

Biometrie und medizinische Informatik - Greifswalder
Seminarberichte

Carolin Malsch

**χ^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 • E-Mail: info@shaker.de

In der Pharmakokinetik interessiert die mathematische Beschreibung von Zeitverläufen beobachteter Messgrößen. Hierzu werden aus Daten die entsprechenden Parameter geschätzt. Zentrale Probleme der Datenauswertung 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 klassische 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, d.h. die Daten sind Messwerte erhoben an einem Individuum zu gewissen Zeitpunkten, 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 kann dann die gewünschte Parameterberechnung als eine Dichteschätzung formulieren. Der Rückgriff auf ein Fehlermodell entfällt. Nun erweist sich das χ^2 -Prinzip zur Parameterschätzung und Modellwahl als anwendbar.

Im vorliegenden Buch führt die Autorin 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 assoziierten χ^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- χ^2 -Schätzungen sind demonstriert. Chernoff und Lehmann (1954) haben die Beziehungen zwischen Parameterschätzmethode und Grenzverteilung der Prüfgröße des χ^2 -Tests untersucht. Ihr viel zu wenig beachteter Hinweis darauf, dass die übliche Maximum-Likelihood-Schätzung in Zusammenhang mit dem χ^2 -Test nicht notwendig indiziert ist, findet in hier vorgestellten Rechnerexperimenten seine Bestätigung und Illustration durch die vergleichende Betrachtung der Testfehler.