

## 14 Beispiel Overlap-Konzept in der PK

Das Overlap-Konzept, welches im 1. Teil der Arbeit vorgestellt wurde, ist zwar im Zusammenhang mit Beispielen aus der Technischen Chemie oder der Biokinetik entstanden, ist aber unabhängig von einer konkreten Anwendungsklasse formuliert. Das wollen wir ausnutzen und es zur Bewertung von verschiedenen möglichen Bindungsmodellen heranziehen.

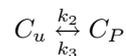
Die folgenden 5 Bindungsmodelle sind alle nicht sehr komplex. In realitas würde man sinnvollerweise versuchen, die Modelle zu verstehen und zu interpretieren (siehe dazu auch den Zielbaum einer PE, den wir in Kap. 3.1 skizziert haben), um den nach menschlichem Ermessen und Kenntnisstand des Fachgebiets sinnvollsten Ansatz auszuwählen. Ein linearer Ansatz, wie er im ersten Modell implementiert ist, würde aus Modelliererfahrung sofort als zu starr bewertet und nicht weiter berücksichtigt werden. Unser Ziel ist es aber, den Einfluss der Messdatenvarianz auf die Bewertung herauszustellen. Wir haben bewußt keine Messdaten aus einem der Modelle heraus generiert, sondern (wenige) Messdaten erzeugt, die für sämtliche Modelle mit passenden Startparametern gut erreichbar sind, und haben Messdatenvarianzen gewählt, die für die verschiedenen Zeitpunkte extrem unterschiedlich sind. Sämtliche Daten sind keine echten Daten. Wir gehen davon aus, dass die Messdaten alleine durch Bindung und nicht durch weitere Prozesse beeinflusst werden.

**Bindungsmodelle** In einem Subkompartiment (Verteilungsraum) befinde sich ein Wirkstoff in einer vorgegebenen Konzentration. Es ist physiologisch nachgewiesen, dass von diesem freien Wirkstoff ein Teil z.Bsp. durch Proteine gebunden wird und für Weitertransport oder Wirksamkeit nicht zur Verfügung steht. Es gibt verschiedene Ansätze, diese Bindung zu modellieren:

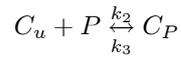
1. **lineare Abhängigkeit:** von dem gesamten Wirkstoff  $C_{ges}$  wird ein fester Anteil als gebundener Wirkstoff  $C_{geb}$  berechnet; es steht nur noch ein Anteil  $C_u = C_{ges} - C_{geb} = f_u \cdot C_{ges}$  als freier, ungebundener Wirkstoff für weitere Reaktionen zur Verfügung
2. **nicht-lineare Abhängigkeit:** der Anteil, der von der Gesamtkonzentration  $C_{ges}$  als ungebundener Wirkstoff  $C_u$  berechnet wird, hängt von  $C_{ges}$  und einer Konzentration  $P$  von Proteinen ab

$$C_u = 0.5 \cdot \left[ \left( P + \frac{k_{off}}{k_{on}} - C_{ges} \right)^2 + 4 \cdot \frac{k_{off}}{k_{on}} \cdot C_{ges} \right]^{\frac{1}{2}} + P + \frac{k_{off}}{k_{on}} - C_{ges}$$

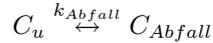
3. **schneller Austausch:** Es gibt einen schnellen Austausch zwischen dem ungebundenen Wirkstoff  $C_u$  und einem Puffer-Wirkstoff  $C_P$



4. Bindung an Proteine (**reversibler Puffer**): Es liegen Proteine in einer von Null verschiedenen Konzentration in dem Subkompartiment vor. Der ungebundene Wirkstoff reagiert reversibel mit vorhandenen Proteinen zu einer Wirkstoff-Protein-Bindung,



5. **reversibler Puffer+Abbau:** zusätzlich zu Ansatz 4 findet ein Abbau des Wirkstoffs statt:



Es wurden die in Tabelle 10 gezeigten Messdaten inklusive Varianzen für die ungebundene Konzentration angelegt:

Zeit	Messwert	Messvarianz
$1 * 10^{-2}$	4,5	$1 * 10^{-2}$
$2 * 10^{-2}$	4,4	$1 * 10^{-2}$
$6 * 10^{-2}$	4,23	$2 * 10^{-2}$
$1 * 10^{-1}$	4	$2 * 10^{-2}$
0,5	4,2	$2 * 10^{-1}$
0,8	4,4	$2 * 10^{-1}$
1	4,5	$5 * 10^{-2}$
5	4,58	$5 * 10^{-2}$

Tabelle 10: Messdaten und -varianzen des Problems

Abbildung 34 zeigt die Messdaten mit Varianzbalken.

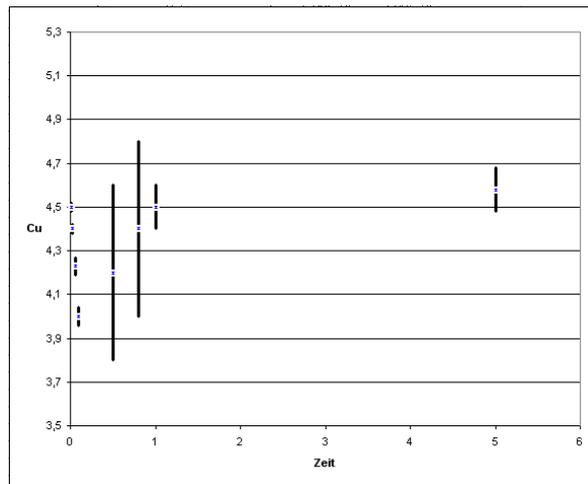


Abbildung 34: Gegebene Messdaten mit  $2\sigma$ -Varianz

Die Messdaten (gekennzeichnet durch kleine blaue Kästchen) zeigen einen deutlichen Schwinger im Bereich  $t=0$  bis  $t=1$ . Zwischen  $t=0,5$  und  $t=1$  ist die Varianz viel größer als für sehr kleine und große  $t$ .

Die Fragestellung lautet: welches der oben genannten Modelle kann diese Daten am besten erklären? Die Realisierung der Modelle in Presto-Kinetics findet sich im Anhang (20), hier wollen wir nur auf die Ergebnisse eingehen.

## 14.1 Residuen-Ergebnisse der PE

Für jedes der Modelle wurde eine Parameterschätzung mit den gegebenen Messdaten durchgeführt. Dabei wurden folgende Ergebnisse erzielt:

Modell	Optimale Werte	95% Konf.intervall	t-Wert	Residuum	ess. Richtig
(1)	$f_u = 4,3355 * 10^{-1}$	$1,833 * 10^{-2}$	$5,70 * 10^1$	$4,2793 * 10^{-2}$	1/1
(2)	$k_{on} = 1,1026$	$2,1 * 10^8$	$1,28 * 10^{-8}$	$4,2793 * 10^{-2}$	1/2
	$k_{off} = 6,02 * 10^{-1}$	$1,07 * 10^8$	$1,37 * 10^{-8}$		
(3)	$k_{Hin} = 1,3547 * 10^1$	$2,53 * 10^1$	1,16	$1,7611 * 10^{-1}$	2/2
	$k_{Rueck} = 1,9199 * 10^1$	$3,56 * 10^1$	1.275		
(4)	$k_2 = 4,3205 * 10^1$	$4,663 * 10^1$	2,152	$4,0268 * 10^{-2}$	2/2
	$k_3 = 2,1283 * 10^1$	$2,984 * 10^1$	1,671		
(5)	$k_2 = 3,8988 * 10^1$	$8,152 * 10^1$	1,2256	$4,051 * 10^{-2}$	2/3
	$k_3 = 1,9129 * 10^1$	$5,225 * 10^1$	$9,38 * 10^{-1}$		
	$k_{Abfall} = 6,1493 * 10^{-1}$	$3,48 * 10^{-2}$	$4,54 * 10^{-3}$		

Tabelle 11: Optimale Werte und Residuen der Bindungsmodelle

Die folgende Abbildung 35 zeigt den Verlauf der 5 optimalen Kurven. Die Kurven der Modelle (1) und (2) liegen übereinander (klein gestrichelt), ebenso die aus (4) und (5) (breitgestrichelt). Die durchgezogene Kurve zeigt den Verlauf von (3).

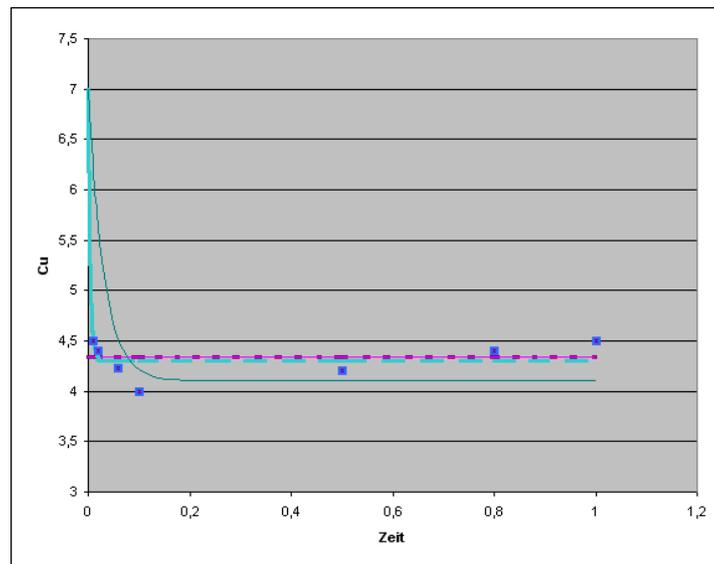


Abbildung 35: Optimale Trajektorien im Vergleich (t=5 ist aus Skalierungsgründen vernachlässigt)

Modell (2) verhält sich nahezu wie Modell (1); statt beide Parameter unabhängig zu

nutzen, zeigen sich diese als korreliert (nur eine essentielle Richtung). Modell (3) zeigt ein auffallend großes Residuum.

Das Modell (4) Reversibler Puffer scheint danach das Modell der Wahl zu sein, da es das geringste Residuum aufweist. Modell (5) wollen wir aufgrund der abhängigen Parameter zurückstellen, wenn auch sein Residuumswert dem von Modell (4) am nächsten kommt.

## 14.2 Overlap-Auswertung in der PE

Für jedes der Modelle wurde eine Parameterschätzung mit Einbeziehung des Overlaps durchgeführt. Die optimalen simulierten Werte sowie die ermittelten Modellvarianzen werden, ebenso wie der Overlap pro Messpunkt, angegeben.

Im Gegensatz zu dem normalen Residuum, von dem man durch Vergleich von simulierten Daten und Messdaten schnell einen optischen Eindruck hat, ist der Wert des Overlap nur indirekt zu visualisieren. Wir zeigen daher in den eingefügten Grafiken den Verlauf der optimalen Kurve mit der ermittelten Varianz in den Messpunkten durch Balken, sowie zum Vergleich die Messdaten und ihre Varianz. Unter dem Absatz für Modell (1) wird genauer gezeigt, wie die Darstellung in einem Punkt zu interpretieren ist.

Die Werte werden aus Skalierungsgründen gegen den Index der Messzeitpunkte aufgetragen.

### 14.2.1 Modell lineare Abhängigkeit (1)

Simulierter Wert	Modellvarianz	Overlap in $t_i$
4,3959	$2,1329 * 10^{-1}$	$2,7158 * 10^{-1}$
4,3959	$2,1329 * 10^{-1}$	$3,0582 * 10^{-1}$
4,3959	$2,1329 * 10^{-1}$	$3,1951 * 10^{-1}$
4,3959	$2,1329 * 10^{-1}$	$7,8195 * 10^{-2}$
4,3959	$2,1329 * 10^{-1}$	$7,9821 * 10^{-1}$
4,3959	$2,1329 * 10^{-1}$	$9,9887 * 10^{-1}$
4,3959	$2,1329 * 10^{-1}$	$5,9542 * 10^{-1}$
4,3959	$2,1329 * 10^{-1}$	$4,6825 * 10^{-1}$

Tabelle 12: Modellvarianz und Overlap von Modell (1)

Neben dem Verlauf der optimalen Trajektorie (durchgezogene Kurve) kann man aus der Abbildung 36 die Überlappung zwischen Modell und Daten in jedem Messzeitpunkt ablesen. Zur Erläuterung die folgenden Grafiken, die die Wahrscheinlichkeitsdichteverteilung in  $t_3$  sowie in  $t_6$  zeigen:

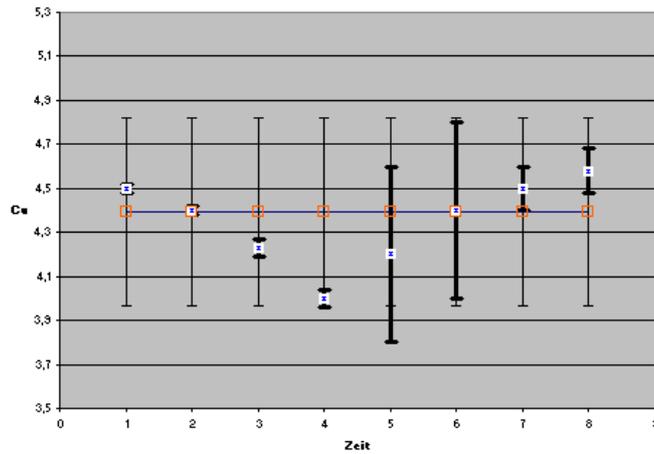
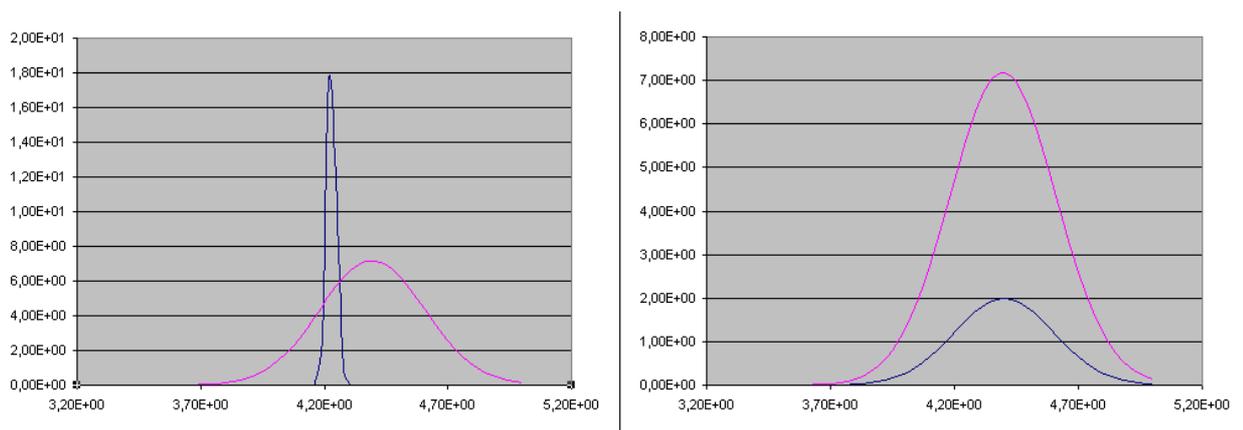


Abbildung 36: Konzentration (Kästchen) + Varianz ( $2\sigma$ , Balken) sowie Messdaten (Kreuz) + Varianz für Modell (1)



W.verteilungen in  $t_3$  und  $t_6$

Links: Wahrscheinlichkeitsdichteverteilungen in  $t_3$ : spitze Kurve mit Maximum in  $t=4,23$  zeigt die W.dichte des Messdatums, die flache Kurve mit Maximum in  $t=4,39$  zeigt die W.dichte des Modells. Der Overlap (in einem Messzeitpunkt die von beiden Kurven gemeinsam überstrichene Fläche) ist sehr klein. Rechts: Wahrscheinlichkeitsdichteverteilungen in  $t_6$ : flache Kurve mit Maximum in  $t=4,4$  zeigt die W.dichte des Messdatums, die höhere Kurve mit Max in  $t=4,39$  zeigt die W.dichte des Modells. Der Overlap ist deutlich größer als links.

Optimaler Wert $f_u$	$4,3959 * 10^{-1}$
Optimaler Wert $f_{u\sigma}$	$2,133 * 10^{-2}$
Residuum $F^R$	$4,499 * 10^{-2}$
Residuum $F^O$	$5,9292 * 10^{-1}$
Gesamtresiduum $F$	$4,2046 * 10^{-1}$

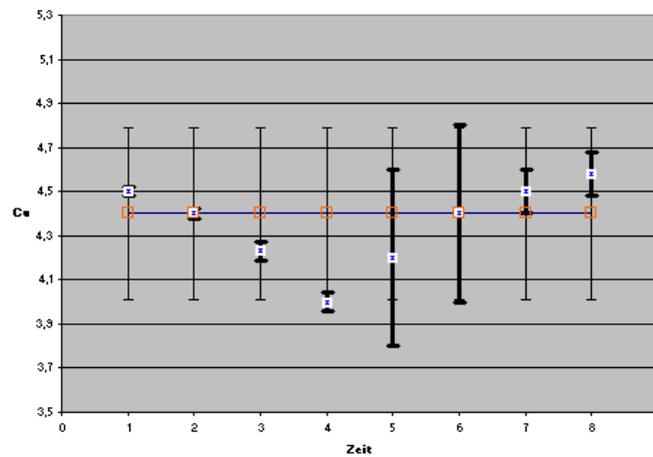
Tabelle 13: Optimale Werte und Residuen FR und FO für Modell (1)

### 14.2.2 Modell nicht-lineare Abhängigkeit (2)

Simulierter Wert	Modellvarianz	Overlap in $t_i$
4,4004	$1,9475 * 10^{-1}$	$2,8092 * 10^{-1}$
4,4004	$1,9475 * 10^{-1}$	$3,2004 * 10^{-1}$
4,4004	$1,9475 * 10^{-1}$	$3,0865 * 10^{-1}$
4,4004	$1,9475 * 10^{-1}$	$5,5665 * 10^{-2}$
4,4004	$1,9475 * 10^{-1}$	$7,7266 * 10^{-1}$
4,4004	$1,9475 * 10^{-1}$	$9,9982 * 10^{-1}$
4,4004	$1,9475 * 10^{-1}$	$6,1396 * 10^{-1}$
4,4004	$1,9475 * 10^{-1}$	$4,6579 * 10^{-1}$

Tabelle 14: Modellvarianz und Overlap von Modell (2)

Modell (2) verhält sich ähnlich wie Modell(1) (siehe folgende Abbildung)



Konzentration (Kästchen) + Varianz ( $2\sigma$ , Balken) sowie Messdaten (Kreuze) + Varianz für Modell (2)

Optimale Werte sind in Tabelle 15 zu finden. Es liegen nur 2 essentielle Richtungen vor.

Optimaler Wert $kon$	$2,987 * 10^{-1}$
Optimaler Wert $kon_{\sigma}$	$5,2859 * 10^{-2}$
Optimaler Wert $koff$	$2,024 * 10^{-1}$
Optimaler Wert $koff_{\sigma}$	$1,2018 * 10^{-1}$
Residuum $F^R$	$4,533 * 10^{-2}$
Residuum $F^O$	$5,9532 * 10^{-1}$
Gesamtresiduum $F$	$4,2217 * 10^{-1}$

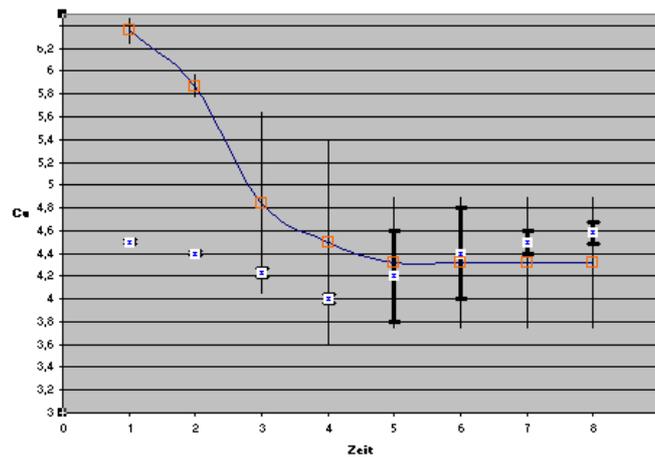
Tabelle 15: Optimale Werte und Residuen FR und FO für Modell (2)

### 14.2.3 Modell schneller Austausch (3)

Die erzielte Modellvarianz sowie der Overlap sind in Tabelle 16 zu finden, die Abbildung zeigt Konzentration und Varianzen.

Simulierter Wert	Modellvarianz	Overlap in $t_i$
6,3581	$5,9635 * 10^{-2}$	0
5,8707	$5,567 * 10^{-2}$	0
4,842	$4,021 * 10^{-1}$	$9,9088 * 10^{-2}$
4,497	$4,4797 * 10^{-1}$	$1,6136 * 10^{-1}$
4,3195	$2,902 * 10^{-1}$	$9,1272 * 10^{-1}$
4,3192	$2,921 * 10^{-1}$	$9,4076 * 10^{-1}$
4,3193	$2,9161 * 10^{-1}$	$4,789 * 10^{-1}$
4,3193	$2,9168 * 10^{-1}$	$3,915 * 10^{-1}$

Tabelle 16: Modellvarianz und Overlap von Modell (3)



Konzentration (Kästchen) + Varianz ( $2\sigma$ , Balken) und Messdaten (Kreuze) + Varianz für Modell (3)

Optimale Werte sind in Tabelle 17 zu finden.

Optimaler Wert $kHin$	$1,0487 * 10^1$
Optimaler Wert $kHin_\sigma$	1,8491
Optimaler Wert $kRueck$	$1,6898 * 10^1$
Optimaler Wert $kRueck_\sigma$	0
Residuum $F^R$	$2,0144 * 10^{-1}$
Residuum $F^O$	$7,2179 * 10^{-1}$
Gesamtresiduum $F$	$5,2989 * 10^{-1}$

Tabelle 17: Optimale Werte und Residuen FR und FO für Modell (3)

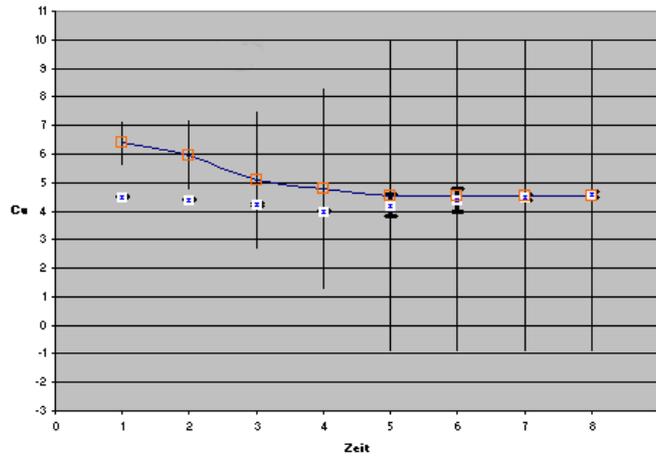
Es liegen nur 2 essentielle Richtungen vor.

#### 14.2.4 Modell reversibler Puffer (4)

Die erzielte Modellvarianz sowie der Overlap sind in Tabelle 18 zu finden, die Abbildung zeigt Konzentration und Varianzen.

Simulierter Wert	Modellvarianz	Overlap in $t_i$
6,3954	$7,85 * 10^{-1}$	$8,67 * 10^{-3}$
5,9657	1,2187	$5,6128 * 10^{-2}$
5,0935	2,4207	$1,0362 * 10^{-1}$
4,7748	3,5522	$1,036 * 10^{-1}$
4,5487	5,4568	$2,7001 * 10^{-1}$
4,5488	5,4532	$2,7055 * 10^{-1}$
4,5488	5,4540	$1,354 * 10^{-1}$
4,5488	5,4539	$1,354 * 10^{-1}$

Tabelle 18: Modellvarianz und Overlap von Modell (4)



Konzentration (Kästchen) + Varianz ( $\sigma$ , Balken) sowie Messdaten (Kreuze) + Varianz von Modell (4)

Optimale Werte sind in Tabelle 19 zu finden

Optimaler Wert $k_2$	3,437
Optimaler Wert $k_{2\sigma}$	5,2566
Optimaler Wert $k_3$	3,5002
Optimaler Wert $k_{3\sigma}$	$4,7584 * 10^1$
Residuum $F^R$	$2,2120 * 10^{-1}$
Residuum $F^O$	$8,6678 * 10^{-1}$
Gesamtresiduum $F$	$6,3255 * 10^{-1}$

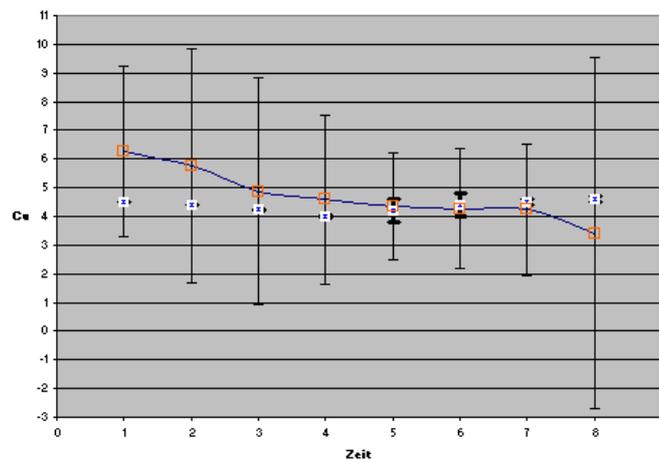
Tabelle 19: Optimale Werte und Residuen FR und FO für Modell (4)

#### 14.2.5 Modell reversibler Puffer + Abbau (5)

Die erzielte Modellvarianz sowie der Overlap sind in Tabelle 20 zu finden, die Abbildung zeigt Konzentration und Varianzen.

Simulierter Wert	Modellvarianz	Overlap in $t_i$
6,2593	1,4799	$5,734 * 10^{-2}$
5,768	2,040	$7,905 * 10^{-2}$
4,874	1,969	$1,351 * 10^{-1}$
4,591	1,468	$1,521 * 10^{-1}$
4,3442	$9,344 * 10^{-1}$	$6,3254 * 10^{-1}$
4,2733	1,0496	$6,021 * 10^{-1}$
4,227	1,1418	$2,873 * 10^{-1}$
3,4103	3,0626	$1,6797 * 10^{-1}$

Tabelle 20: Modellvarianz und Overlap von Modell (5)



Konzentration (Kästchen) + Varianz ( $2\sigma$ , Balken) sowie Messdaten (Kreuze) + Varianz für Modell (5)

Optimale Werte sind in Tabelle 21 zu finden

Optimaler Wert $k_2$	4,3604
Optimaler Wert $k_{2\sigma}$	$1,093 * 10^1$
Optimaler Wert $k_3$	3,6298
Optimaler Wert $k_{3\sigma}$	1,204
Optimaler Wert $k_{abfall}$	$6 * 10^{-2}$
Optimaler Wert $k_{abfall\sigma}$	$2 * 10^{-1}$
Residuum $F^R$	$2,137 * 10^{-1}$
Residuum $F^O$	$7,66 * 10^{-1}$
Gesamtresiduum $F$	$5,625 * 10^{-1}$

Tabelle 21: Optimale Werte und Residuen FR und FO für Modell (5)

### 14.3 Bewertung

Modell	Gesamt-Residuum F	Residuum FO	Residuum FR	Residuum FR aus Teil 1
(1)	$4,2046 * 10^{-1}$	$5,9292 * 10^{-1}$	$4,499 * 10^{-2}$	$4,2793 * 10^{-2}$
(2)	$4,2217 * 10^{-1}$	$5,9532 * 10^{-1}$	$4,533 * 10^{-2}$	$4,2793 * 10^{-2}$
(3)	$5,2989 * 10^{-1}$	$7,2179 * 10^{-1}$	$2,0144 * 10^{-1}$	$1,7611 * 10^{-1}$
(4)	$6,3255 * 10^{-1}$	$8,6678 * 10^{-1}$	$2,212 * 10^{-1}$	$4,0268 * 10^{-2}$
(5)	$5,625 * 10^{-1}$	$7,66 * 10^{-1}$	$2,137 * 10^{-1}$	$4,051 * 10^{-2}$

Tabelle 22: Aufstellung aller Residuen FR und FO

Modell (1) und (2) verhalten sich wie bei der Untersuchung des Residuums ähnlich, während Modell (4) und (5) nun nicht mehr deckungsgleiche optimale Kurven erzeugen, sondern durchaus voneinander abweichen.

Alle Modelle reagieren auf die Messdatenvarianz und verschlechtern (im Vergleich mit den Ergebnissen aus Teil 1) den Wert FR, der den Abstand zwischen Modelldaten und Messdaten misst. Im Gegensatz zum Ergebnis aus der ersten Untersuchung erweist sich nun das einfachste Modell (lineare Abhängigkeit, (1)) als das Modell, welches die Daten inklusive ihrer Varianz am besten erklärt. Wenn dies auf den ersten Blick auch überraschend erscheint, so zeigt eine Betrachtung der Overlap-Werte in jedem Messpunkt (insbesondere bei den Modellen (4) und (5)), dass diese zwar eine ausgeprägte Modellvarianz besitzen, diese aber nicht mit der von uns vorgegebenen Varianz der Messdaten übereinstimmt. Der jeweils zu bildende overlap ergibt demnach nur geringe Werte, während die Modellvarianz von Modell (1) in jedem Messpunkt eine gute Überlappung mit der vorgegebenen Varianz hat.

Mit diesem Beispiel haben wir zeigen können, dass das Overlap-Konzept das Ranking von Modellen ändern kann. Die Messdatenvarianz bekommt massgeblichen und, durch die Berücksichtigung schon innerhalb der PE, direkten Einfluss auf die Bewertung der Modelle.