

Die Reihe

**Biometrie und Medizinische Informatik  
Greifswalder Seminarberichte**

wird herausgegeben von:

*Universitätsprofessor Dr. rer. nat. habil. Karl-Ernst Biebler  
und Dr. rer. nat. Bernd Jäger*

Institut für Biometrie und Medizinische Informatik der  
Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald  
Rathenaustraße 48  
17487 Greifswald

Anliegen der *Greifswalder Seminarberichte Biometrie und Medizinische Informatik* ist es, die Zusammenarbeit im Berührungsfeld von Medizin, Biowissenschaften, Mathematik und Informatik zu fördern. In diesem Sinne steht die Mitarbeit an den Publikationen allen denen offen, die sich einer solchen Vermittlung zwischen den Wissenschaften verpflichtet fühlen und die dazu einen Beitrag leisten wollen.



$\chi^2$ -Methoden zu  
*pharmakokinetischen Modellen*

*Carolin Malsch*



Biometrie und medizinische Informatik - Greifswalder  
Seminarberichte

**Carolin Malsch**

**$\chi^2$ -Methoden zu  
pharmakokinetischen Modellen**

Shaker Verlag  
Aachen 2014

**Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek**

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Copyright Shaker Verlag 2014

Alle Rechte, auch das des auszugsweisen Nachdruckes, der auszugsweisen oder vollständigen Wiedergabe, der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen und der Übersetzung, vorbehalten.

Printed in Germany.

ISBN 978-3-8440-1592-8

ISSN 1439-5320

Shaker Verlag GmbH • Postfach 101818 • 52018 Aachen

Telefon: 02407 / 95 96 - 0 • Telefax: 02407 / 95 96 - 9

Internet: [www.shaker.de](http://www.shaker.de) • E-Mail: [info@shaker.de](mailto:info@shaker.de)

# Vorwort

Die Pharmakokinetik hat sich in den vergangenen 50 Jahren zu einer Methode entwickelt, die sowohl in der Arzneimittelforschung als auch in der klinischen Pharmakologie einen unverzichtbaren Beitrag leistet. Weitere Bereiche der Lebenswissenschaften, etwa die Physiologie, profitieren von diesen mathematischen Modellen.

In der Pharmakokinetik interessierende Zeitverläufe beobachteter Messgrößen sind mathematisch zu beschreiben. Die entsprechenden Parameter berechnet man aus Daten, sachgerechte Ergebnisinterpretationen erfordern hinreichende Begründungen. Zentrale Probleme bestehen in der Wahl des jeweiligen mathematischen Modelles, in der Charakterisierung der Berechnungsmethoden hinsichtlich ihrer Präzision und Richtigkeit sowie gegebenenfalls in der quantitativen Bewertung von Entscheidungsverfahren.

In diesem Buch werden die klassischen Modelle der Pharmakokinetik behandelt. Diese linearen gewöhnlichen Differentialgleichungen mit konstanten Koeffizienten liefern für nichtnegative Modellkonstanten Lösungen, die zur Beschreibung beobachteter Zeitverläufe von Messgrößen geeignet erscheinen. Sie werden im Sinne von Regressionsansätzen mit Fehlermodellen kombiniert und ermöglichen so die Parameterschätzung im statistischen Sinne. Um die gewünschten Eigenschaften der statistischen Schätzungen zu gewährleisten, werden die Fehlermodelle in Bezug auf Normalverteilungen und Unabhängigkeit formuliert. Die Berechtigung solcher Fehlermodelle kann im Kontext einer Individualkinetik grundsätzlich nicht überprüft werden.

Ein anderer Zugang zum Schätzproblem besteht darin, die Lösungen der

---

Modell-Differentialgleichung mit Dichtefunktionen einer Zufallsgröße derart in Beziehung zu bringen, dass die Konzentrationsmessungen als Beobachtungen dieser Zufallsgröße gelten können. Man hat dann die gewünschte Parameterberechnung als eine Dichteschätzung. Der Rückgriff auf ein Fehlermodell entfällt. Nun erweist sich das  $\chi^2$ -Prinzip zur Parameterschätzung und Modellwahl als anwendbar.

Im vorliegenden Buch führt Frau Malsch dieses Konzept für häufig angewandte pharmakokinetische Modelle detailliert aus, demonstriert die mathematischen Begründungen der Eigenschaften der Schätzfunktionen und beschreibt in Rechnerexperimenten die Fehler 1. und 2. Art des assoziieren  $\chi^2$ -Tests. Dies ermöglicht auch statistische Versuchsplanung unter Bezug auf Daten aus Vorstudien. Vergleiche von Schätzungen nach der Methode der kleinsten Quadrate, Maximum-Likelihood-Schätzungen und Minimum- $\chi^2$ -Schätzungen sind demonstriert. Die Autorin hat SAS®-Software entwickelt, die aus rechtlichen Gründen hier nicht veröffentlicht wird.

Bernd Jäger  
Karl-Ernst Biebler  
Greifswald, im März 2014

Herzlichen Dank für die Möglichkeit, dieses Buch im Rahmen der Greifswalder Seminarberichte Biometrie und Medizinische Informatik veröffentlichen zu können.

Einen besonderen Dank richte ich außerdem an Karl-Ernst Biebler und Bernd Paul Jäger, die das Manuskript Korrektur gelesen haben, für die gute Zusammenarbeit!

Carolin Malsch  
Greifswald, März 2014



# Inhaltsverzeichnis

|          |                                                                                   |           |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1</b> | <b>Eine weitere Methode zur Parameterschätzung - Warum?</b>                       | <b>1</b>  |
| <b>2</b> | <b>Entwicklung der Pharmakokinetik</b>                                            | <b>5</b>  |
| <b>3</b> | <b>Modellierung von Kompartimentmodellen</b>                                      | <b>11</b> |
| 3.1      | Grundbegriffe der Pharmakokinetik . . . . .                                       | 11        |
| 3.2      | Konzentrations-Zeit-Funktionen klassischer Kompartimentmodelle . . . . .          | 17        |
| 3.2.1    | Das Ein-Kompartiment-iv-Modell . . . . .                                          | 20        |
| 3.2.2    | Das Ein-Kompartiment-ev-Modell . . . . .                                          | 21        |
| 3.2.3    | Das Zwei-Kompartiment-iv-Modell<br>( $k_{10}, k_{12}, k_{20}, 0$ ) . . . . .      | 26        |
| <b>4</b> | <b>Anpassungstest und Parameterschätzungen</b>                                    | <b>29</b> |
| 4.1      | Die $\chi^2$ -Testgröße . . . . .                                                 | 29        |
| 4.2      | Methoden der Parameterschätzung . . . . .                                         | 32        |
| 4.2.1    | Kleinste-Quadrate-Schätzung . . . . .                                             | 33        |
| 4.2.2    | Maximum-Likelihood-Schätzung . . . . .                                            | 35        |
| 4.2.3    | Minimum- $\chi^2$ -Schätzung und variierte Minimum- $\chi^2$ -Schätzung . . . . . | 37        |
| <b>5</b> | <b>Simulation pharmakokinetischer Daten</b>                                       | <b>45</b> |
| 5.1      | Erzeugung von Zufallszahlen mit gegebener Verteilung .                            | 47        |
| 5.1.1    | Inversionsmethode . . . . .                                                       | 49        |
| 5.1.2    | Quantilapproximation mit Hilfe des Newton-Verfahrens . . . . .                    | 50        |
| 5.2      | Verweilzeitverteilungen und Simulation von Überlebenszeiten . . . . .             | 52        |

|          |                                                                                                                                                 |            |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 5.2.1    | Simulationen zum Ein-Kompartiment-iv-Modell                                                                                                     | 52         |
| 5.2.2    | Simulationen zum Ein-Kompartiment-ev-Modell                                                                                                     | 57         |
| 5.2.3    | Simulationen zum<br>Zwei-Kompartiment-iv-Modell ( $k_{10}, k_{12}, k_{20}, 0$ )                                                                 | 61         |
| 5.3      | Zwischenbemerkungen . . . . .                                                                                                                   | 63         |
| <b>6</b> | <b>Empirische Charakterisierung des <math>\chi^2</math>-Tests</b>                                                                               | <b>67</b>  |
| 6.1      | Fehler 1. Art . . . . .                                                                                                                         | 72         |
| 6.2      | Power . . . . .                                                                                                                                 | 84         |
| <b>7</b> | <b>Empirische Charakterisierung von Parameterschätzern</b>                                                                                      | <b>91</b>  |
| 7.1      | Parameterschätzungen zum Ein-Kompartiment-iv-Modell                                                                                             | 95         |
| 7.2      | Parameterschätzungen zum Ein-Kompartiment-ev-Modell                                                                                             | 101        |
| 7.3      | Parameterschätzung einer Populationskinetik für das Ein-<br>Kompartiment-iv-Modell . . . . .                                                    | 111        |
| <b>8</b> | <b>Die Eigenschaften der Minimum-<math>\chi^2</math>-Schätzung und des<br/><math>\chi^2</math>-Tests im Kontext pharmakokinetischer Modelle</b> | <b>115</b> |
|          | <b>Tabellenverzeichnis</b>                                                                                                                      | <b>i</b>   |
|          | <b>Abbildungsverzeichnis</b>                                                                                                                    | <b>iii</b> |
|          | <b>Literaturverzeichnis</b>                                                                                                                     | <b>vii</b> |
| <b>A</b> | <b>Wertetabellen der Berechnung der empirischen Wahrschein-<br/>lichkeit für den Fehler 1. Art</b>                                              | <b>A1</b>  |
| <b>B</b> | <b>Wertetabellen der Berechnung der empirisch bestimmten<br/>Power</b>                                                                          | <b>B1</b>  |
| <b>C</b> | <b>Schätzung von Modellparametern - Verteilung der Schät-<br/>zer und der Teststatistiken</b>                                                   | <b>C1</b>  |