wurde bereits darauf hingewiesen, dass Studierende Teile von *pharma*² als sinnvoll erachten und auch davon Gebrauch machen (STOBs). Um das Interesse an weiteren Angeboten von *pharma*² zu verstärken, wird ein engerer Bezug zu Vorlesung und Seminar hergestellt und in **eADMET** umgesetzt. Durch dieses Lernangebot wird eine kontinuierliche Aufnahme des Lernstoffs mit einem besseren Grundwissen für Prüfungen möglich. So kann die Lerneffizienz (z.B. bezüglich der Vertiefung und Konsolidierung von Wissen) gesteigert werden.

Um das *Blended Learning* Konzept *pharma*² (siehe Abbildung 1) zu optimieren, sollen **eADMET** Module auf der Basis einer didaktisch sinnvollen Medienkombination aufgebaut werden. Die Anwendung der Prinzipien der Lerntheorie (siehe unten, Methoden) soll eine bessere Memorierung der Inhalte ermöglichen. Die Studierenden sollen dazu motiviert werden, Wissen als „Learning Nuggets“, d.h. in Form von Beispielen zu konkreten Wirkstoffen (z.B. Aspirin) zu repetieren und zu vertiefen.

Abbildung 17: Blended Learning mit eADMET zum Selbst-Studium



Lernkomponenten aus dem früheren *pharma*²: Face-to-Face (Vorlesung, Seminare) und Standortbestimmungen (PharmAskYou); Lernkomponenten neu: PharmaViDi, eADMET

eADMET wird nach der Vorlesung eingesetzt und dient zum Selbst-Studium. Es rundet das Angebot an Selbst-Tests, wie z.B. Standortbestimmungen (STOBs) mit PharmAskYou (Weber, 2006) ab und bildet das zweite Konzept für *Distance Learning* neben **PharmaViDi** (siehe Kapitel 5.2.1.). Recherchen und Gespräche zeigen, dass interessierte Studierende bisher im Internet kaum Lernportale in den Pharmazeutischen Wissenschaften finden, welche die didaktischen Möglichkeiten der Digitalisierung von Medien zur Kombination von z.B. Audio-Erzählung mit Graphiken oder Patienten- und Dozenten-Video ausnutzen. *E-Learning*-Plattformen im pharmazeutisch-medizinischen Bereich greifen selten auf die Integration von Video oder Audio für motivierende E-Learning Angebote zurück.

Die Ergänzung des medialen Konzeptes von *pharma*² um Audio-Material auf der Basis der Lerntheorien und der mediendidaktischen Literatur erfolgt deswegen mit der Intention, den Lernerfolg der Studierenden und die Akzeptanz des Lernens am Computer mit *pharma*² zu erhöhen. Im Folgenden wird die umfangreiche Literatur zur Theorie des Lernens am Computer in Bezug auf **eADMET** vereinfacht dargestellt.

- **Methode 1:** Der **Behaviorismus** beruht auf den Forschungen des Lern-Psychologen B.F. Skinner aus den 1960er Jahren und untersucht, ausgehend von den Pawlowschen Versuchen, das Verhalten auf einen Reiz (www.wikipedia.de, 10.05.2011). Durch das Setzen eines positiven Reizes („Belohnung“) oder eines negativen Reizes („Bestrafung“) soll Lernen als Folge einer Verhaltensänderung möglich sein. Man bezeichnet die für Computer-basiertes Lernen resultierende Vorgehensweise als **programmierte Instruktion**: Im einfachsten Fall wird hier zunächst Lernstoff präsentiert. Danach folgt ein Test zum Lernstoff, der zu „Lob“ oder „Tadel“ führt. Regeln zum Einsatz dieses Feedbacks an den Lernenden als Mittel der Verstärkung des Lernerfolgs sind bei dieser didaktischen

Strömung ein typischer Gegenstand der Forschung (Kerres, Multimediale und telemediale Lernumgebungen, 2. Auflage, 2001, S.55 ff.).

- **Methode 2:** Aufbauend auf der Erforschung des Lernverhaltens rückt im Zuge der Etablierung der **Kognitionstheorien** bzw. -wissenschaft das Gehirn mit seinen komplexen Strukturen und den damit zusammenhängenden Formen des Aufbaus und der Integration von Wissen (z.B. in das Langzeitgedächtnis) in das Zentrum der didaktischen Forschung. Hier sollen Computerprogramme entwickelt werden, die das Verständnis des Lernenden messen und das Lernangebot entsprechend anpassen. Auf diese Weise wird adaptives Lernen möglich. Solche *E-Learning* Anwendungen werden als **tutorielle Systeme** bezeichnet, die nach der Meinung von Fachleuten in der Realität kaum erfolgreich sind, weil der Entwicklungsaufwand in Relation zum Lernerfolg unverhältnismässig hoch ist (Kerres, 2001).
- **Methode 3:** Bei einer der jüngeren Entwicklungen zu Lerntheorien, dem sog. **Konstruktivismus**, soll Wissen nicht nur aufgenommen, vertieft und in Vorwissen integriert, sondern anhand einer Anwendung verstanden werden. Diese Theorie ergänzt und relativiert die beiden beschriebenen Richtungen um die Bedeutung der Situation, in der das Wissen angewendet werden soll. Nach dieser Theorie wird klar, dass Lernen anhand von realen Problemsituationen (z.B. durch eine Case Study in Drug Development, wo die Optimierung einer Leitstruktur auf dem Weg zu einem neuen Wirkstoff nachempfunden werden) auch sinnvoll ist. Man bezeichnet solches situationsgebundenes Lernen auch als **situiertes Lernen** (Kerres, 2001).

Im Rahmen der Vorlesung im „Hörsaal“ ist im Standardfall zu erwarten, dass vor allem Wissenstransfer in Form von Informationen erfolgt. Darauf aufbauender Wissenserwerb im Sinn der kognitiven Richtung oder des Konstruktivismus ist eher in Seminaren oder Block-Kursen sowie im Rahmen des Selbst-Studiums angesiedelt.

Bei der Entwicklung der **eADMET** Module gilt es zu berücksichtigen, dass Dozenten und Studierende unter Zeitdruck arbeiten. Die mit einer einfachen Software entwickelten Prototypen kommen sowohl Autoren wie auch Studierenden, d.h. Nutzern, entgegen.

In der Medien-didaktischen Literatur werden die Multimedia-Prinzipien von Mayer et al. (Mayer, 2003) allgemein akzeptiert, wonach insbesondere Redundanz in Form von identischem Inhalt von Text und gesprochenem Wort kontraproduktiv für den Lernerfolg ist. Es sollen vielmehr Kombinationen, welche unterschiedliche Wahrnehmungskanäle (z.B. hören und sehen) ansprechen, bevorzugt werden. So wird die begrenzte Aufnahmefähigkeit des «Arbeitsgedächtnisses» und der Sinnes-Kanäle nicht überlastet.

4.2 Projekt-Anforderungen und resultierendes Design

Eine *E-Lecture* braucht einen virtuellen Dozenten, der ergänzend zur Graphik über die Audio-Erzählung u.a. mit sprachlichen Bildern den Inhalt vermittelt. Das Layout der bereits auf *pharma*² angebotenen *PharmModules* wurde deshalb entsprechend angepasst.

Eine intensivere Nutzung wird durch ein adaptives Lerntempo für unterschiedliche Lerntypen erreicht. Dies kann durch unterschiedliche Audio-Varianten realisiert werden, wobei Sprache, Sprechtempo und Verteilung der Erzählung auf eine gewisse Anzahl von Kontrollknöpfen (Buttons) verschieden konzipiert sind, aber den gleichen Inhalt vermitteln.

Da während des Semesters nur wenig Lernzeit zur Verfügung steht, soll die Navigation selbsterklärend sein, d.h. *Hypertext* und Icons (Zeichen) sollten eindeutig und intuitiv verständlich sein (persönliche Kommunikation Dr. I. Milek, Deutscher Apotheker Verlag). Um ein oberflächliches «Überfliegen» der Inhalte zu vermeiden, werden Fragen zur Rekapitulation (Diagnosestellung, ob Inhalte beim Nutzer angekommen sind) integriert. Die Audio-Erzählung wird

durch diese Verständnisfragen unterbrochen und aufgelockert, um durch Repetition und Selbst-Test den Lernerfolg zu verbessern.

Durch die Kombination von drei Graphiken (Analogie zu *Hypertext*) zu unterschiedlichen Themengebieten (z.B. eine physiologisch-anatomische Darstellung oder ein Bild zur Medizin-Geschichte und zwei Skizzen/Schemata zur Struktur) mit der Erzählung des virtuellen Assistenten auf englisch, wird eine Möglichkeit zur Verknüpfung der pharmazeutisch relevanten Fächer aus Medizin und Chemie gegeben. So bietet sich Studierenden die Möglichkeit, Überblickswissen zu entwickeln.

Die Verknüpfung der Medien (Graphik, Audio zum Inhalt, Audio zur Erklärung und Hilfestellung) wurde durch folgendes Design umgesetzt: Zu drei Graphiken in weiss, blau und lachsfarben, die übereinander liegen und jeweils mit der Maus hervorgeholt werden, gibt es drei Audio-Erzählungen, die jeweils in ein Textfeld eingebettet sind (siehe Abbildung 18).

Jede Graphik enthält nur Bild-Elemente und keinen Text. Durch Ziffern, die in der Graphik und im zugehörigen Textfeld der Audio-Buttons (Kontrolle der Erzählung) vorhanden sind, wird ein Begriff (Stichpunkt) im Textfeld mit einem Bild-Element der zugehörigen Graphik visuell verknüpft. Diese Stichpunkte gliedern gleichzeitig die Erzählung, was insgesamt zu einer harmonischen Ergänzung von auditiver und visueller Information beiträgt. Damit soll bewirkt werden, dass die Augen des Benutzers zum selbsttätigen vertiefenden Wissenserwerb geführt werden.

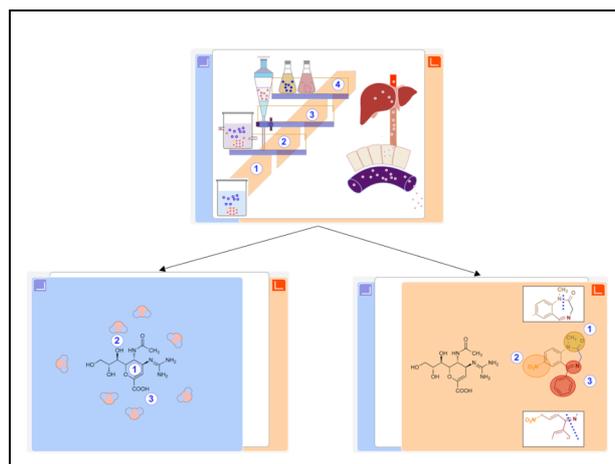
Bei der Realisierung wurde auf Videoclips mit Dozenten verzichtet. Interaktionen zwischen «Dozent» und «Student» sind aber trotzdem möglich. Dafür wurde ein Fragenfeld mit Anzeige in der Art eines 'News-Tickers' entwickelt. So kann zusätzlich eine Adaptivität der Inhalte erfolgen, wenn sich z.B. zeigt, dass Verständnisschwierigkeiten bei den Benutzern auftreten. Das

Fragenfeld bildet so die unmittelbare Interaktion zwischen Dozent und Student nach. Dies wird über die Programmierung mit einer Datenbank ermöglicht.

4.3 Auswahl und Gliederung der Inhalte

Bei der Entwicklung von Lernangeboten im pharmazeutischen Bereich muss der Inhalt begrenzt werden, da viele interessante naturwissenschaftliche und sogar sozialwissenschaftliche Fächer berührt werden. Die **eADMET** Module greifen auf Inhalte der Vorlesung «Molekulare Wirkstoff-Mechanismen» als Rahmen zurück. Für einen Pharmazeuten mit der Vision als Fachperson zwischen Wirkstoff, Patient und Arzt, ist das Thema Pharmakokinetik eines Wirkstoffes zur Aufarbeitung als *E-Lecture* besonders geeignet, weil Pharmakokinetik sowohl die chemische Struktur mit ihren physikochemischen Eigenschaften sieht, wie auch die für Pharmazeuten im Dialog mit Patienten relevanten Aspekte wie *Posologie* oder unerwünschte Arzneimittelwirkungen berücksichtigt. Dies ist ein sinnvolles Hintergrundwissen für wissenschaftlich-forschende und klinisch-beratende Pharmazeuten.

Abbildung 18: Graphik zum ADMET Modell für die orale Absorption



Der Lernende klickt wählt immer eine Graphik passend zum Audio aus.

Das *ADMET* Modell zur Pharmakokinetik eines Wirkstoffes beschreibt aufeinander aufbauende Schritte vom Eintritt eines Wirkstoffes in den Körper

bis zum Austritt (1, Solubility – Löslichkeit, 2, Dissolution – Auflösung im Darmsaft, 3, Verteilung in die Darmwand, 4, First-pass Metabolismus). Für Pharmazeuten spielt besonders die Absorption als erster Schritt für die therapeutische Wirksamkeit oder unerwünschte toxische Effekte eine entscheidende Rolle (Curare wird beispielsweise nach oraler Aufnahme kaum in die Zirkulation aufgenommen und ist nur als Pfeilgift, d.h. intramuskulär verabreicht, tödlich). Die Betrachtung der oralen Absorption in einem eigenen Modul ist damit gerechtfertigt. Der für die therapeutische Anwendung besonders relevante Schritt Toxizität wird jeweils in den Modulen anhand passender Beispiele, wie der Absorption von Strychnin-Salzen erläutert und nicht in einem eigenen Lernmodul abgehandelt.

Im Folgenden wird die Vorgehensweise und die Entwicklung eines *Distance Learning* Konzepts am Beispiel des **eADMET** Moduls «Absorption of Drugs after Oral Application» illustriert.

4.4 Berücksichtigung und Umsetzung der Lerntheorien

Bei der Umsetzung wurde von den *PharmModules* ausgegangen und ein Layout gewählt, das die übersichtliche Positionierung der Elemente wie Graphik, Navigation, Untertitel und Fragen-Eingabefeld ermöglicht. Es wurde als Symbol eine Tablette mit Sprechblase entwickelt, die auf Knopfdruck Informationen in englisch oder in deutsch bietet. Aufgrund der überwiegend abstrakten Materie (Wirkstoff-Interaktionen auf der molekularen Ebene) kann situiertes Lernen im Gegensatz zur Case Study von **PharmaViDi** kaum realisiert werden, vielmehr bietet es sich an, die Lernziele an kurzweiligen Wirkstoff-Beispielen zu erläutern.

- Methode 1: Modul-Navigation, Gestaltung des Feedbacks zum Selbst-Test
- Methode 2: Zugriff auf Audiomaterial (Auswahl, Adaptivität)
- Methode 3: wird bei der Case Study, **PharmaViDi** angewendet

Im Sinn der **Methode 1** ist «Belohnung» als Erfolgsmitteilung besonders wichtig. Dieses Mittel wird bei der korrekten Beantwortung der Frage durch einen motivierenden Text bei der «Diagnose-Frage» (Rekapitulation am Ende eines Kapitels) eingesetzt. Um einfache tutorielle Systeme nachzubilden, wird dem Benutzer je nach Antwort empfohlen, einen Teil des Audios nochmals zu hören. Zur Diagnose-Stellung wurde ein Programm entwickelt, das Single Choice (SC, Einzel-Auswahl) Fragen mit Feedback- Möglichkeit für jede Antwort anbietet.

Im Sinn der **Methode 2** sollen Qualifikationen, wie das rasche Erfassen wissenschaftlicher Publikationen anhand einfach dargestellter Informationen aus lehrreichen Quellen, die Studierende dazu motivieren, ihr Wissen ausgehend von den Prinzipien, Regeln und Wirkstoff-Beispielen der Module selbst zu erweitern. Hier unterstützt eine korrekte, klare und einfache Ausdrucksweise in Bezug auf Pathophysiologie und Zielstrukturen der Wirkstoffe die Studierenden dabei, wissenschaftliche Arbeiten besser zu verstehen. Dahinter steckt die Absicht, dass so vermitteltes Wissen die Kommunikationsfähigkeit in der Diskussion mit anderen Wissenschaftlern stärkt.

Methode 3 ist für eADMET weniger geeignet und wird bei PharmaViDi, insbesondere der Abklärung in der Case Study (siehe 2.1.1) angewendet.

4.5 Entwicklung der Bilder

Bilder und Texte sprechen als Informationsträger den visuellen Kanal an. Die Multimedia-Theorien von Mayer geben Hinweise zur Kombination von Bildern mit Medien, die andere Kanäle ansprechen, wie z.B. Erzählung (Audio,

gesprochener Text). Zusätzlich ist jedoch die Gestaltung relevant, etwa die Platzierung auf der Bildschirmoberfläche innerhalb der Internet-Seite, das Verhältnis zur «Textbox», die Anklickbarkeit und Animierung der Bilder und ihre Verständlichkeit sowie der Informationsgehalt des jeweiligen Elementes (siehe Mayer und Clark, 2002).

Im Sinn der Übersichtlichkeit wurde auf umfangreiche Animationen verzichtet. Durch die Vermittlung der Inhalte über Audio und die Kombination aus drei Graphiken wurde der ‘cognitive load’ im Vergleich zu *pharma*² Lernmodulen erhöht, so dass weitere, in einem separaten Fenster zu platzierende Animationen eine einfache und rasche Nutzung erschweren würden. Deshalb wurde bei der Gestaltung der Audio-Komponente, d.h. dem Sprechtext auf Hintergrundeffekte weitgehend verzichtet.

Ein-Schritt Animationen benötigen keine Buttons und bieten eine bessere Möglichkeit, Bilder zu animieren und dadurch Lernprozesse zu erleichtern. Sie können gut in das Layout (siehe Abbildung 19), das für **eADMET** ausgewählt wurde, eingefügt werden. Für die vorliegende Arbeit ist die Darstellung der Bilder ein Schwerpunkt im Gesamtkonzept.

Die verwendete Software Flash MX 2004, ein Standard in der Entwicklung von *E-Learning* und Computerspielen, ermöglicht es, zweidimensionale Graphiken zu generieren, zu zeichnen und zu animieren. Die Bilder werden durch Rahmen mit graphischem Bezug zu «Selbst-Lernkarten» oder Karteikarten begrenzt, wobei der Benutzer entweder aus Eigenmotivation bzw. über Hinweise im Audio geführt, jeweils eine aus drei Graphiken über Anklicken mit dem Mauszeiger in den Vordergrund holt. Das Layout der *Pharm*Modules kann so einerseits erweitert werden, andererseits führt der Inhalt pro Graphik kaum zur Überforderung des Lernenden, weil nur ein Sachverhalt dargestellt ist.

Bei der Entwicklung der Bilder war die chemische Struktur des Wirkstoff-Beispiels Ausgangspunkt der Überlegungen zur Gestaltung. Wirkstoffstrukturen

sind den Studierenden im Bachelor-Studium geläufig. In unserer heute üblichen Form der graphischen Darstellung gehen sie u.a. auf die Adaptionen der ursprünglichen Kekulé Formeln durch Alexander Crum Brown, Professor für Organische Chemie an der Universität Edinburgh, zurück (Maser, 1943). Beabsichtigt ist es, eine Kombination der Darstellung von Wirkstoff-Struktur mit Informationen zur Pharmakokinetik auf der molekularen Ebene wie etwa Membrantransport, sowie «Interaktionen» zwischen Wirkstoff und physiologisch-anatomischer Struktur herbeizuführen. Darüberhinaus wird die Struktur auch mit der klinischen Ebene (*Posologie*, UAW, biologische Effekte) sowie wissenschafts-historischen Themen, z.B. ein vertiefendes Experiment oder Problemstellungen aus dem Drug design (Wirkstoffentwicklung), in Zusammenhang gestellt. Hier zeigt sich die Analogie zur Guided Tour von **PharmaViDi**, wobei bei **eADMET** der Wirkstoff im Vordergrund steht.

4.5.1 Entwicklung der Graphiken am Beispiel «First Pass»

Die Graphik mit weißem Hintergrund liegt voreingestellt vorne, die blau bzw. lachsfarben unterlegten Graphiken sind verdeckt, können aber durch Anklicken in den Vordergrund geholt werden (siehe Abbildung 17, 18, 19). So kann eine weiterführende Geschichte in Bildern dargestellt werden. Die visuellen Informationen werden durch die Erzählung des virtuellen Assistenten ergänzt, kommentiert und verstärkt.

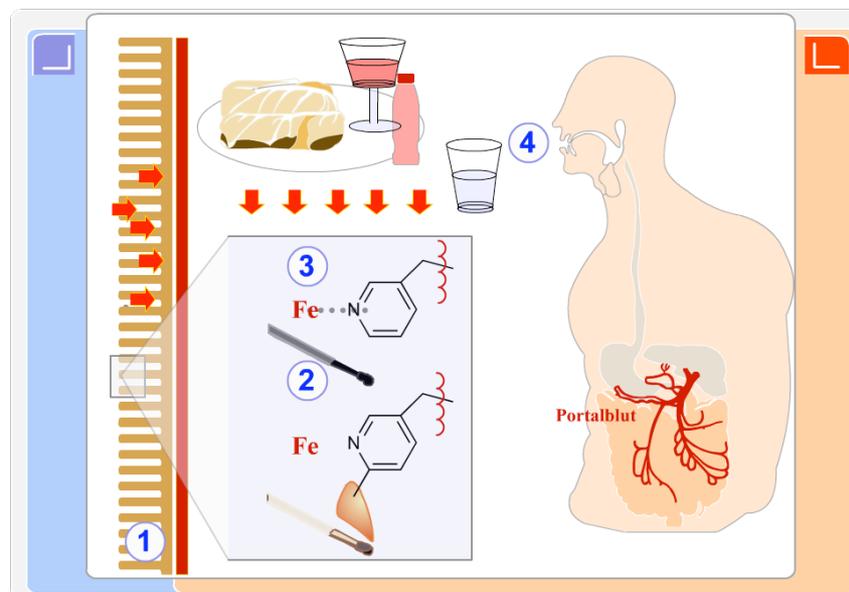
Es wird zusätzlich besonders darauf geachtet, die Augen des Benutzers zu führen, so dass klar ist, dass ein weiß hinterlegtes Textfeld zur weiß hinterlegten Graphik gehört. Dies deshalb, weil die Graphiken übereinander geschichtet sind.

Folgender Farbcode für den Hintergrund der Graphik wird als Orientierung bei der didaktisch-methodischen Entwicklung verwendet:

- Weisser Hintergrund - **Naturalistisches Bild**
einführend, leicht verständlich, kanonische Darstellungselemente
- Blauer Hintergrund - **Schematisches Bild**
abstrakte Darstellung, benötigt Vorinformationen zum Verständnis
- Lachsfarbener Hintergrund - **Prozessdarstellung**
zeigt oder erweitert vorherige Elemente im Gesamt-Zusammenhang

Anhand von Abbildung 19 zum Kapitel «First Pass Effect» erkennt man als kanonische Darstellungselemente das ausgeblasene und das brennende Streichholz, welches die CYP Enzyme, die Wirkstoffe oxidieren (in seltenen Fällen auch reduzieren) und damit der wirksamen Ausgangsdosis entziehen, repräsentiert.

Abbildung 19: Naturalistisches Bild (Hintergrund weiss)

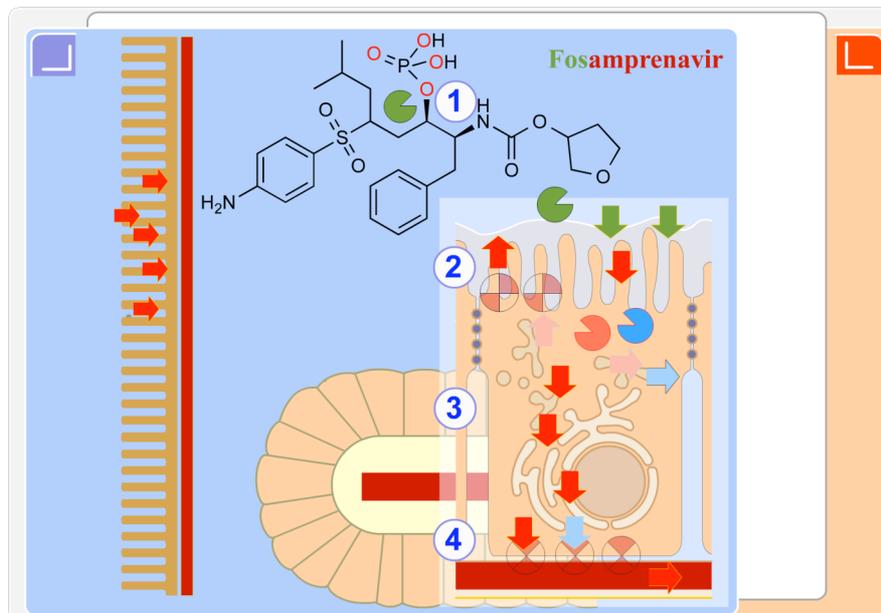


Die Graphik wurde in den Code integriert (Kapitel First Pass) und ist nicht animiert.

Es sollte Studierenden der Pharmazie leicht fallen, das brennende Streichholz als Bild für «Oxidation» zu erkennen. Um diese symbolische Darstellung zu

erweitern wurde ein Pyridin-Rest oberhalb des ausgeblasenen und ein o-Methyl-Pyridin-Rest oberhalb des brennendem Streichholzes platziert. In der Erzählung (Audio) wird diese Metapher geklärt: Je nach Substitutionsmuster des Pyridin-Restes ist eine direkte Interaktion zwischen der Häm-Eisen-Gruppe im aktiven Zentrum der CYPs und dem Pyridin Stickstoff möglich, was zu einer erwünschten Inhibition der CYPs und des First Pass Abbaus führt (Meta-Substitution) oder nicht (Para-Substitution). Im letzten Fall bleibt das Streichholz an und kann den Wirkstoff abbauen, im ersteren Fall ist das CYP Enzym gehemmt und seine Funktionalität ist erloschen (Van der Waterbeemd, 2002).

Abbildung 20: Schematisches Bild (Hintergrund blau)



Die Graphik wurde in den Code integriert (Kapitel First Pass) und ist nicht animiert.

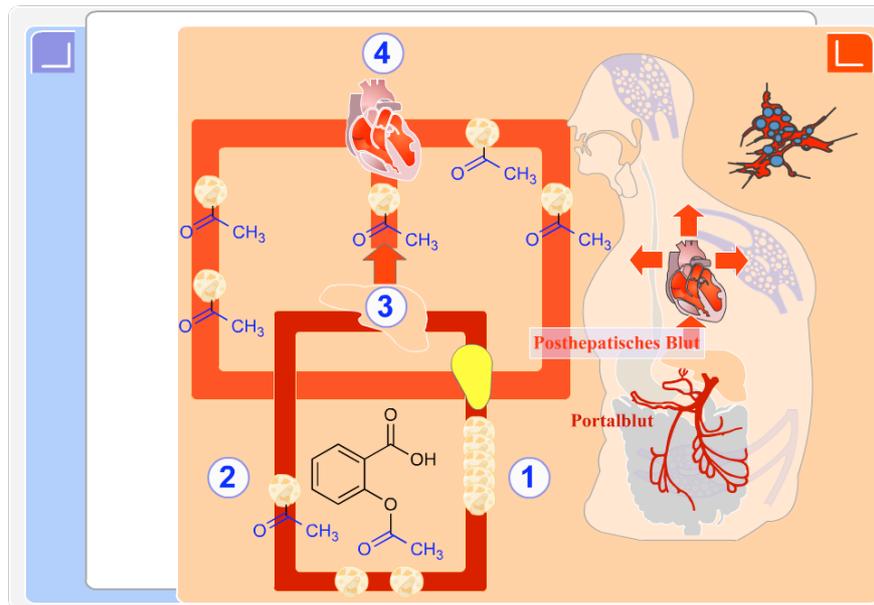
Das mehr schematisch als naturalistische blaue Bild zur biologischen Struktur der Darmzotten wird mit dem Beispiel des Prodrugs Fosamprenavir verknüpft. Über drei Vergrößerungen können per Mausklick die biologische Struktur der Villi bis hin zu den Mikrovilli, dem sog. Bürstensaums (Brush Border), nachvollzogen werden. Das wesentlich besser lösliche Phosphorsäure-Produkt wird von Enzymen des Bürstensaums hydrolytisch gespalten, sodass Amprenavir, die Muttersubstanz als der eigentliche Wirkstoff, kurz vor dem

Eintritt in die Zelle freigesetzt wird (Stella, 2007). Hier soll wiederum anhand der chemischen Wirkstoff-Struktur und ihrer Modifikationen ein pharmazeutisch relevanter Sachverhalt (Entwicklung eines besser bioverfügbaren Prodrugs eines HIV-Proteasehemmers) anschaulich zum impliziten Erlernen der anatomisch-physiologischen Strukturen dargestellt werden.

Im Fall von Abbildung 20 zeigt die innere Graphik des Enterozyten bereits Charakteristika des lachsfarbenen Bildes, d.h. die Darstellung von Prozessen. Hier wird die passive Diffusion der Muttersubstanz durch den Enterozyten gezeigt, wobei diverse Transportproteine als Kreise alternative Transportwege über die luminalen bzw. basalen Membranen des Enterozyten symbolisieren.

Um das komplexere Beispiel eines Prodrug-Ansatzes, bei dem der First Pass Effekt über Hydrolasen ausgenutzt wird zu illustrieren, wurde das schematische Bild zu Aspirin in Abbildung 21 entwickelt. Um das Begreifen der Illustration zu erleichtern, wurden einfache anatomisch-wissenschaftliche Zeichen, z.B. zur Darstellung der Organe (Milz, Leber, Herz, Rechtecke für den grossen Kreislauf und den Portalkreislauf, granuliertes Plättchen für Thrombozyten, Kapillarsysteme als Netze) gewählt.

Abbildung 21: Prozessdarstellung (Hintergrund lachsfarben)



Die Graphik wurde in den Code integriert (Kapitel First Pass) und ist nicht animiert.

Im Zentrum steht die plättchenhemmende Wirkung des Prodrugs Aspirin, das zu etwa 30% den Portalkreislauf erreicht und dort in den Plättchen die Cyclo-Oxygenase (COX, das Target der Acetylsalicylsäure) durch die Acetylierung eines Serins im aktiven Zentrum inhibieren kann, was die aggregationsfördernde Wirkung, die bei Risikopatienten unerwünscht ist, reduziert. Weil Plättchen keine lebenden Zellen, sondern Zellfragmente ohne Zellkern sind, ist keine Proteinbiosynthese möglich, so dass die acetylierte Cyclo-Oxygenase nicht durch neue COX Proteine ersetzt werden kann. Aspirin wird von Esterasen im Portalblut und in der Leber rasch hydrolysiert, was zu einer Plasmahalbwertszeit von nur 15 Minuten bei einer sehr geringen oralen Bioverfügbarkeit führt. So ist kaum mit einer unerwünschten Hemmung der Bildung von gefässerweiternden Prostacyclinen zu rechnen (Review bei Roth, 1994).

Dieses Beispiel in Kombination mit der Prozessdarstellung in der Graphik soll den Studierenden den Begriff Pharmakokinetik im Sinn einer Bewegung und Veränderung von Wirkstoffen im Körper verdeutlichen und die Bedeutung der

Dosis für die Steuerung einer selektiven Wirkung (ein dominanter biologischer Effekt wird therapeutisch ausgenutzt) verdeutlichen.

Grundlagen zur hier beschriebenen Entwicklung der Bilder finden sich bei Vögli (Dissertation, 2007).

4.5.2 Darstellung der Wirkstoff-Strukturen

Der Hintergrund der Bilder (weiss, blau, lachsfarben) wird bei dem korrespondierenden Text im nebenstehenden Stichwort-Text zur Erzählung verwendet, um so eine Verknüpfung von gesprochenem Wort mit den Bildern auf der visuellen Ebene zu erleichtern.

Grundsätzlich zeigt sich, dass aufgrund der Thematik zunächst die Entwicklung der Bilder auf der Basis der Struktur erfolgt, was wiederum die Anordnung der Webseite und die Gestaltung des Audio-Materials beeinflusst.

Vom Informationsgehalt her ist das oben liegende Bild am leichtesten zugänglich und zeigt einführende Inhalte. Diese sollen unterhaltend und hinführend wirken und eine Startmotivation anbieten. Der Benutzer wird so neugierig gemacht auf darunterliegende eher komplexere Inhalte bzw. auswendig zu lernende Informationen.

Den Fokus der Darstellung bilden Wirkstoff-Strukturen, in Form von Strukturformeln. Sie werden entweder als Strichformel mit Elementsymbolen und, wenn es sich um Wirkstoff- Proteinwechselwirkungen handelt, als «Ball-and-Stick-Modell» dargestellt.

Die Wirkstoff-Struktur taucht in der Regel in der weissen Graphik und einer weiteren Graphik auf, was eine Abhandlung in zwei unterschiedlichen Kontexten ermöglicht und über den visuellen Kanal beim Betrachter Ruhe und Strukturierung der Inhalte erzeugen soll (siehe Abbildung 22). So können Informationen, welche Strukturen illustrieren, mit einer Substruktur oder weiteren Information zwischen den beiden Graphiken verknüpft werden.

Dadurch wird ein «visueller Haltepunkt» angeboten, was der einfachen Benutzbarkeit und Verständlichkeit des Lernmoduls zugute kommt.

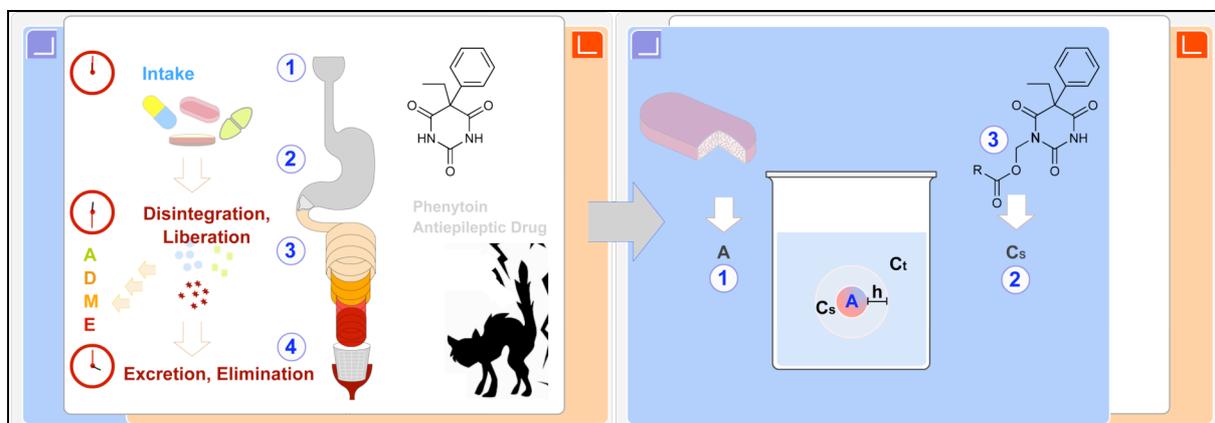
Als weitere Darstellungsweise werden einfache Mittel, wie die farbliche Kennzeichnung von verwandten Strukturen oder funktionellen Gruppen eingesetzt, um Vergleiche zu ermöglichen. Hier erfolgt eine Verstärkung durch die Kommentare der Audio-Stimme des virtuellen Dozenten.

Grundsätzlich werden alle Wirkstoffe möglichst logisch positioniert, d.h. so, dass sich Inhalt und Positionierung ergänzen (z.B. ist Fosamprenavir mit dem Zeichen für Phosphatasen am Rand des Enterozyten eingezeichnet).

Wichtig ist darüberhinaus die kommentierende Stimme des virtuellen Assistenten, um Fehlinterpretationen zu vermeiden.

So können Studierende die biologischen bzw. pharmakokinetischen Folgen von bereits minimalen Strukturmodifikationen für Beispiele aus der Literatur leicht nachvollziehen und für unbekannte Strukturen diskutieren. Dies zeigt sich z.B. an einem Prodrug-Konzept für Phenytoin, das zur Behandlung von Epilepsien eingesetzt wird. Hier ist das besondere Problem die schlechte Wasserlöslichkeit der Muttersubstanz, was den Wirkeintritt bei Gabe in Tablettenform verzögern kann.

Abbildung 22: Graphik zu Phenytoin-Prodrugs mit besserer Löslichkeit



Zwei Graphiken haben die Strukturformel mit Modifikation als Anker.

Zusammenfassend gilt, dass chemische Strukturen als inhaltlicher Fokus der Entwicklung der Bilder dienen. Die Präsentation chemischer Strukturen als sprachliche Bilder (Begriffe wie «Alkyl-Brücke») kann das Verständnis zusätzlich unterstützen.

Graphiken bieten sich primär zur Darstellung an: Zunächst erfolgt also eine Entwicklung der Bilder, und daraus ergeben sich Regeln und Massnahmen zur Gestaltung des Audio-Materials.

Diese Vorgehensweise erscheint geeigneter als umgekehrt. Eine separate Entwicklung eines Konzeptes für das Audio-Material wäre z.B. bei einem *E-Learning* für Musik-Studierende sicher sinnvoll, nicht jedoch für Lernmodule zur strukturbezogenen Pharmakokinetik. So diktieren die Inhalte die Entwicklung von Layout und Darstellungselementen.

4.6 Betrachtung von eADMET aus der Benutzerperspektive

Zur Nutzung muss zunächst eine Anmeldung mit *pharma*² Benutzername und Passwort erfolgen. Zum Starten wird in der Navigation auf E-Lecture geklickt. Nach der Auswahl erfolgt ein Hinweis auf den Bezug der Inhalte zur Vorlesung *MWM*, was Bachelor-Studierende motivieren soll, **eADMET** als «strukturierte» Hilfe zum Selbst-Studium zu nutzen.

Aufgrund der Erfahrungen der Hauptstudie ist anzunehmen, dass ein Teil der Studierenden das Lernangebot eher als belastend empfindet bzw. wegen der individuellen Lernreife prüfungsorientiert nach Informationen sucht, die leicht auswendig zu lernen sind. Vor diesem Hintergrund wird auf sog. Learning Nuggets, d.h. inhaltliche Elemente aus der Vorlesung hingewiesen. Diese Quintessenzen werden nicht in der Navigation, sondern im Audio-Text zum Modul erläutert.

Das Lernmodul wird so auf die Vorlesung abgestimmt, um die Benutzer nicht zu sehr in das Fahrwasser einer subjektiven Auswahl von «prüfungsrelevant» versus «uninteressant» abgleiten zu lassen.

Die inhaltlichen Elemente der Vorlesung werden als kurzweilige «Stories» aufgenommen und auf die Struktur des Wirkstoffes und einer pharmakokinetischen Eigenschaft bezogen, d.h. in einer aus drei Graphiken präsentiert.

Nachdem der Student über Audio Input erhalten hat, folgt eine Rekapitulation mit einer Single-Choice (SC)-Frage bestehend aus vier Aussagen, die Lerntransfer anregen sollen. Nur eine Aussage aus vieren ist korrekt, was die Beantwortung erleichtert. Diese Repetition mit Sofort-Feedback muss nicht gleich beantwortet werden. Um allen Benutzern das gleiche Wissen zu vermitteln wird jedoch über die Programmierung erfasst, welche Fragen schon beantwortet wurden, und diese werden am Ende des Moduls angezeigt und müssen vor der Druck-Version bearbeitet werden.

Die Rekapitulation (Single Choice Frage) soll den Benutzer wachhalten, motivieren und so der möglichen Monotonie der Erzählung entgegen wirken. Dies wird vom virtuellen Assistenten erwähnt. Erfahrene Lerner können durch die Möglichkeit, direkt auf die englische Erzählung zuzugreifen, zügig und ohne Hilfestellung lernen.

Die Navigation ist so gestaltet, dass der Benutzer frei auswählt. Es wird angenommen, dass die Kapitel nacheinander bearbeitet werden (impliziter Vorschlag in der Navigation die der logischen Abfolge der Prozesse im Körper entspricht).

Auf jeder Modul-Seite besteht die Möglichkeit, Fragen per ‘News-Ticker-Funktion’ zu senden, die von den Autoren beantwortet werden. Der Hinweis erfolgt, um diese Funktion, die wichtig für die Anpassung der Inhalte ist, zur Verfügung zu stellen.

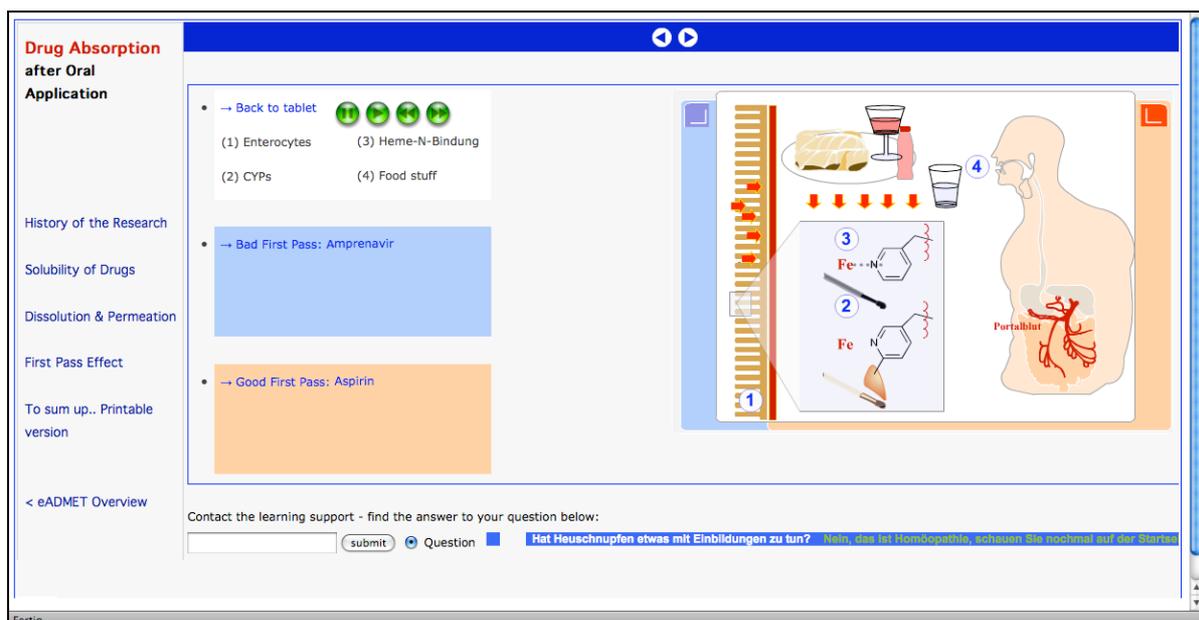
Den Benutzern werden zwei Stimmen als «virtuelle Assistenten» angeboten. Um zu verhindern, dass Studierende durch die zwei Stimmen verwirrt werden, während sie einen Inhalt erarbeiten, werden diese inhaltlich deutlich unterscheidbar gestaltet.

Für schnelles Lernen werden mehr Fachbegriffe, sowie insgesamt kürzere Texte in englischer Sprache gewählt. Das macht ein zeitlich rasches Bearbeiten für einen Durchgang möglich.

Motivierende Elemente und schrittweise Erklärungen in deutscher Sprache zeichnen die «kommentierende Variante» aus. Diese Erzählung bietet Hilfestellung und erlaubt einen ersten, einfachen Wissenserwerb über eine langsame Sprechweise. Der Audio-Button in Form einer Tablette mit Sprechblase steht optional zur Verfügung, wobei das detaillierte Wissen für Studierende über die englische Variante vermittelt wird.

Ein Fazit-Text wird erst nach Beantwortung aller Fragen zum zusätzlichen Repetieren als Druckversion angeboten.

Abbildung 23: Screenshot eADMET zur Absorption von Wirkstoffen



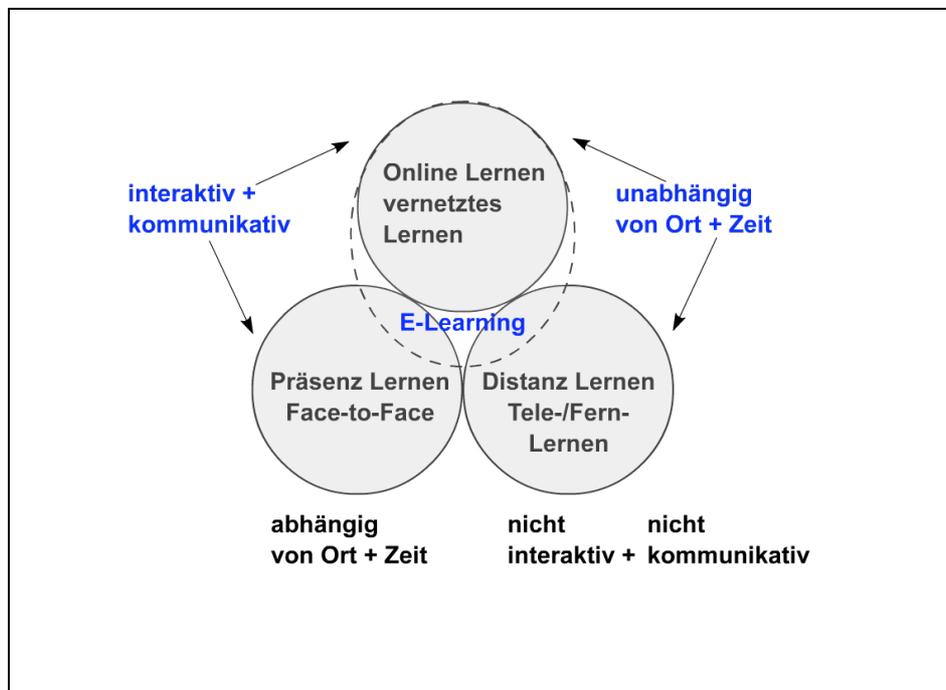
Zugriff auf Audio über grüne Buttons, Kombination der Graphiken mit den Audio-Kontrollfeldern

4.7 Fazit: eADMET als *Distance Learning* Ansatz

Ausgehend von **PharmaViDi** als Prototyp einer videobasierten *E-Lecture* stehen mit **eADMET** Lernmodule als *E-Lecture* zur Verfügung, welche *pharma*² didaktisch um Ansätze für ein *Distance Learning* erweitern.

Diese Lernform wurde schon seit Mitte des 20. Jahrhunderts als Fernunterricht, z.B. durch Versenden von Lernmaterialien per Post und heute über das Herunterladen und Selbst-Studium durch Ausdruck bzw. Datenträger praktiziert.

Abbildung 24: Schema zu Lerndomänen



Bei Lang findet sich eine anschauliche Einteilung der Möglichkeiten, Wissen zu verbreiten. Hier wird als erster Pol «Präsenz-Lernen» einem Gegenpol «Distanz-Lernen» gegenübergestellt. Das übergeordnete Element, welches beide Pole berührt, ist *E-Learning*. ‘Online’ impliziert Lernen mit dem Computer über das Internet, was in der amerikanischen Literatur häufig als *Web-Based-Training* bezeichnet wird. Online Lernen, d.h. Lernen über Internet

zur Zeit vor allem am Bildschirm eines Computers, ist offen, d.h. Lernstoff kann z.B. entdeckt, repetiert oder vertieft werden.

Trainieren beinhaltet unter Umständen schon eine didaktische Bewertung im Sinn des Auswendiglernens einfacher Sachverhalte oder Prozesse, wie der Funktion einer Kasse im Verkauf oder der Nomenklatur von Heterozyklen. Die Bezeichnung *WBT* trifft somit nur einen Teil der Intention von **eADMET**.

Vor diesem Hintergrund soll **eADMET** viel mehr die Möglichkeiten von *E-Learning* im Sinn der Lerndomänen als vernetztes Lernen am Computer ermöglichen (siehe Abbildung 24).

Es wird ein gewisses Mass an Interaktivität und Kommunikation realisiert (Audio-Erzählung, Rekapitulation, Datenbank-basierte Möglichkeit zu Studenten-Fragen zum Inhalt und deren Kommentierung durch Dozenten). Diese Chancen für ein motivierendes Selbst-Studium setzt einen Internet-Anschluss und einen Computer voraus, bietet aber ansonsten Lernen unabhängig von Ort und Zeit, also *Distance Learning*. So werden moderne Kommunikationsmittel genutzt, um das Selbst-Studium in den pharmazeutischen Wissenschaften anzuregen und die chemische Wirkstoff-Struktur zur Wissens-Strukturierung zu verwenden.

Wie bereits beschrieben zeigt das Schema klar, dass eine Kombination «Online Lernen» und Fernunterricht sinnvoll ist, da Ort- und Zeitunabhängigkeit mit einem gewissen Mass an Interaktion verbunden werden. Durch die Kombination dieser Vorteile eines Fernunterrichts als «Online Lernen» können Studierende *E-Learning* kontinuierlich während des Semesters nutzen, um so Wirkstoff-Strukturen besser interpretieren und diskutieren zu können.

So kann die kritische Haltung von Studierenden gegenüber der chemischen Struktur von Wirkstoffen im Studium durch anschauliche Beispiele für die pharmakokinetischen Zusammenhänge, die der pharmazeutischen Tätigkeit in

eADMET

der Beratung von Patienten und bei der Entwicklung von Wirkstoffen zugute kommt, positiv beeinflusst werden.

Tabelle 5: Vergleich der *Distance Learning* Konzepte

Titel	PharmaViDi	eADMET
Hilfestellung:	Übergang Uni - Offizin	Selbst-Lernen
Multimedia	Video, Audio	Audio
Grundstruktur	Dualer Aufbau: Case Study, Guided Tour	Modularer Aufbau: Vier Lernmodule (siehe Tabelle 4)
Ausgangspunkt:	Formatox	Lernmodule <i>pharma</i> ²
Inhaltliche Ausrichtung:	Wirkstoff-Beratung	Wirkstoff-Struktur
Bezug zu 'Life Science'	Indikation	Pharmakokinetik

5. Diskussion

5.1 Erkenntnisgewinn aus dieser Arbeit

Im Rahmen der Maintenance Phase (Erhaltungsphase des Swiss Virtual Campus Projektes, dass 2007 auslief) von *pharma*² wurden neben der Betreuung der Lernplattform Befragungen zu PharmModules und **PharmaViDi** durchgeführt. Über den Kontakt zu Studierenden in Vorlesungen und Seminaren, die Betreuung von Praktikanten und einer Masterarbeit, sowie die Vorbereitung von Online-Prüfungen und die Evaluation von **PharmaViDi** mit 55 Studierenden im Assistenzjahr ergab sich ein Bild der universitären Ausbildung von Pharmazeuten, das im Folgenden anhand der Entwicklung der *E-Lectures* zu Wirkstoff-Wissen im Selbst-Studium für zwei *Distance Learning* Konzepte diskutiert wird.

5.1.1 Wirkstoff-Wissen als zentrales Element der Ausbildung

Die pharmazeutischen Wissenschaften umfassen viele Fachgebiete. Für die Studierenden ergibt das einen umfangreicher Lernstoff mit hohen Anforderungen. Hier steht mit *Distance Learning* zum Wirkstoff-Wissen ein «Instrument» zur Verfügung, welches hilft, diese schwierige Lernsituation zu bewältigen. Der Stoff wird hierbei, soweit möglich, unter dem Aspekt Wirkstoff-Wissen gegliedert und durch Multimedia motivierend angeboten.

Bei der Realisierung der *E-Learning* Angebote wurden reproduzierbare und klare Inhalte, häufig Beispiele oder Regeln ausgewählt und über die zwei Themenbereiche **Indikation (PharmaViDi)** und **Struktur mit Pharmakokinetik (eADMET)** präsentiert.

Zunächst ist es für Pharmazeuten in allen Bereichen essentiell, die chemische Struktur und die Indikation von Wirkstoffen kennenzulernen. So können die unterschiedlichen Fächer in den pharmazeutischen Wissenschaften besser

koordiniert werden, und die Studierenden behalten den Überblick, was es erleichtert, Fachwissen zu pflegen, zu erweitern und zu repetieren.

Das in **eADMET** und **PharmaViDi** vermittelte Wissen geht von den physikalisch-chemischen Eigenschaften als Basis-Wissen aus. Hierzu gehören z.B. pK_A Werte, $\log P$ und $\log D$ oder PSA (Polar Surface Area, PSA, siehe Ertl [1999]). Diese Informationen sind das Handwerkszeug, um Strukturen zu betrachten und die Verknüpfung zu biologischen Effekten wie z.B. die Löslichkeit, die Lösungsgeschwindigkeit und die Permeation durch die Enterozyten-Membran beschreiben zu können.

Anhand der Beispiele und Geschichten zu den Wirkstoffen in **eADMET** und der Guided Tour von **PharmaViDi** können die Studierenden so die Pharmakokinetik von Wirkstoffen diskutieren und bis hin zur Patientenebene extrapolieren. Dieses komplettierte Wirkstoff-Wissen auf den Ebenen Grundinformationen zu physikochemischen Eigenschaften, Verknüpfung mit biologischen Effekten und Pharmakokinetik und die Diskussion darüber, ist für Pharmazeuten in vielen beruflichen Situationen gewinnbringend. Es können Prognosen zu neuen Wirkstoffen abgegeben werden, der Pharmazeut kann z.B. Kardiotoxizität, hier die Arrhythmiegefahr anhand eines Strukturlementes (anhand eines protoniertes Amin mit Propylgruppe zu einem Phenylrest) vermuten und sich in der Fachliteratur über einzelne Wirkstoffe informieren. Weitere Beispiel sind die Rule of Five (Lipinski, 1997), die Überlegungen zur Wirksamkeit für bestimmte Formulierungen oder z.B. zu ZNS Nebenwirkungen erlauben. So wird eine Verknüpfung zu den anderen Fächern der pharmazeutischen Wissenschaften möglich.

5.1.2 Bedeutung der chemischen Struktur von Wirkstoffen

Pharmazeuten und Pharmaziestudierende beklagen häufig die «Chemielastigkeit» ihrer Ausbildung. Die zentrale Bedeutung des Wirkstoffs in den pharmazeutischen Wissenschaften zeigt sich jedoch schon in der

Bezeichnung Pharmazie, was sich aus dem griechischen «Pharmakon» ableitet. Chemie wird als Grundlagenfach im ersten Studienjahr gelehrt und anschliessend in Richtung organische Chemie und je nach Studienort in Richtung Drug Development und Drug Design vertieft.

Das besondere Potential der Wirkstoffstruktur besteht darin, dass klar darstellbare visuelle Informationen mit biologischen Eigenschaften von Wirkstoffen verknüpft werden können. Hierzu ist ein chemisch bzw. naturwissenschaftliches Grundwissen und -verständnis notwendig, das in den **eADMET**- Modulen nochmals direkt am Wirkstoff-Beispiel dargestellt wird.

Studierende können so ihr Wissen zur biologischen Wirkung anhand der chemischen Struktur gliedern und sich die Zusammenhänge über typische Beispiele (Aspirin als acetylierendes Prodrug mit Wirksamkeit im Portalkreislauf zur Blutverdünnung) verdeutlichen.

Dies ermöglicht es, Lücken der wissenschaftlichen Erkenntnisse, die für den Lernenden schwierig zu akzeptieren sind, zu überbrücken, weil z.B. anhand von Substrukturen eines unbekanntes Wirkstoffes Aussagen zum physikochemischen Verhalten und der Pharmakokinetik getroffen werden können. Dabei wird der bezüglich der Wirksamkeit und Anwendung von Arzneistoffen primär relevante Bereich der Pharmakokinetik bedient, und so kann auch bei unzureichendem Faktenwissen (was angesichts der Fülle an Wirkstoffen leicht möglich ist) mindestens korrekt diskutiert werden.

So werden Grundlagen zum Verständnis gelegt, die Studierende gut memorieren können, um sich in der Fülle der Informationen zu Wirkstoffen selbst orientieren zu können. Studierende und Studienabgänger sind dadurch in der Lage mit Fachpersonen der Gesundheitswissenschaften und Medizin selbstbewusst und patientenbezogen zu kommunizieren. Sie füllen hier die Rolle als Pharmazeut mit universitärer Ausbildung aus.

Der Ansatz, die chemische Struktur in *E-Learning* Modulen zu thematisieren und mittels Audiomaterial auszugestalten, ist ein neues Lernangebot für Pharmaziestudierende und bietet Hilfe, wenn der Umgang mit der chemischen Struktur schwer fällt und noch kein Zugang zur Interpretation gefunden wurde.

5.1.3 Perspektive der Studierenden zum Lernen am Computer

Ein ähnliches Bild wie bei «Strukturchemie» bzw. «Chemielastigkeit» zeigt sich bezüglich des Lernverhaltens am Computer: Der Computer wird ähnlich wie die chemische Struktur sehr kritisch betrachtet. So zeigt sich z.B. in einem Jahrgang von Studierenden im Assistenzjahr, dass 49% zum Zeitpunkt der Befragung kein *E-Learning* nutzen, obwohl dies offensichtlich Vorteile für die knappe Zeit im Zuge der anstrengenden praktischen Ausbildung bietet.

Studierende stehen dem Thema Lernen und *E-Learning* dennoch auch aufgeschlossen und interessiert gegenüber, verneinen aber überwiegend den Ersatz von Dozenten durch Lernen am Computer.

Somit ist festzuhalten, dass in den pharmazeutischen Wissenschaften weniger über den Einsatz von Computer-Lernen versus Vorlesung und Seminar, sondern viel mehr die optimale Nutzung in Bezug auf Verknüpfung der Fächer und Zeitgewinn für die Studierenden mit möglichst einfachen Werkzeugen (z.B. Software zum Erstellen von Bildern, Audio, Video) diskutiert werden sollte. So kann die konzeptionelle Arbeit in der Entwicklung im Vordergrund stehen.

Generell benötigen die Studierenden eine gut durchdachte Einführung zum *E-Learning* im Selbst-Studium (siehe z.B. die Untersuchungen von Zhang, 2006). Es empfiehlt sich, die Lernziele mitzuteilen und eine angemessene Lernatmosphäre anzuregen, d.h. Motivation ohne zu starken Leistungsdruck zu erzeugen.

Auch bei einer Optimierung der Rahmenbedingungen ist festzuhalten, dass Lernen ein Prozess ist, der ein «Selbsttun» voraussetzt, d.h. grundsätzlich

anstrengend ist und vom Individuum selbst geleistet werden muss. Ohne Arbeit kein Erfolg. Die bereits erwähnten motivierenden Faktoren von *E-Learning* (z.B. Lernen anhand von Patienten-Video) sind hier hilfreich.

5.2 Einsatz von *E-Learning* zum Selbst-Studium

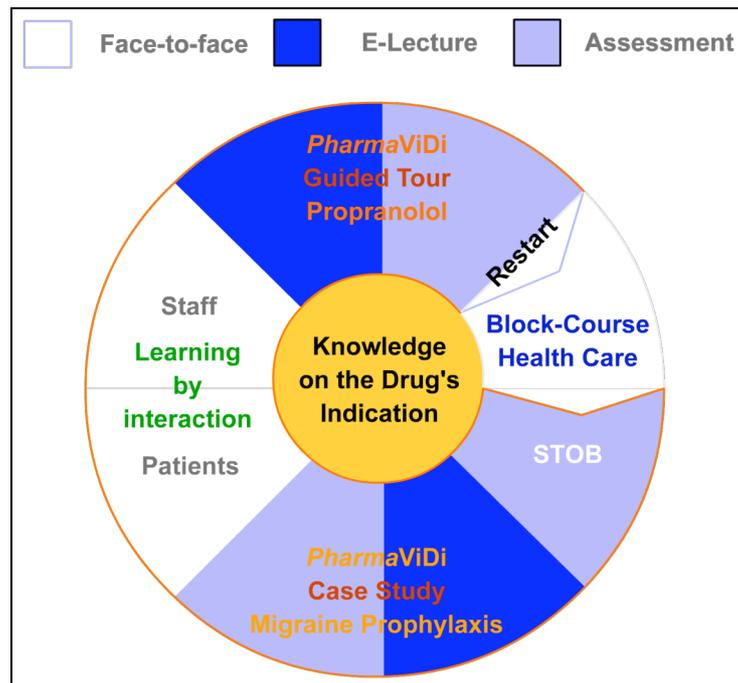
Die hier besprochenen Lernformate **PharmaViDi** und **eADMET** entstanden aus der Lernplattform *pharma*². Dies bedeutet, dass Studierende zur Nutzung einen Computer mit Internetverbindung benötigen. Im Zuge der Arbeit wurde als Ansatz für ein *Distance Learning* **PharmaViDi** als berufsnaher *E-Lecture* entwickelt und zum Selbst-Studium das «uninaher» Format **eADMET**.

5.2.1 *Distance Learning* zum pharmazeutischen Selbst-Studium

Distance Learning ist ein ursprünglich unabhängig von Computerlernen geprägter Begriff für Fernunterricht. Heute versteht man unter *Distance Learning* meist ein Fernstudium oder eine zusätzliche Ausbildung, die sich über einen längeren Zeitraum erstreckt (Monate bis Jahre, je nach Lerntempo bzw. Bearbeitungsintervall der Lektionen). Wichtige Grundlagen wurden u.a. von Keegan 1990 in Australien gelegt.

Die entwickelten Lernangebote sollen einen neuen Weg von *Distance Learning* als Lernform ausserhalb der Universität für die eigene pharmazeutische Ausbildung aufzeigen. Das Format **eADMET** dient Studierenden im Bachelor-Studium als Begleitung und Hilfestellung zur Strukturierung des Semesterlernens und **PharmaViDi** übernimmt eine Brückenfunktion zwischen der pharmazeutischen Beratung (Case Study, Patientenbeispiel) und dem Wirkstoff-Wissen (Guided Tour).

Abbildung 25: Konzept für indikationsbezogenes Lernen



Im Mittelpunkt steht die Indikation des thematisierten Wirkstoffes, die in drei Komponenten (weiss: Face-to-Face, blau: Input durch E-Lecture, cyan: Assessment durch E-Learning) vermittelt wird.

Hier wird also eine Anregung zum Selbst-Studium angeboten. Bei Studierenden ist in diesem Zusammenhang ein Lernverhalten am Computer zu beobachten, das stark auf die möglichst effektive Wissensaneignung abzielt. Die Evaluation zeigt zwar ein beachtliches Interesse an der Thematik *E-Learning*, ein exploratives Lernverhalten scheint jedoch eher die Ausnahme als die Regel zu sein. So bleibt das Lernen am Computer häufig ein einseitiges Aneignen von Fakten, weil die Studierenden das Medium noch nicht ausreichend akzeptieren. Vor diesem Hintergrund sind die Ergebnisse und der Vergleich von Wissenstests nach Vorlesung versus *E-Learning* nur begrenzt aussagefähig, weil Lernprozesse facettenreich sind und Lernerfolg schwer messbar ist (mündliche Prüfung mit einem Dozenten, Beratungskommunikation in der Patienten-Simulation, schriftliche Tests im Hörsaal, Selbst-Test am Computer

als Mittel um die Leistung des einzelnen Studierenden abschliessend zu beurteilen).

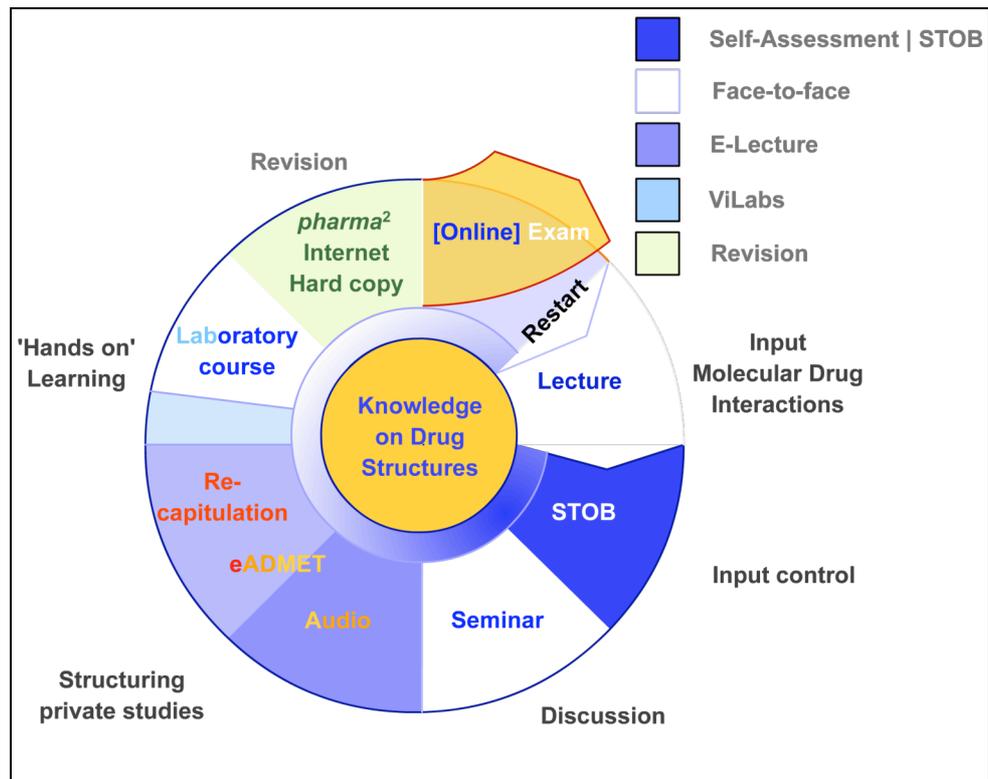
So soll diese Arbeit auch dazu dienen, Studierende näher an den Computer als Lernmittel, das gerade in den pharmazeutischen Wissenschaften die notwendige Verknüpfung auf einfache Weise liefern kann, heranzuführen.

Um das Selbst-Studium zu optimieren, d.h. zur Anregung der Studierenden, auch explorativ und interessiert zu lernen, wurde als einfach zugänglicher und neuer Ansatz die Thematik «chemische Strukturformel» ausgewählt und mit einem Sprecher (Audio) kombiniert. So können gleichzeitig die Distanz zu Chemie vermindert und das Selbst-Lernen im Studiengang Pharmazeutische Wissenschaften verbessert werden.

Als Begrenzung und Rahmen wurde in dieser Arbeit die **strukturbezogene** Pharmakokinetik gewählt. Sie wird zum einen in der Guided Tour von **PharmaViDi** behandelt und dort mit den biologischen Effekten und der Geschichte der Wirkstoffentwicklung verknüpft.

Während so der Bogenschlag zur Indikation erfolgt, konzentriert sich **eADMET** auf das Hauptstudium, d.h. die Grundlagen des *ADMET* Modells (siehe Kapitel 4). So wird die Semester-Vorlesung *MWM* mit den Seminaren und STOBs ergänzt.

Abbildung 26: Konzept für Wirkstoff-Struktur bezogenes Lernen



Im Mittelpunkt steht die strukturbezogene Pharmakokinetik, die in fünf Komponenten (weiss: Face-to-Face, grün: Non-Screen-Lernen, blau: Input durch E-Lecture, azurblau und cyan: Assessment und Selbst-Test durch E-Learning) vermittelt wird.

Durch die Komplettierung des Lernangebotes mit den *ViLabs* und dem Labor-Praktikum können die Studierenden sich umfassendes Wissen für die Examina zum Ende des Bachelor-Studiums aneignen. Die verschiedenen Lernformen ermöglichen ein Überlernen (Wiederholen über verschiedene Wahrnehmungskanäle oder Lernsituationen), d.h. der Lernstoff wird automatisiert und dauerhaft im Gedächtnis verankert. Damit können Studierende auch schon Grundlagen für ihre berufliche Spezialisierung im Master-Studium legen.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die beiden Konzepte im Bachelor-Studium (**eADMET**) und zum Ende der Ausbildung der Pharmazeuten im Masterstudium Pharmazie (**PharmaViDi**) sinnvoll sind: Das Wissen zur chemischen Struktur ist zusammen mit der Indikation relevant für die

Beurteilung von Wirkstoffen, wie sich am Beispiel des COX-Hemmers (Inhibition der Cyclooxygenase als ubiquitäres Enzym, das die Synthese von Prostanoiden katalysiert) Diclofenac illustrieren lässt. Voltaren als Fertigarzneimittel mit Diclofenac hat für die Indikation Akutbehandlung der Migräne eine ganz andere *Posologie* als im Fall einer Indikation zur Behandlung der Schmerzen einer Osteoarthritis (Kombination mit Magenschutz, unterschiedliche Salzformen, Resinat gegenüber Kalium-Salz).

Offensichtlich spielt die Notwendigkeit der Dauer, der Applikationsfrequenz und der Vulnerabilität des Patienten für Nebenwirkungen, d.h. die Bedürfnisse der Indikation eine Rolle, um den Wirkstoff abschliessend pharmazeutisch zu beurteilen. So ist in der Indikation Gelenkerkrankungen mit Schmerzen der Magenschutz bei regelmässiger Diclofenaceinnahme besonders relevant, wohingegen bei der sporadischen Anwendung zur Behandlung des akuten Migräneanfalls eine schnell einsetzende Salzform mit entsprechender Bemühung seitens der Galenik im Vordergrund steht.

Die Beispiele Diclofenac und Aspirin zeigen, dass die Indikation, für die ein Wirkstoff eingesetzt werden soll, das pharmazeutische Wirkstoff-Wissen komplettiert. Zu Grunde liegt die Pharmakokinetik, die sich aus den Wirkstoff-Strukturen ableiten lässt und die Pharmakodynamik (z.B. die Organ-Toxizität von hochdosiertem Aspirin gegenüber der niedrigen Dosierung zur Thrombose-Prophylaxe) beeinflusst.

5.2.2 *E-Lectures*: Video versus Audio

Der Begriff *E-Lecture* wird derzeit als am Computer meist über Internet verfügbare Vorlesung verstanden. In der Literatur (Zhang, 2006) werden *E-Lectures* beschrieben, bei denen der Benutzer über Schaltknöpfe die «Video-Vorlesung» kontrollieren kann.

So impliziert eine herkömmliche *E-Lecture* als elektronische Vorlesung ein Dozenten-Video, das als Instructional Video bezeichnet wird. Hier werden Lerninstruktionen gegeben, wobei das Video z.B. mit Powerpoint Folien kombiniert sein kann. Damit soll die sog. *Face-to-Face* Komponente des Präsenzlernens im Hörsaal, also der Blickkontakt zwischen Dozent und Lernendem, nachgebildet werden.

Diese nonverbale Kommunikation ermöglicht in der Präsenz-Veranstaltung die unmittelbare Verbindung zwischen Dozenten und Lernendem, wobei erstere das Tempo an die Rückmeldung der Lernenden anpassen und über Gestik und Mimik die Aufmerksamkeit im Plenum und die Aufnahme der Inhalte (Pausen, Stimmlage, Bewertungen, Hinweise) verbessern können.

Aus Gesprächen und Diskussionen ergibt sich für diese Arbeit, dass unbenommen der Bedeutung der *Face-to-Face* Komponente in der realen Lehre eine solche Lerninteraktion beim computerbasierten Lernen künstlich wirkt und die Vorteile des *E-Learning*, d.h. die Wiederholbarkeit und das Einstellen der Lernbedingungen (Zeit und Raum), also insgesamt die Asynchronität dieser Lernform besser als Audiomaterial, d.h. in Form einer Erzählung durch die Stimme eines virtuellen Assistenten, ausgenutzt werden kann.

Verloren geht hierbei der optische Eindruck mit Gestik und Mimik des Dozenten, der aber sowieso in der Präsenzlehre, d.h. z.B. beim Frontalunterricht oder im Seminar, erhalten bleibt (Eingliederung in das *Blended Learning* Konzept *pharma*²).

Die Perzeption der Audio-Stimme durch den Benutzer ist aufgrund des fehlenden visuellen Eindrucks besonders intensiv, deshalb haben Stimmlage und Lautstärke sowie Akzent der Stimme eine grosse Bedeutung. Dies wird für die Audio-Gestaltung von **eADMET** Modulen berücksichtigt und versucht, die Augen des Lernenden zu führen. Über Schaltknöpfe wird eine Haupt-Erzählung in englisch angeboten, die durch ein Symbol (Tablette mit Gesicht) mit Audio-

Funktion ergänzt wird. Das hier hinterlegte Audio gibt am Anfang einer Lerneinheit hilfreiche Hinweise auf deutsch. So wird die Erzählung kürzer und ein erfahrener Lerner kann sich rasch die Inhalte klar machen, wohingegen Lernende mit wenig Erfahrung Hilfestellung erhalten.

Die Erzählung besteht aus Hinweisen zur «Navigation», zu den Lernzielen und soll zur Verknüpfung als Lern- und Benutzerhilfe dienen.

Die Grundfunktion des Audios ist die Ergänzung der visuellen Informationen der drei Graphiken in eADMET als Ersatz für Text-Passagen.

So wird beispielsweise anhand der in der Graphik dargestellten Struktur von Fosamprenavir die Hydrolyse des Phosphorsäure-Ester über Phosphatasen an der Bürstensaum-Membran der Enterozyten beschrieben (siehe Abbildung 20). Die Phosphatasen setzen Amprenavir im Moment der Absorption an der Enterozyten-Membran frei (z.B. Hu, 2004). Die Stimme des virtuellen Dozenten verknüpft hierbei die beiden Informationen «Lage und Funktion von Bürstensaum-Enzymen» mit der Information «Phosphorsäure-Prodrug-Struktur».

Es wird darauf abgezielt, dass der Studierende über die hörbare Erzählung den Phosphorsäure-Prodrug mit der Eigenschaft «besser wasserlöslich» und den biologischen Gegebenheiten des Bürstensaumes assoziieren kann. So ist es dem Lernenden anhand des anschaulichen Beispiels (anstatt acht Amprenavir Einzeldosen (Tabletten) sind nur noch zwei Tabletten pro Einnahme notwendig) möglich, molekulares Wissen auf Patientenebene erklärbar zu machen, weil der Sprecher die Tatsachen in einfachen Worten beschreibt. Anhand solcher einfach erzählten Beispiele soll der Studierende angeleitet werden, Zusammenhänge zu erkennen und sein Wissen zu konsolidieren.

Dazu ist anzumerken, dass solche über einen Sprecher vermittelten Beispiele auch überlasten können und unbedingt durch eine schrittweise Führung im Rahmen von *Face-to-Face* zu ergänzen sind.

Das Audiomaterial wurde mit Flash MX 2004 in die Graphiken integriert. Hierbei stellte sich die Frage, ob weitere Audio-Effekte wie Geräusche oder kurze sich wiederholende Melodien eingefügt werden sollten. Auf diese Art der «Computerspiele» wurde jedoch verzichtet, weil nicht auszuschliessen ist, dass dies zu einer Ablenkung des Lernenden führt, da bereits die Stimme des virtuellen Dozenten präsent ist (siehe Multimedia-Prinzipien von Meyer, hier Überlastung des auditiven Kanals).

Hingegen wurde die Möglichkeit ausgenutzt, über den Mauszeiger eine kurze Information (Bezeichnung einer Subgruppe, funktionellen Gruppe oder des Gerüsts der chemischen Struktur) beim Darüberfahren zu präsentieren. So kann für Studierende, denen die chemische Nomenklatur nicht präsent ist, der Zugang zum Verständnis der Lerninhalte während die Erzählung läuft ermöglicht werden. Hierzu gibt es Hinweise über die Mausfunktion.

Im Audio ist ähnlich wie im Video sehr wichtig, dass für den Studierenden eine gewisse Adaptivität gegeben ist, um die Motivation zu erhalten und dem Ermüden beim Selbst-Studium entgegenzuwirken. Dies wird über eine lockere amerikanische Präsentation der Hauptinhalte umgesetzt, wobei ausserdem hilfreiche Kommentare in deutscher Sprache angeboten, aber nicht unbedingt verwendet werden müssen (siehe oben). So ermöglicht man hier eine Anpassung an den Lerntyp, was bei Videosequenzen schwieriger ist, weil der Aufwand für unterschiedliche Varianten grundsätzlich höher ist (Instruktion Schauspieler bzw. Dozent, Anpassen der Szene).

5.3 Ausblick

Heute sind Pharmazeuten primär in der Offizin für die Distribution von Arzneimitteln an Patienten, bei der Aufklärung und Information zur Arzneimittel- bzw. Wirkstoff-Therapie, sowie in analytischen Positionen oder im Krankenhaus mit spezifischem Anforderungsprofil tätig.

Diese Funktionen erfordern eine qualifizierte Ausbildung an der Universität. Die Vermittlung von Wirkstoff-Wissen in der Präsenzlehre wird durch *E-Learning* im Selbst-Studium ergänzt, vertieft und verstärkt.

Wissen zum Wirkstoff im menschlichen Körper, d.h. einerseits biologische Effekte und zugrundeliegende Regelkreise sowie Zielstrukturen im Zusammenhang mit patientenbezogenen Faktoren (Indikation) und andererseits die strukturbezogene Pharmakokinetik (ADMET Modell), dienen als Grundlage für patienten- und therapiebezogene Entscheidungen im Krankenhaus, der Offizin oder forschenden Unternehmen.

In einer politischen Dimension wird über die in dieser Arbeit beschriebenen Lernangebote eine potentielle Rolle des Pharmazeuten als Bindeglied zwischen Arzt und Patient durch die Beratung zu Wirkstoffen mit dem Fokus Pharmakokinetik betont. So kann der Pharmazeut der Gesundheit der Bevölkerung über die Therapie mit Wirkstoffen dienen, d.h. seinem Anspruch als Heilberuf gerecht werden.

Über die Thematisierung von Inhalten aus Drug Discovery und Drug Development kann so das letzte Glied in der Kette, also die Abgabe eines Medikamentes vom Pharmazeuten an den Patienten, optimiert und damit eine sichere Wirkstofftherapie ermöglicht werden.

E-Learning bietet zusätzlich über Chat- und Forenfunktionen das Potential, einen fruchtbringenden Austausch zwischen Fachpersonen aus Life Science, d.h. patientenbezogener Forschung, herzustellen und so die klinische Anwendung mit der Entwicklung von neuen Wirkstoffen zu verbinden.

Die *E-Lectures* wollen über eine erfolgreiche Wirkstoff-Therapie hinaus die Faszination eines patientenbezogenen Forschens und Verstehens mitteilen. So sollen **pharmaViDi** und **eADMET** wissenschaftliche Kommunikation zwischen Forschung und klinischer Anwendung erleichtern.

6. Materialien und Methoden

6.1 Hardware

Computer	Apple MacBook 12'', Apple Mac
CPU	2,4 GHz
RAM	2 GB
Speicherkapazität	1 GB
Betriebssystem	Mac OS X 10.4.1, Mac OS X, 10.4.11

6.2 Software

Flash*	Bearbeiten von Audio, Video, Graphiken
Fireworks*	Export der Bilder
BioChemDraw	Zeichnen der Strukturformeln
Photoshop	Entwicklung Graphiken Dissertation
Dreamweaver*	Entwicklung des Codes (php, html)
*	Alle Softwares in der Version MX 2004
Flexiform 2.0	Durchführung der Studentenevaluationen

6.3 Evaluation PharmaViDi

Die Hauptuntersuchung von **PharmaViDi** erfolgte vergleichend mit dem Block-Kurs «Migräne und Kopfschmerzen» von Dr. C. Andrée, der am 20.01.2011 in Basel stattfand. Das *E-Learning* war eine Woche später über die den Studierenden geläufige Webapplikation *pharma*² online zu bearbeiten, und zwar an drei aufeinanderfolgenden Tagen, dem 03.02.2011, 04.02.2011, 05.02.2011.

Wiederum eine Woche später wurde der unten stehende Fragebogen den Studierenden elektronisch über die Webapplikation Flexiform, Version 2.0, entwickelt von Dr. G. Franz, den Studierenden zugesendet.

Bewertung Pharma ViDi Migräne-Prophylaxe

Willkommen !

Sollten Sie auf Fehler stossen, vergewissern Sie sich, dass Javascript in Ihrem Browser aktiviert ist.

Besten Dank und viel Spass

Informationen zum Ausfüllen der Fragen

Beantworten Sie die Fragen bitte in Bezug auf die Lerneffizienz. Wir sind an offener Kritik interessiert, die jedoch begründet sein sollte. Bitte beachten Sie, dass Sie durch die Angabe Ihres Namens eine viel bessere Auswertung des Projektes **PharmaViDi** ermöglichen. Ihre Angaben werden selbstverständlich vertraulich behandelt. Ihre Meinung dient der Verbesserung des Lernangebotes für Sie und Ihre Kollegen. Vielen Dank für Ihre Teilnahme!

(Frage 1) Wie viel Zeit haben Sie in die Case Study und in die Guided Tour investiert?

- 10 bis 20 Minuten
- 20 bis 30 Minuten
- 30 bis 40 Minuten
- 40 bis 50 Minuten
- mehr als 50 Minuten
- Ich habe den **PharmaViDi** mehrfach bearbeitet: Zeitangabe im Durchschnitt:

(Frage 2) Welche inhaltlichen Unklarheiten sind Ihnen aufgefallen?

(Frage 3) Wo gab es Widersprüche oder kam Ihnen etwas nicht korrekt vor?

(Frage 4) Hat Ihnen das Lernen am Computer mit **PharmaViDi** Spass gemacht?

(Frage 5) Falls ja, was speziell Falls nein, warum weniger?

(Frage 6) Was hat Ihnen an **PharmaViDi** besonders gut gefallen?

(Frage 7) Was hat Sie besonders gestört?

(Frage 8a) Welche *E-Learning* Angebote nutzen Sie? (Frage 8b) Was halten Sie von *E-Learning* im Studium und (Frage 8c) in der Offizinpharmazie?

(Frage 9) Beurteilen Sie bitte die Guided tour: Was hat Ihnen gut gefallen, was hat Sie gestört?

(Frage 10) Können Sie sich vorstellen, einen Teil Ihres Studiums am Computer (*Distance Learning*) zu absolvieren (ja/ nein)?

(Frage 11) Was halten Sie in diesem Zusammenhang von den Dozenten-Videos?

(Frage 12) Benoten Sie **PharmaViDi** auf einer Skala von 0-10 (0 ungenügend, 5 ist befriedigend 10 sehr gut, auch halbe Noten möglich - Kriterium: Navigation und Benutzerfreundlichkeit

(Frage 13) Benoten Sie **PharmaViDi** auf einer Skala von 0-10 (0 ungenügend, 5 ist befriedigend 10 sehr gut, auch halbe Noten möglich - Kriterium: Patienten-Video a) Darstellung (Symptome, Typ) b) technische Qualität (d.h. bitte zwei Noten geben und eindeutig kennzeichnen, z.B. a) [Note], b) [Note]

(Frage 14) Benoten Sie **PharmaViDi** auf einer Skala von 0-10 (0 ungenügend, 5 ist befriedigend 10 sehr gut, auch halbe Noten möglich) Kriterium: Länge

Vielen Dank!

Sie erhalten nach dem Versenden der Evaluation am Montag die Ergebnisse zu den beiden STOBs Ernährung und Migräne-Prophylaxe. Weitere Kommentare oder Anmerkungen sind sehr willkommen und können gerne an matthias.vogelsgesang@unibas.ch gerichtet werden.

Welche zwei Themen interessieren Sie am meisten?

- Pharmakokinetik der Wirkstoffe
- Pathophysiologie
- Formulierung
- Drug development, Drug discovery
- Produkt-Schulungen

Geben Sie hier bitte Vorname/ Nachname an. Vielen Dank!

6.3.1 Wissenstest STOB 'Migräneprophylaxe' nach PharmaViDi

Nach Voruntersuchungen in der Vorlesung *MWM* wurden direkt nach der Vorlesung «Kopfschmerzen und Migräne» zum Block-Kurs Health Care die erste STOB auf Papier und nach dem Bearbeiten von **PharmaViDi** die zweite STOB auf *pharma*² von jeweils 55 Studierenden abgeben.

pharmasquare: STOB Migraeneprophylaxe (Test nach pharmaViDi)

Übersicht STOB Migraeneprophylaxe.

STOB zum **PharmaViDi** Migräne-Prophylaxe. Die STOB ist von DO, 03.02.2011 bis Samstag, 05.02.2011 14.00h aufgeschaltet. Bitte möglichst umgehend **nach** dem **PharmaViDi** bearbeiten.

Autor/in: ca, mv

Fragen

Frage 1: Welche Aussage(n) ist (sind) korrekt?

Frage typ: Multiple Choice

Auswahl der Antworten:

1. Topiramat führt zu Problemen mit der Kognition (Denken, Sprechen).
2. Flunarizin wirkt kaum sedierend und ist sehr spezifisch im ZNS wirksam.
3. Eine physikalische Therapie kann Teil einer Migräne-Prophylaxe sein.
4. Bei der Empfehlung ist es sehr sinnvoll, Komorbiditäten zu berücksichtigen.

Richtige Antworten:

1. Topiramat führt zu Problemen mit der Kognition (Denken, Sprechen).
2. Eine physikalische Therapie kann Teil einer Migräne-Prophylaxe sein.

3. Bei der Empfehlung ist es sehr sinnvoll, Komorbiditäten zu berücksichtigen.

Frage 2: Welche Aussage(n) ist (sind) korrekt?

Frage typ: Multiple Choice

Auswahl der Antworten:

- 1 Propranolol ist der erste Betablocker der klinisch verwendet wird.
- 2 Für die Anwendung von Propranolol ist die Herzfrequenz relevant.
- 3 Die Lipophilie korreliert mit der Wirksamkeit in der Migräne-Prophylaxe.
- 4 Propranolol zeigt ein häufig beschriebenes Toxikophor.
- 5 Propranolol gilt als UAW armer Wirkstoff mit einer sehr engen therapeutischen Breite.
- 6 Bei Propranolol ist die korrekte Dosiseinstellung sehr wichtig (Plasmaspiegel variieren stark).

Richtige Antworten:

1. Für die Anwendung von Propranolol ist die Herzfrequenz relevant.
2. Bei Propranolol ist die korrekte Dosiseinstellung sehr wichtig (Plasmaspiegel variieren stark).

Frage 3: Welche Aussage(n) ist (sind) korrekt?

Frage typ: Multiple Choice

Auswahl der Antworten:

1. Citalopram und Ibuprofen geben eine pharmakodynamische Interaktion.
2. Bei Propranolol sind Therapie-Interferenzen an den Nieren zu erwarten.

3. Propranolol sollte nicht mit gefäßverengenden Substanzen gegeben werden.
4. Propranolol muss bei Langzeit-Rauchern besonders niedrig dosiert werden.

Richtige Antworten:

1. Citalopram und Ibuprofen geben eine pharmakodynamische Interaktion.
2. Propranolol sollte nicht mit gefäßverengenden Substanzen gegeben werden.

Frage 4: Welche Aussage(n) ist (sind) korrekt?

Fragetyp: Multiple Choice

Auswahl der Antworten:

1. Die Fragen nach Übelkeit, Lichtempfindlichkeit, Behinderung im Alltag, zeigen eine Selbst-Diagnose mit hoher Wahrscheinlichkeit.
2. Die meisten Migräne-Patienten benötigen eine Prophylaxe mit Medikamenten.
3. Depression und Angst treten bei Migräne-Patienten gehäuft auf.
4. Kopfschmerzkalender sind sinnvoll, um die Ursache der Migräne herauszufinden.

Richtige Antworten:

1. Die Fragen nach Übelkeit, Lichtempfindlichkeit, Behinderung im Alltag, zeigen eine Selbst-Diagnose mit hoher Wahrscheinlichkeit.
2. Depression und Angst treten bei Migräne-Patienten gehäuft auf.

Frage 5: Welche Aussage(n) ist (sind) korrekt?

Fragetyp: Multiple Choice

Auswahl der Antworten:

1. Die Acetylgruppe in Practolol ist ein Toxikophor.
2. Durch einen bioisosteren Switch kann die Struktur eines Betablockers A zum metabolisch unproblematischen Betablocker B optimiert werden.
3. Propranolol zeigt eine relativ kurze Plasmahalbwertszeit.
4. Die Einnahme mit einer Mahlzeit führt eher zu einer erhöhten BV von Atenolol.

Richtige Antworten:

1. Durch einen bioisosteren Switch kann die Struktur eines Betablockers A zum metabolisch unproblematischen Betablocker B optimiert werden.
2. Propranolol zeigt eine relativ kurze Plasmahalbwertszeit.

Frage 6: Welche Aussage(n) ist (sind) korrekt?

Fragetyp: Multiple Choice

Auswahl der Antworten:

1. Schon in den 1970er Jahren war klar, dass besonders relevante UAW von Propranolol auf der Blockade peripherer Betarezeptoren beruhen.
2. Weakness bzw. Schwäche von Propranolol: Verschleierung einer Hypoglykämie beim Diabetiker.
3. Um pharmakodynamische Interaktionen bei Polytherapie mit Propranolol abzuschätzen sind Daten zu Beta-Rezeptor-Affinität vollkommen ausreichend.
4. CYP2D6 Interaktionen sind wichtig für manche Betablocker.
5. Interaktionen mit Cimetidin sind eher relevant für Metoprolol als für Propranolol.

Richtige Antworten:

1. Schon in den 1970er Jahren war klar, dass besonders relevante UAW von Propranolol auf der Blockade peripherer Betarezeptoren beruhen.
2. CYP2D6 Interaktionen sind wichtig für manche Betablocker.
3. Interaktionen mit Cimetidin sind eher relevant für Metoprolol als für Propranolol.

Frage 7: Welche Aussage(n) ist (sind) korrekt?

Frage typ: Multiple Choice

Auswahl der Antworten:

1. Propranolol zeigt eine untypische Struktur für einen GPCR-Blocker.
2. Neue Indikationen umfassen Behandlung des Hämangioms und der posttraumatischen Stressreaktion.
3. Atenolol zeigt im Vergleich zu Propranolol eine geringere Membranpermeabilität (Einführung hydrophiler Substituenten mit H-Brücken Donatoren/ Akzeptoren).
4. Paracetamol und Practolol zeigen ein gemeinsames Strukturmotiv.

Richtige Antworten:

1. Neue Indikationen umfassen Behandlung des Hämangioms und der posttraumatischen Stressreaktion.
2. Atenolol zeigt im Vergleich zu Propranolol eine geringere Membranpermeabilität (Einführung hydrophiler Substituenten mit H-Brücken Donatoren/ Akzeptoren).
3. Paracetamol und Practolol zeigen ein gemeinsames Strukturmotiv.

Frage 8: Welche Aussage(n) ist (sind) korrekt?

*Frage*typ: Multiple Choice

Auswahl der Antworten:

- 1 Die Assoziation mit Depression ist für Flunarizin besonders stark.
- 2 Propranolol ist nicht für alle Migräneformen geeignet.
- 3 Bei Propranolol ist die Information zu UAW besonders wichtig.
- 4 Beim Case study Patienten besteht vor der pharmazeutischen Beratung kein Risiko für eine Chronifizierung des Kopfschmerzes.

Richtige Antworten:

1. Die Assoziation mit Depression ist für Flunarizin besonders stark.
2. Propranolol ist nicht für alle Migräneformen geeignet.
3. Bei Propranolol ist die Information zu UAW besonders wichtig.

6.3.2 Wissenstest STOB ‘Kopfschmerzen und Migräne’ nach Block-Kurs

Direkt nach der Vorlesung im Block-Kurs füllten die Studierenden im Hörsaal die folgenden Fragen aus.

Insgesamt wurden 8 MC Fragen auf Papier gestellt. Frage 5 entspricht Frage 4 (6.3.1), Frage 6 entspricht Frage 3 (6.3.1), Frage 7 entspricht Frage 2 (6.3.1), Frage 8 entspricht Frage 1 (6.3.1).

Im Folgenden sind die „fachspezifischen Fragen“ genannt, welche dem Vergleich *Face-to-Face* versus Computer Lernen (siehe Kapitel 2, Abbildung 10) entsprechen.

Frage 1:

Welche Aussage(n) zu Kopfschmerzen ist (sind) korrekt?

- 1 Red flags helfen einen sekundären Kopfschmerz festzustellen.
- 2 Bei Kopfschmerzen werden Trigger von auslösenden Faktoren unterschieden.
- 3 Bei Spannungstp-Kopfschmerzen gibt es keine prophylaktisch einsetzbaren Wirkstoffe.
- 4 Die Migräne ist eine neurobiologische Erkrankung.

Richtige Antworten:

- 1 Red flags helfen einen sekundären Kopfschmerz festzustellen.
- 4 Die Migräne ist eine neurobiologische Erkrankung.

Frage 2:

Welche Aussage(n) zu Migräne- und Cluster-(Graupel-) Kopfschmerz ist (sind) korrekt?

- 1 Eine Migräne-Aura äussert sich in psychischen Symptomen wie Angst.
- 2 Störungen des Riechens werden zur Migräne-Aura gezählt.
- 3 Bei Cluster-Kopfschmerzen ist Rückzug und Entspannung sehr empfehlenswert.
- 4 Triptane sind bei Cluster-Kopfschmerzen wirksam.

Richtige Antworten:

- 2 Störungen des Riechens werden zur Migräne-Aura gezählt.
- 4 Triptane sind bei Cluster-Kopfschmerzen wirksam.

Frage 3:

Welche Aussage(n) zu den Wirkstoffen ist (sind) korrekt?

- 1 Paracetamol und Metamizol sind klassische NSAR.
- 2 Bei Ibuprofen steht die Hepatotoxizität ab Dosen grösser 4000mg im Vordergrund.
- 3 Tizanidin kann bei Spannungstyp-Kopfschmerzen eingesetzt werden.
- 4 Flunarizin wirkt häufig appetitanregend.

Richtige Antworten:

- 3 Tizanidin kann bei Spannungstyp-Kopfschmerzen eingesetzt werden.
- 4 Flunarizin wirkt häufig appetitanregend.

Frage 4:

Welche Aussage(n) zur Migräne-Prophylaxe ist (sind) korrekt?

- 1 Propranolol kann sofort in voller Dosis gegeben werden.
- 2 Valproat gilt in der Migräne-Prophylaxe als gut verträglich.
- 3 Eine Migräne-Prophylaxe kann mit Vitaminen durchgeführt werden.
- 4 Propranolol beschleunigt die Reizweiterleitung (Therapeutisches Prinzip).

Richtige Antworten:

- 3 Eine Migräne-Prophylaxe kann mit Vitaminen durchgeführt werden.

7. Literaturverzeichnis

Aqyagi, M. Deshmukh, VD. Meyer, JS. Kawamura, Y. Taagashira, Y. (1976). Effect of beta-adrenergic blockade with propranolol on cerebral blood flow, autoregulation and CO₂ responsiveness. *Stroke*, Vol.7, S.291 – 295

Cade, J. (1949) Lithium Salts in the Treatment of Psychotic Excitement. *The Medical Journal of Australia* 1949, 36, S. 349 – 352

Cade, J. (1970) *The Story of Lithium* in Discoveries in Biological Psychiatry. Hrsg. Ayd, F.Blackwell, B.J.B. Lippincott

Chesney, M. (2004). Adherence to HAART Regimens. In *AIDS Patient Care and STDs*, April 2003, 17(4) ; S. 169 – 177

De Freitas, D. Castro, M. Geraldes, C. (2006). *Is Competition between Li⁺ and Mg²⁺ the Underlying Theme in the Proposed mechanism for the Pharmacological Action of Lithium Salts in Bipolar Disorder ?* *Acc.Chem.Res.* 2006, 39, S. 283 – 291

Demetriadis, S. Pombortsis, A. (2007). *E-Lectures for Flexible Learning : a Study on their Learning Efficiency*, *Educational Technology & Society* 10(2) S. 147 - 157

Dost, F. (1958). *Grundlagen der Pharmakokinetik*, 2.Auflage mit geändertem Titel, Thieme 1958

Eron, J. (2000). HIV-1 Protease Inhibitors, *Clin Infect Dis. Supplement 2* S160-S170

Freire, E. (2006). Overcoming HIV-1 resistance to protease inhibitors, *Drug Discovery Today : Mechanisms*, Vol. 3, No. 2

Ertl, P. (1999). Polar Surface Area PSA *Journal of medical chemistry* 2000

Keegan, D. (1990) *Foundations of Distance Education*, Routledge 1990

Kerres, M. (2001) *Multimediale und telemediale Lernumgebungen*, Oldenbourg Verlag, 2.Auflage

Lang, N. in : *E-Learning Die Revolution des Lernens gewinnbringend einsetzen* in Scheffer, U. Hesse, Fr.W. (Hrsg.) Stuttgart 2002

Lipinski, C. Lombardo F. Dominy B. Feeney P. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings, *Advanced Drug Delivery Reviews* 46 (2001) 3-26

Mayer, R. Clark, R. (2002) *E-Learning and the Science of Instruction. Proven Guidelines for Consumers and Designers of Multimedia Learning. Second Edition*, Pfeiffer 2002

Mayer, R. (2003), The promise of multimedia learning : using the same instructional design methods across media. *Learning and Instruction* 13 (2003) S. 125 – 139

Mason, H. (1943), History of the Use of Graphic Formulas in Organic Chemistry. *Isis*, Vol. 34, No. 4 (1943), pp. 346- 354

Olsher, U. Reed, M. Bradshaw, J. Kent Dalley, N. (1990) *Coordination Chemistry of Lithium Ion :A Crystal and Molecular Structure Review*. *Chem. Rev.* 1991, 91, S.137 – 164

Pearson, R. (1968) *Hard and soft acids and bases, HSAB, part 1 : Fundamental Principles*. *J.Chem.Educ.*, 1968, 45(9), S.581

Rosenthal, N. Goodwin, F. (1982). *The Lithium Ion in Medicine*. *Ann. Rev. Med.* 1982. 33 : S. 555 – 568

Roth, G., Calverley, D., (1994) *Aspirin, Platelets, and Thrombosis: Theory and Practice* *Blood*, Vol. 83, No. 4 (Feb. 15) 1994 pp 885- 898

Ryves, W. Harwood, A. (2001). *Lithium Inhibition of Glycogen Kinase-3 by Competition for Magnesium*. Biochemical and Biophysical Research Communications 280 S. 720 – 725 (2001)

Schoenen, J. (2006), Neuropsychological features of the migrainous brain. Neurol Sci (2006) 27 : S. 77 – 81

Schou, M. (2004) Lithium Treatment of Mood Disorders, Karger

Schulmeister, R. (2007) Didaktisches Design aus hochschuldidaktischer Sicht, www.zhw.uni-hamburg.de/pdfs/Didaktisches_Design.pdf

Starke, K. (2004). Die Geschichte des Pharmakologischen Instituts der Universität Freiburg, Springer Verlag, Online-Version über www.books.google.com, 10.05.2011

Suchman, L. (1987). Plans and situated actions : The problem of human-machine communication, Cambridge University Press, Online-Version über www.books.google.com, 10.05.2011

Timmer, R. Sands, J. (1999). Lithium Intoxication J Am Soc Nephrol 10 : S. 666 – 674, 1999

Van der Waterbeemd, H., Smith A.D., Beaumont, K., Walker, Don K. Property-based Design: Optimization of Drug absorption and Pharmacokinetics Journal of Medicinal Chemistry, Volume 44, Number 9

Vögli, A. (2007). Entwicklung einer Theorie über die wissenschaftlichen Bilder und Anwendung auf die Wahlvorlesung « Aktiver und passiver Transport durch die Membranen », PhD Thesis, University of Basel, Faculty of Science Online-Version (pdf) über <http://edoc.unibas.ch/view/divisions/1661400.html> (10.05.2011)

Weber, C. Entwicklung und Evaluation mediendidaktischer Konzepte zur Computer- basierten Lernerfolgskontrolle im Fach Molekulare Pharmazie, Basel 2006

Zhang, D. Zhou, L. Briggs, R. Nunamaker, J. (2006). Instructional video in *E-Learning*: Assessing the impact of interactive video on learning effectiveness.

Literaturverzeichnis

8. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	<i>Blended Learning</i> Konzept <i>pharma</i> ²	S.3
Abb. 2	Konzept zum Selbst-Studium zur Wirkstoff-Therapie	S.5
Abb. 3	Schema zu den Themen der <i>E-Lectures</i>	S.10
Abb. 4	Wirkstoff-Chemie – PK-Eigenschaft – Wirkstoff-Wissen	S.12
Abb. 5	Darstellung von Symptomen durch Therapie-Interferenzen	S.19
Abb. 6	Graphik SWOT Analyse Propranolol (Guided Tour)	S.24
Abb. 7	Screenshot Case Study – Abklärung der Wirkstoff-Therapie	S.26
Abb. 8	Ablaufdiagramm PharmaViDi	S.27
Abb. 9	Screenshot Guided Tour (Variante Text-und-Bild)	S.28
Abb. 10	Wissenstest nach Präsenz-Veranstaltung und <i>E-Lecture</i>	S.31
Abb. 11	Hauptinteressen der angehenden Pharmazeuten	S.44
Abb. 12	Gesamtübersicht zu den Bewertungskriterien	S.45
Abb. 13	Bewertung der Länge	S.45
Abb. 14	Bewertung der Navigation und Benutzerfreundlichkeit	S.46
Abb. 15	Bewertung der Darstellung des Patienten	S.47
Abb. 16	Bewertung der technischen Qualität der Video-Sequenzen	S.47
Abb. 17	<i>Blended Learning</i> mit eADMET zum Selbst-Studium	S.52
Abb. 18	Graphik zum eADMET Modell für die orale Absorption	S.57
Abb. 19	Naturalistisches Bild (Hintergrund weiss)	S.62
Abb. 20	Schematisches Bild (Hintergrund blau)	S.63
Abb. 21	Prozessdarstellung (Hintergrund lachsfarben)	S.65
Abb. 22	Graphik zu Phenytoin-Prodrugs mit besserer Löslichkeit	S.67
Abb. 23	Screenshot eADMET zur Absorption von Wirkstoffen	S.70
Abb. 24	Schema zu Lerndomänen	S.71
Abb. 25	Konzept für indikationsbezogenes Lernen	S.80
Abb. 26	Konzept für Wirkstoff-Struktur bezogenes Lernen	S.82

Abbildungsverzeichnis

9. Anhang

9.1 Beispiel zum Sprechtext eADMET

Introduction „Drug Absorption after Oral Application“

Welcome to the basics of Drug Absorption. Our goal here is to learn rather simple rules to discuss drug structures. Pharmacokinetics are the first step before any drug effect such as in the case of viagra, can take place.

So within this module we'll discuss the Absorption, that is the A in the ADMET model, with regard to the oral formulation, that means Absorption from the gut.

We can imagine the gut in an oversimplification as a tube, containing food stuff, liquids, xenobiotics and molecules built by the body such as digestive enzymes, gall salts, pancreatic juice giving a complex mixture of liquid or semi-liquid contents within the gut lumen. Please keep in mind the pH-variations in the different parts of the gut with regard to drug dissociation.

We can bring order in this highly complex situation within our guts with the mental image of several barriers to drug absorption. It is like a little eADMET within Drug Absorption, a model of the different barriers of drug to overcome unchanged to finally reach circulation.

The first barrier is water solubility – which is low for many drugs. This intrinsic parameter of the molecule is under the influence of many external factors – such as formulation and physiology factors.

In drug discovery very low solubilities in the range of microgramm drug per milliliter water are acceptable. Yet a minimum aqueous solubility should be given: A very low solubility is a barrier to absorption, but still due to solubilizing agents it is still possible for drugs to get into solution in the gut juice.

Having overcome the solubility hurdle the next problem appears: The drug must permeate the gut wall, made of Villi with enterocytes. There are several

pathways, yet it has to be taken into account that both dissolution and permeation must take place in a timely fashion, that is: rapid because the lower parts of our gut to the exit are not really optimal sites of absorption generally speaking.

The surface is reduced, many enzymes are present, the residence time can be quite long and a rather basic pH would reduce the permeation rate of many acidic drugs.

Next, we have a physical barrier, the gut wall or more precisely the cell membrane of the enterocytes. Along that drug permeation pathway there are many different enzymes:

For pharmacists especially hydrolyzing enzymes and the CYPs as well as the phase-one-enzymes, for instance Glucuronic acid transferring enzymes are relevant because these guys modify even sophisticated high affinity and selectivity drugs to be rapidly excreted. This puts a stop to any systemic effect – Obviously, Viagra can do it through the gut wall into portal blood flow to reach and pass the liver to produce even more blood flow elsewhere in the body. Well, we don't mind that now, but please remember that blood flow in the portal system is a physiological parameter with some impact on drug absorption.

OK, now we described some basic thoughts but let's have a look at some examples beyond Viagra. We first discuss the hydrophilic Anti-Flu-Drug Zanamivir and then move on to the lipophilic Nitrazepam. So only serious and big indications now: Viral illness and anxiety disorder.

Yet, we mustn't panic because the goal here is only to discuss a drug structure, so look at the substructures of Zanamivir. It was designed out of Sialic acid, naturally occurring at the cell membrane. Sialic acid derives from sugar molecules, that means is basically rather hydrophilic.

Maybe the designers were too excited with their rational design and forgot about pharmacokinetics, but yet inhaling an anti-flu drug does make sense.

Anyway, after swallowing a Zanamivir tablet we wouldn't expect much effects in the flu suffering individual. The drug molecule is too hydrophilic to partition rapidly into and through the gut wall cells membrane.

In the physiological range Zanamivir's guanidine group is protonated so that we have an ionic state with many H-Bonds from all the Hydroxy and Carboxy and Amine groups.

There is a possibility for a more permeable zwitter ion to develop but anyway – Zanamivir is hydrophilic which wouldn't allow much passive diffusion.

This is reflected in the low oral bioavailability of only 2% after a dose given to volunteers. So in fact the isopropanol, the carboxamide, the guanidine and the carboxylic acid contribute to a poor „A“ after oral application.

That is why Zanamivir is used as an inhaler for pulmonal, that is local disposal within the first 48 hours of infection.

If you like, you can memorize some of the properties given to each functional group since they can be found in distinct structures which all are likely to be more lipophilic than Zanamivir.

Let's come to the lipophilic prototype, Nitrazepam. Looking at that structure really reveals lipophilicity. A nitrobenzene, an aniline substructure, a Benzyle imine. You can try to sketch the substructures. If you are not sure about the nomenclature you **can** post a question.

Besides lipophilicity the Nitro-group reduces the electron density of the aromate, thereby facilitating nucleophilic attacks. Here, we can also discuss the mesomeric effects of the Nitro-group on the vicinal benzene. Aniline per se is an hydrophilic substitute at physiologic pH due to Anilinium formation. Yet the

designer of Nitrazepam transformed it into a methylated Amide, where not much hydrophilicity is left.

Nitrazepam has a rather high oral bioavailability of around 50% according to official drug information. Now – how can we explain that? Is our whole basic scheme wrong? How can such a lipophilic drug with low aqueous solubility have such a high bioavailability. Well, well let's calm down and think. In fact what happens is that the Imino-function is reactive. That's the clue: Due to a large resonance stabilization the N can become protonated at the physiological pH. And secondly the Imine bond can be broken down in the acidic milieu of the gut: This leads to ring opening creating a protonated Amine, nicely soluble. Once the molecule comes in a neutral milieu the ring closes again and is nicely permeable. That might explain therapeutic efficacy of the Benzodiazepines since we expect ring- opening and closing for all of them. Anyway with regard to the reactivity of the Nitro-group one could also choose a more hydrophilic and non-nitro Benzodiazepine for first prescription of this very special drug class for instance if needed in elderly people.

Basics of Drug absorption after Oral Application

Welcome to the basics of Drug absorption. Let's start with Professor Alexander Crum Brown, who did basic research concerning the absorption of drugs after oral application. He worked with the famous Agatha Christie poison strychnine. Let's discuss Cum Browns 1864 paper:

He was a chemist seemingly interested in experiments with rabbits concerning the toxicity of Strychnine: He also synthesized its Methyl-derivative in order to feed that compound and the mother-compound to rabbits. We see that the methylation of Strychnin changes the compound's biological effects: the pets don't die in the characteristic way.

Compare the different "rabbits": Obviously Strychnine is active after being fed to the pets and after injections. The point here is, that a chemical modification would lead to a modification of the drug action: The Methyl-Strychnine behaves differently from the mother compound: The pet doesn't die rapidly as can be seen with Strychnine.

Even more important for the structure-pharmacist is that salt forms govern the strychnine-toxicity after oral feeding to a rabbit.

Now think about which physical property contributes to the fact that the Methyl-Strychnine-Sulfate treated rabbits die and Methyl-Strychnine-iodine treated rabbits survive. Come on that is very easy! Solubility is the answer.

OK, lets move on to famous people behind the chemical structure: please click on the blue text field and the corresponding blue graphic.

Noyes and Whitney two physical chemists collaborated under the warm californian sun, together with other scientists. Their equation sets the basics to understand drug dissolution in the intestine. You learn all about that in formulation science and we will come back to that in the chapter dissolution and permeation.

Remember Christopher Lipinsky from Pfizer and his very simple and helpful rules concerning the oral absorption, that is, the Rule of Five.

Lipinsky simply did statistics to derive his rules and he saw that a therapeutically active drug, has not more than five H-Bond Donors, that is the NH and OH Count and ten H-Bond acceptors that is the count of O and N. A very simple and useful rule... Just stick to it and apply it to estimate the oral absorption of drugs that are rather lipophilic in nature – but not Drug structures resembling vitamins or peptides that is any nutrient – they have membrane transporters to be absorbed because evolution believes that they are vital for the body.

Remember the structure of Nitrazepam? Now if you were to design a let's say daughter compound to treat migraines, surely with optimized affinity and so on - you probably should check the Rule of Five. In the Case of Zanamivir you would have other problems than high lipophilicity. No Lipinski there...

But what about the molecular level? Let's learn about molecular dimensions.

So again - the Agatha Christie poison Strychnine - which has actually been in use as an analeptic in doses of 5 mg daily. OK, structure assessment: Doesn't the molecule look rather bulky and large? Probably astonishing but Strychnine seems to be able to penetrate the lipid bilayers of the gut wall. Here we are at a maximum zoom - displayed are diameters in the picometer range - very small indeed. So what does the molecule tell us? Overall it seems rather lipophilic with many many alkyl groups and its phenyl rest.

If you compare the estimates of the molecule's length, that is 2000 picometres it seems still possible to penetrate the membrane passively if we agree on the membrane being fluidic. Strychnine could even use some membrane pores, such as offered by membrane transporters. In fact to be transported by a membrane transporter such as the Organic Cation Transporter Strychnine possibly has to be ionized.

Now the question is: Where can Strychnine be ionized? Can you guess it? Here is another research story - this times with cats and really rather disgusting - but interesting:

Scientists in the 1950th prepared cats so that their gastric pH could be measured and probably reliably adjusted to a pH 1 or a pH 6 to 8. Now if these cats at a pH 1 were fed with Strychnine they rapidly died. If the cats received Strychnine at a higher gastric pH - nothing happened at all... Disgusting but nicely illustrating that protonation of drug governs its biological effects. Now we really hope you can see which atom in the depicted Strychnine structure is responsible for the cat murder at alkaline pH.

Solubility

There are many definitions of solubility and solubility has to be defined by many parameters. This might be confusing concerning the values for aqueous solubility of structures and to find rules to discuss.

Firstly you have to keep in mind the difference between solubility of the drug and its dissolution rate. When looking on crystal structures, that is solid formulation, we can nicely distinguish between two solubilities from the way scientists in drug development measure it:

- The first one is kinetic solubility.
- The second one is thermodynamic solubility.

It is easy to understand the difference if we look into the experimental setup.

Kinetic solubility can be determined rapidly, the drug is already solubilized in DMSO and drops of the DMSO solution are observed.

Once the first precipitation becomes detectable the kinetic drug solubility in water is determined.

Now measuring thermodynamic drug solubility is much more time expensive, since the dissolving drug is observed over 48 hours. In this as you would by intuition call it normal case, the drug concentration in water is measured, and not the first precipitation.

So if thermodynamic solubility is important the drug probably has a problem dissolving because normally the passage of its absorption window within the small intestine is quite fastly passed.

So let's have a look at the displayed structure. Probably we wouldn't have guessed it, but it is a HIV Protease Inhibitor who is not active in patients because developing scientists were not able to get that structure in solution. These are frustrating facts: This pharmacodynamically interesting compound is within an oral formulation only trash – because it would not be expected to go

in solution and penetrate into the portal circulation but to .. well.. come back to daylight.

To discuss that structure concerning its solubility you can apply Lipinski's Rule of Five to give a statement. But that is rather reserved for the assessment of dissolution and permeation, that is two of the three steps to oral bioavailability. Here we are talking about solubility as the intrinsic property of the molecular structure. So what we can speculate is that there are intramolecular or intermolecular forces that lead to interactions between the molecules that impede solubilisation in the gastric or gut juice.

So we might suspect the hydroxamic acid substructure to built up hydrogen bridges with the hydroxy and amine functions. Remember the chelating effect of hydroxamic acid structures with iron as a antidote for iron poisoning.

But anyway let's look at the structure modification... that is the blue graphic displaying the well known compound Indinavir – Perhaps less used today but nevertheless a usefull drug for many HIV infected subjects. Here you can see the impact of a pharmacokinetic optimization... from the dustbin into a real drug – just by introducing protonizable groups: Here a Piperidine and a Pyridine. It might be wise for you to check the pKa Data in order to understand, that these groups are at the pH the Duodenum normally has in a partly protonated, that is kationic that is soluble state. So a lower pH as in the case of acidic beverages can lower already gastric pH thereby enhancing protonation of the nitrogens leading to charge and better water solubility. For any molecule besides Indinavir we have to keep in mind that there are several forms in the gut: dispersed, single molecules, mostly solubilized, in solution or at least wetted and molecules within their assembly. We would expect from a structure point of view, that the protonated forms are the one dispersed. So these molecules would be able to jump out of the gut lumen and use the absorption window offered by structures in the gut wall called villi, zooming enterocytes zooming microvilli. This triple

zoom describes a multiplication of the gut wall in the duodenum which has been evolved to absorb nutrients. But let us zoom again into the molecular level in order to discuss solubility with a bit of physical background.

This scheme from a Nature Review Drug development Paper illustrates how tricky solubility of a compound can be and emphasizes the fact that we not only have to consider just a single molecule but probably three or even four that is the state of a crystal lattice if we want to predict solubility effects of a unknown structure. First of all the molecule has to built up interactions with the solvent molecules, for instance water. If it is hydrophobic it won't be solubilized. So the first step is to establish primary interactions in order to overcome the energy barrier of the crystal lattice and the cavitation energy of the place in the solvent were the drug molecule will be placed. Logically, entropy increases since the somehow ordered system of water molecules in solution will be disrupted with the arriving drug molecule. Chaos everywhere. For a molecule being wetted or solubilized we expect stabilizing interactions at the surface of the drug molecule with neighbouring water molecules. That contributes to the solvation energy. This three step image of drug solubility can be helpful to organise your mind if you learn about the interactions in detail.

Let's consider the very first step: Why should a rather lipophilic molecule such as the drug depicted bottem left be interested in interactions with water molecules? In fact the energy of the crystal lattice is relevant to answer this question: If the lattice energy is low, the molecules might well be more interested in escaping the highly ordered crystal boundary. This seems to be the case with the Methyl derivative on the bottom right. Scientists believe that due to the methyl group which stucks out of the molecule the crystal packing is disturbed. This is their explanation for the fact that adding a methyl group increases aqueous solubility. Probably we wouldn't have guessed that if only

looking at one sole molecule. So if judging on solubility we should be careful and always consider intra- or intermolecular interactions.

Any questions left? Then don't hesitate to post a question.

Dissolution and Permeation

Remember the intro? We discussed Nitrazepam... If you want to do some nice and new tranquilizer with much more side chains, increased affinity your molecule could be nicely judged with which rule? Right, the Rule of Five. Lipinski.

Now, here we will discuss a small structure: Phenytoin. A very old drug probably giving unwanted side effects. Phenytoin is used to treat epileptic attacks such as in the epileptic cat depicted under the structure. The treating physician and the patient surely expect a rapid onset of action, that means best way to treat the attack is parenteral application directly in the circulation. All this barriers to oral absorption... Plus gastric emptying delay and problems with the peristaltic waves... oh my god much too lazy.. What a time lag to the onset of drug action... Probably if the patient or the cat has to be treated continuously for epilepsy the physician would switch to tablet treatment.

In both cases the low aqueous solubility of Phenytoin imposes problems to therapeutic efficacy. Remember to assess first the possibility of inter- and or intramolecular bonding. The hydantoin structure might well allow for intermolecular H-bonds between Imido-H and the Oxo-group.

Since that group can also be found in Thalidomide it probably also interacts with DNA or RNA but we don't want to bother with that now.

Anyway, very often we want the liberation to take place rapidly to have drug absorption and drug effects. Formulation technology can change this as we already saw with strychnine.

The whole dissolution and absorption process is complex in reality, since people are human that is they eat, drink, they might be in an upright or horizontal position. So problems can arise with Lag-times.

Anyway patients should take their drugs with sufficient water that is around 250 ml in a bolus fashion: tablet on the tongue, water bolus in the mouth and heavy swallowing.

So let's look at the dissolution of our poor patient's phenytoin tablet and come back to Whitney-Houston... ahem Whitney and Noyes.

In fact the drug here is displayed as a dense film around a particle dissolving from its dispersed formulation unit, for instance a phenytoin tablet. The parameters which influence a rapid dissolution are the surface A of the dissolving particle the magnitude of the saturation concentration and the concentration in solution at a timepoint t . Formulation is most important for an appropriate dissolution process. Particle size within the tablet, use of pellets, solubilizing agents, disintegrants and so on that is the whole technology of the dose unit influences the Noyes-Whitney parameters. But, secondly when looking at the displayed Phenytoin prodrug, developed in the 1960s, structure also influences dissolution by influencing the c_s and the c_t parameter. Let's look at the Prodrug-approach: On a first glance it is again astonishing that adding a formyl bridged Alkyl-Ester which is not really hydrophilic would help increasing solubility. But if you consider the effect of intermolecular bonding it seems logical that as the Ester disturbs crystal packing with regard to the Phenytoin bonds, the dissolution characteristics improve. Remember the structure from the Nature review scheme we discuss in the chapter solubility? It is the same phenomenon: Solubility seems to be multifactorial with physicochemical and structure-based effects influencing each other and overall solubility. To make the thing even more... complex or frustrating or interesting drugs are not dissolved in a beaker glass but in a highly varying environment in the gut. Solubilizing agents are for instance gall salts, nutritional lipids, such as milk proteins and so on. A second important factor is the luminal pH and the surface pH nearby the enterocytes. Now- there's no need to panic (we don't want to take Nitrazepam with its Nitro-group) because the scheme of Noyes

and Whitney and the simple rules concerning solubility are still correct. We simply must not forget about the physiological situation: Food and the fed versus fasted state are really relevant to drug absorption. Let's look at the Fluoroquinolone example to sum up dissolution-permeation in the gut with regard to food. Enjoy your lunch or coffee break!

OK here we go again. Hopefully you had a nice coffee break? Probably a milk shake? Or a probiotic yogurt? Surely, our subject now is the oral absorption of Fluoroquinolones, Ciprofloxacin as the famous example, effective in case of anthrax terrorism. If you have a glance at the two boxes this reminds you, what you already saw, when we discussed solubility and the dimensions in the strychnine example. In fact, the model of dissolution in an aqueous milieu and permeation through the enterocytes cell membrane can be complemented with the influence of pH, solubilizing or separating agents such as milk components. Recent in vitro studies tried to elucidate the exact mechanism that can cause a decline in bioavailability of Ciprofloxacin tablets leading to possible antibiotic failure. In fact Fluoroquinolones are prone to formation of chelate complexes with di- and trivalent ions such as Magnesium, Calcium, Iron. This is probably not only their mode of drug interactions but also the therapeutic action: complexation with enzymes or DNA via formation of Magnesium chelates.

But in fact – surprise – it turns out to be that Calcium - Ciprofloxacin complexes are still water soluble and permeation still takes place with a rather modest effect of a calcium enriched water as dissolution fluid in the experiments. That means complexation can impair the bioavailability but it seems rather that the milk protein Casein is responsible for a relevant loss in absorption. A valid explanation is the old observation that Casein forms micelles in aqueous solution. So the key word to Fluoroquinolone loss of activity is possibly adsorption in some sort of encapsulation within Casein micelles. So

adsorption would lead to incomplete drug absorption. But at least the Casein micelles would be sterile.

First pass

Let's discuss the last barrier of the oral absorption from the gut, that is first pass metabolism. Here we will present the typical first pass enzymes that is the CYP 3A family of Oxidoreductases. This oxidation or reduction cycle of the heme containing CYP's is represented by the burning matches. A reminder that CYP activation is a functionalization which can have toxic effects as in the case of nitro-groups. With regard to the CYP function the 3A family is relevant for the oxidation of xenobiotics from our nutrition since the gut wall with the Villi and Microvilli Besides other enzymes such as transferases, that already need functions such as the amino or the hydroxy function, the hydrolysing enzymes make up the biochemical barrier.

According to literature CYPs are clinically relevant regarding the presystemic oxidation of drugs amongst other CYPs: The CYP3A enzymes really are hard bread since the drug candidate fails at the very final point on his way to oral bioavailability: First pass metabolism in the gut.

The first pass effect affects directly the oral bioavailability due to changing the molecule by oxidation or reduction. For instance pyridine compounds showed a remarkable and somehow logical pattern of CYP oxidation. Looking at any structure or substructure you can make out hotspots, that is atoms or groups which are likely to be „burned“ by oxidation power of the ion-radical CYP system, for instance alone standing methylgroups. In fact what also can happen is the inhibition of CYP enzymes. This typically happens by the establishment of a bond between the iron and a nitrogen such as in our depicted pyridine. The burning match, i.e. the oxidation cycle within the CYP enzyme gets blocked.

Now remember the Indinavir solubility story. In fact, intense CYP metabolism and first pass effects are a typical HIV Protease Inhibitor problem due to a delicate pharmacophoric core motif. This lead to problems such as three times daily regimens and single doses auf 1000mg for the pioneering drug Saquinavir.

So the Indinavir designers did some brain work: First their solubility sidechain introduction which we already presented and secondly a really funny thing: They optimized the substitution pattern of the Pyridine ring with the meta substitution to allow the direct interaction of the Pyridine N with the Heme-Iron resulting in irreversible inhibition of CYP3A by Indinavir itself.

This left problems in the daily treatment because of drug interactions arising from the auto-inhibition of CYP 3A by Indinavir, but at least allowed for a two times regimen and probably a better viral suppression than with Saquinavir.

OK, you're probably fed up with HIV Protease Inhibitors, so let's have a look at the whole process of oral absorption plus first pass illustrated by... well, sorry but... another HIV Protease Inhibitor. This example explains us the prodrug approach used to optimize solubility. We already had two examples of where the introduction of methyl-groups was used to enhance solubility now here is a simple one. Look at the structure of a recent HIV Protease Inhibitor Amprenavir. You can see lipophilicity or possible intermolecular interactions and literature says that Amprenavir's solubility is so little that a single dose has to be made up of eight tablets. Imagine eight tablets three times a day. You really won't forget about your infection with such a regimen.

But then another clever approach was realized to optimize pharmacokinetics by structure modification. The hydroxy-group of Amprenavir was linked to a phosphoric acid function. This one is easily cleaved by phosphatases at the brush border of the enterocytes. Look at the scheme to repeat the different steps: The particles from the former tablet reach the gut through the stomach. If you have gastric stasis due to infection or diabetes the prodrug can't help. But if everything functions normal, we'd have drug particles and we can expect that the hydrophilic prodrug is nicely solubilized and ready for passive permeation. Yet we all agree that the negative charged phosphoric acid ester is not a very good species to cross membranes passively. And via active transport? Well..

doubtful. But anyway, good or whoever instrumented our enterocytes are instrumented with hydrolysing enzymes, here phosphatases. So right on entering the microvilli of the enterocytes, that is the curled brush-border like membrane of the luminal part of the cells, phosphatases will cleave the ester bond leaving phosphoric acid as a nontoxic compound and Amprenavir which is as it always was. If you look at the displayed enterocyte you can see the passive diffusion route of Amprenavir formerly Fosamprenavir on entering the mucous layer of the enterocytes. Once in the cytoplasm many different compartments have to be crossed. Phase I oxidizing CYP enzymes and phase II conjugating enzymes in blue are main barriers probably working in concert with P-gp and other efflux pumps which would efflux Amprenavir or its metabolites rapidly back to the gut. But at least some part of the molecule will finally reach the portal blood vessels to pass to the liver and then to the circulation.

Hopefully you didn't yet get a headache... Because now- to sum up we will have a look at the Aspirin story... Please move to the saumon graphic...

Well, we won't discuss headaches now - Let's rather look at how pharmacokinetics and the structure of Aspirin, another prodrug, create a second indication for Aspirin besides pain or headache.

The scheme shows two cycles, the portal system and the general circulation, a bit oversimplified. The orange chips-like fragments are platelets and the avocado in the middle is the spleen. So after swallowing an Aspirin tablet the small molecule is absorbed already from the stomach and at the lower pH parts of the duodenum. Esterases within the gut and the gut wall as well as in the blood vessels would hydrolyze more than fifty percent of a dose but eventual a little percentage of intact aspirin could escape and enter the platelets. Within the platelets Aspirin can irreversibly acetylate the COX enzymes thereby inhibiting the arachidonic acid cascade as a means of platelet activation. All this can happen with a plasma half life of Aspirin of only about 15 minutes because the

covalent bond of the acetylated serin within the COX endures as long as the platelets which are dead cell fragments in circulation. Acetylated platelets will not degranulate and not mediate blood clotting. And the only remaining species in circulation is the salicylic acid of the Aspirin-hydrolysis because of the clearing esterases in the liver. So an additional first pass by liver esterases protects the endothelial COX responsible for vasodilating Prostacyclins.

Now this is a really nice example illustrating how we can profit from the first pass effect. Please beware the impact of the first pass and its inhibition for your next abundant dinner and red wine excess. And then enjoy reading through the print out version with some more information on food and drugs. See you soon for some more learning sessions, your **eADMET** team.

9.2 Beispiel zum Sprechtext «deutsch» mit zusätzlichen Informationen

Willkommen zum Lernmodul **Drug Absorption after Oral Application**. Wir beschäftigen uns hier mit der oralen Absorption, d.h. mit der Aufnahme von Wirkstoffen aus dem Darm in den Blut-Kreislauf.

Zu Grunde liegt ein einfaches Modell mit vier Barrieren, die ein Wirkstoff überwinden muss, um oral verfügbar zu sein: Erstens die **Löslichkeit** in Wasser, zweitens die **Auflösung** im Darmsaft und drittens die **Permeation** der Darmwand sowie viertens der **First-Pass-Metabolismus**. Jeder Schritt wird in einem eigenen Kapitel anhand von Beispielen in den drei Präsentationen, d.h. Erzählung und Graphik, erläutert.

Die Thematik ist für Pharmazeuten relevant und auch spannend, weil hier Galenik und Arzneiform, die Wirkstoff-Struktur und die physiologisch-anatomischen Gegebenheiten im Darm behandelt werden. Wir lernen hier an **Wirkstoff-Beispielen**. Versuchen sie bitte, Prinzipien zu memorieren und nutzen Sie die Hinweise zur weiterführenden Literatur.

So verstehen sie besser, wie Wirkstoff-Strukturen die Pharmakokinetik beeinflussen. Die Optimierung der Wirkstoff-Struktur in Bezug auf die orale Absorption ist die Voraussetzung für eine erfolgreiche Therapie der HIV Infektion, die Behandlung von akuten Angst-Zuständen mit Tranquilizern oder auch die Anwendung von Viagra.

Ich begleite sie durch dieses Lernmodul und hoffe, Ihnen durch meine Zusammenfassung die englischen Präsentationen im weissen, blauen und lachsfarbenen Feld schmackhaft zu machen. Wenn etwas unklar ist, können Sie uns gerne über den Learning support im Textfeld eine Frage stellen, die von den Autoren beantwortet wird.

9.3 Beispiel zur Rekapitulation eADMET

Die Fragen zur Rekapitulation dienen zur Repetition der Kernaussagen von Erzählung und Graphik des jeweiligen Kapitels. Der Studierende erhält ein Feedback zur Erklärung. Auch die Startseite hat eine Rekapitulation. Die folgende Auswahl zeigt Thema, Fragen und Feedback zu der jeweiligen Aussage.

Question 0: Introduction

Aussage 1:

Oral Drug absorption is a clearly defined term.

Aussage 2:

Low aqueous solubility puts a complete stop to oral absorption.

Aussage 3:

The reactivity of the Diazepam ring contributes to the very low aqueous solubility.

Aussage 4:

The Nitro-Group contributes to the high lipophilicity in Nitrazepam.

Feedback Question 0:

Aussage 1:

Oral absorption of Drugs is not clearly defined. A simplified meaning is what happens to the drug in the gut after swallowing and before absorption in the portal system takes place. That is the content of this **eADMET** Module. But a second more literal meaning is absorption of Drugs in the oral cavity, a modern way of administering drugs without the need of swallowing. Several formulations have been developed for that purpose. This rather specialized topic will not be presented in this module.

Aussage 2:

Solubility is a major barrier to absorption after oral administration. Yet one has to consider the presence of food stuff and internal solubilizing agents as in the case of gall salts. That is why even low aqueous solubility can lead to sufficient

oral availability since the drug becomes solubilized in the gut juice. You will hear more about that in the chapter solubility.

Aussage 3:

It is important to remember, that a drug structure can have different species depending on the chemical milieu. The Benzodiazepine Ring can be hydrolysed, that is open and reclose depending on the pH. In the stomach we can expect ring-opening, which has been proven in the case of Midazolam. This gives way to a protonated amine or in case of amide-hydrolysis a carboxylic acid. This is a nice explanation for the high oral bioavailability of this highly lipophilic drug structures.

Aussage 4:

The Nitro-Group is considered to be highly lipophilic despite the three Hetero-Atoms. This group is also highly electron attracting introducing dipoles. Overall chemists discuss the existence of five different forms with dipoles, radicals, double bonds. So it is better to simply expect that Nitro-groups are lipophilic, electron attracting, metabolic hot spots and reactive.

Question 1: History of the Research

Aussage 1:

Methyl-Strychnine is benzene-methylated and not N-methylated.

Aussage 2:

The Nitrogen between the phenyl and the oxo moiety could be responsible for the toxicity of Strychnine.

Aussage 3:

Sulfate salts of Strychnine are probable water-soluble.

Aussage 4:

Pharmacokinetics have first been named as such in the 1860th.

Feedback:

Aussage 1:

With regard to the rabbit experiment one would guess that Methyl-strychnine is rather hydrophilic which would explain the low toxicity after oral application since no drug absorption seems to take place. A benzene-methylated Strychnine would be expected to be rather well permeable and solubility might still be sufficient as in the case of Strychnine. But the formation of a quaternary Nitrogen, permanently charged, would be highly likely to result in low permeation from the gut.

Aussage 2:

Since our subject is PK and here solubility we have to check pKa. We have two nitrogens in the molecule one Amide or Aniline, one Amine. It is rather unlikely that the acetylated Aniline would be protonated at the physiological pH range (4 to 7 in the gut), but we expect the second Nitrogen, an Amine with a pKa around 8 to be largely protonated in the gut, conveying a better water solubility leading to absorption from the gut since the permeation should be sufficiently rapid for a lipophilic molecule such as Strychnine (alkyl groups, benzene).

Aussage 3:

Correct! The toxicity of orally administered Strychnine only occurs if Strychnine is solubilized. This could happen with a very fatty meal or by means of adding hydrophilicity. Sulfate or Phosphate groups bound in the structure or as salt form are typical examples how to add hydrophilicity to a drug.

Aussage 4:

In 1860th Scientists such as Crum-Brown did already pharmacokinetic research, but they did not call that pharmacokinetics. The term has been introduced around 50 years later.

Question 2: Drug solubility

Aussage 1:

HIV-Protease Inhibitors must not be water soluble to be absorbed.

Aussage 2:

Solubility can be precisely assessed with the Rule of Five.

Aussage 3:

Single alkylations can have a huge impact on solubility data.

Aussage 4:

The Indinavir structure is a prototype with a complex posology.

Feedback:

Aussage 1:

This is not true since all the effort in the development of Indinavir would be senseless if it were so. Low aqueous solubility and high First Pass Extraction are serious barriers to the success of antiretroviral treatment.

Aussage 2:

The solubility of a drug can not be simply determined on looking on its physical properties but can as well depend on intra- and intermolecular interactions (H-bonds) and further variables of crystal packing.

Aussage 3:

Correct! The alkyl-group can disturb the crystal packing thus reducing intra- or intermolecular interactions and facilitating the solubilization of the drug molecules.

Aussage 4:

The introduction of a solubilizing center was an important step to optimize Indinavir with enhanced patient adherence in comparison to the prototype Saquinavir.

Question 3: Dissolution and Permeation

Aussage 1:

Adsorption by Calcium-Ions is probably the major reason for loss of activity of Ciprofloxacin when administered with milk or yogurt.

Aussage 2:

The cleavage place of the discussed bioavailable Phenytoin-Prodrug could be in the gut or the blood.

Aussage 3:

Drug structure modification typically affect the surface parameter of the Noyes-Whitney equation.

Aussage 4:

Permeation is only influenced by the gut wall, not by the drug structure.

Feedback:

Aussage 1:

Adsorption is the wrong term for the interaction between Calcium Ions and Ciprofloxacin. The correct expression is complexation. Secondly, Calcium-Ciprofloxacin complexes can still be absorbed. According to recent research it is rather the adsorption of Ciprofloxacin at casein micelles which lead to a large reduction in bioavailability when administered with milk.

Aussage 2:

Correct! The ester-formyl-group renders the molecule more lipophilic but changes also the intermolecular bonding so that both solubility and permeability can be expected to be sufficient bioavailable.

Aussage 3:

The Surface parameter is typically influenced by the formulation technology, for instance the use of pellets.

Aussage 4:

Permeation is greatly affected by the lipophilicity and the H-bonding capacity of a Drug.

Question 4: First pass effect

Aussage 1:

The Serin-Ester of the platlets' COX should have a half life of about 7 days.

Aussage 2:

The biochemical barrier of Drug Absorption is made up by phospholipids.

Aussage 3:

The Alkyl substitution pattern of anilines influences the PK of Indinavir.

Aussage 4:

Fosamprenavir would work if its phosphatases would be located in the portal system.

Feedback:

Aussage 1:

Correct! Platelets are dead cell fragments without protein synthesis. Their plasma half life is approximately 9 to 11 days. Since Aspirin is effective in suppressing the thromboxane synthesis, we expect a half life of the ester of around 9 to 11 days.

Aussage 2:

Phospholipids are part of the membrane, that is a physical barrier. The cytosolic CYP3A enzymes represent an important biochemical border since modification changes their physicochemical properties and the affinity to efflux pumps.

Aussage 3:

Just a minor mistake. Research shows that the substitution pattern of pyridines are affecting the CYP metabolism. Aniline binding to CYPs would be expected to be of minor relevance due to a reduced nucleophilicity compared to Pyridine.

Aussage 4:

Fosamprenavir is a protonated phosphoric acid Prodrug. It must be cleaved before entering the enterocyte to be able to permeate. Probably you would have a look again at the introduction chapter. Fosamprenavir is comparable with Zanamivir and Amprenavir is comparable with Nitrazepam with regard to oral absorption.

9.4 Curriculum Vitae

Lebenslauf

Angaben zur Person

Nachname / Vorname **Matthias Vogelsgesang**
Adresse Engelbergerstr. 43 G
D-79106 Freiburg im Breisgau
Telefon 0049 761 214 38 63
Mobil 0041 79 85 35710
E-Mail matthias.vogelsgesang@unibas.ch
Geburtsdatum, -ort 07. Februar 1980 in Speyer am Rhein

Ausbildung

August 2007 – Juni 2011
Dissertation am Institut für Molekulare Pharmazie, Universität Basel
bei Prof. Beat Ernst

begleitend
Stellvertretender Apotheker
Fontane-Apotheke, Freiburg im Breisgau
div. Nacht- und Notdienste

2005 – 2007
Praktische Ausbildung, Abschluss der Ausbildung mit
Approbation zum Apotheker
Apotheke am Bischofskreuz, Freiburg im Breisgau (12 Monate)
Institut für Spital-Pharmazie, Unispital Basel (6 Monate)

2000-2005
Studium der Pharmazie an der Albert-Ludwigs-Universität,
Freiburg im Breisgau

1999-2000
Zivildienst im Pflegebereich, Edith-Stein-Klinik, Bad Bergzabern und
Abitur am Trifels-Gymnasium, Annweiler am Trifels

Berufserfahrung

Offizin-Pharmazie

Stellvertretung Fontane-Apotheke, Substitutions-Pharmazie, Diverse
Nacht- und Notdienst-Vertretungen

Berufserfahrung

Universitäre Lehre

E-Learning Komponente

Betreuung von *pharma*² während vier Jahren

Mitbetreuung der Vorlesung „Molekulare Wirkstoff-Mechanismen“
(Prof. Beat Ernst)

Entwicklung diverser Online-Assessments auf *pharma*²

Betreuung der *E-Learning* Komponente der Praktika
Pharmazeutische Biologie (Goethe Universität Frankfurt, Dr. I.
Zündorf)

Anhang

Präsenzlehre und Ausbildung von Praktikanten	Mitbetreuung der Vorlesung „Molekulare Wirkstoff-Mechanismen“ (Prof. Beat Ernst) Entwicklung von drei Examensprüfungen zur Hauptvorlesung Entwicklung und Präsentation von drei Seminaren für Studierende Betreuung einer Masterarbeit (21 Wochen) im Rahmen von <i>pharma</i> ² Mithilfe bei der Betreuung von Masterarbeiten zu pharmawiki Entwicklung einer umfassenden <i>pharma</i> ² Dokumentation Mitglied der Unterrichtskommission während vier Jahren Lernstoff-Vertiefung von Vorlesungen in Health Care (Dr. C. Andrée)
Berufserfahrung	Programmierung von Lernmodulen auf <i>pharma</i>² Autodidakt html, Dreamweaver MX 2004: PharmaViDi Autodidakt Flash MX 2004 PharmaViDi, eADMET Autodidakt php, Dreamweaver MX 2004 eADMET Autodidakt Video-Aufzeichnung und -Bearbeitung PharmaViDi Autodidakt Audio-Aufzeichnung und -Bearbeitung eADMET siehe www.p2.unibas.ch/electure Gastautor bei pharmawiki, www.pharmawiki.ch
Wissenschaftliche Publikationen	Pharmajournal 10-05.10 Migräneschmerzen – Ein spannendes Beratungsfeld in der Apotheke, S.13f. gemeinsam mit Dr. C. Andrée
Persönliche Kompetenzen und Erfahrungen	
Sprachen	Muttersprache: Deutsch fliessend in Wort und Schrift: Französisch, Englisch
Training on the Job	Programmierkenntnisse, Präsentationstechniken, E-Mail-Support, Auswertung von Studiendaten Optimierte Literatur-Recherche zu wissenschaftlich-klinischen Fragestellungen, MS Office (Mac)
Kongress-Besuche, Posterpräsentationen	Swiss Virtual Campus (SVC)-Abschluss Bern, 2007, Annual Research Meeting (ARM), 2009, 2010, 2011