

Freie Universität Berlin
Fachbereich Mathematik und Informatik

Computer aided Modeling

Computer- und Softwarekonzepte
unterstützen das Modellieren
am Beispiel der Technischen Chemie und der
Pharmakokinetik

Eingereicht als	Dissertation zur Erlangung des Grades „Doktor der Naturwissenschaften“
Eingereicht von	Dipl. Math. Regina Telgmann
Eingereicht im Jahr	2007

Betreuer	Professor Dr. Christof Schütte Freie Universität Berlin Fachbereich Mathematik und Informatik Arnimallee 2-6 14195 Berlin
Gutachter Gutachter	Professor Dr. Christof Schütte Professor Dr. Ulrich Niesen ICVT Stuttgart Böblinger Strasse 72, Geb. 78 70199 Stuttgart
Tag der Disputation	07. November 2007

Danksagung *Ich bedanke mich bei Professor Schütte, der mir die Gelegenheit gegeben hat, an einem Projekt zur Modelldiskriminierung mitzuarbeiten und im Anschluss eine Dissertation anzufertigen. Er hat mit hilfreicher Kritik dazu beigetragen, dass die essentiellen Punkte dieser Arbeit auch tatsächlich niedergeschrieben wurden.*

Ich bedanke mich bei meiner Familie für die Geduld in den letzten Monaten; insbesondere bedanke ich mich bei meinen drei Kindern Niklas, Hanna und Christof, die mir beständig zeigen, dass das Leben Herausforderungen bietet, die auch zu bewältigen sind, und ohne die diese Arbeit vielleicht nie geschrieben worden wäre.

Ohne die Zusammenarbeit mit Sönke Lorenz, Elmar Diederichs (FU Berlin) sowie Ulrich Nieken und Jörg Unger (BASF AG) wäre das Projekt zur Modelldiskriminierung nicht zustande gekommen. Ohne Wilhelm Huisinga hätte es kein Projekt zur Pharmakokinetik gegeben. Ihnen allen gilt mein Dank für das Zustandekommen der Projekte, die Diskussionen und die Unterstützung.

Last but not least gilt mein Dank meinem Mann Michael Wulkow, der mir über viele Jahre der Zusammenarbeit viele wichtige Impulse gegeben hat, die mir bei den beiden Projekten sehr geholfen haben.

Rastede, den 28. Februar 2007

Regina Telgmann

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
I	Overlap-Konzept zur Modellbewertung	8
2	Modellierung in der chemischen Anwendung	9
2.1	Von der Modellidee zum DGL-System	9
2.2	Messdaten und Messfehler	11
3	Parameterschätzung und Modelldiskriminierung	14
3.1	Ziel-Baum der Modellierung	14
3.2	Rolle der Parameterschätzung	16
3.3	Modelldiskriminierung	18
4	Das Overlap-Konzept	21
4.1	Der Overlap	22
4.2	Bestimmung der Datenvariabilität	23
4.3	Bestimmung der Modellvariabilität	24
4.4	Wahl von Parametern und Parametervarianzen	27
5	Modellentwicklung und Modelldiskriminierung in Presto-Kinetics	29
5.1	Angewandtes Gauß-Newton-Verfahren für das Residuums-Funktional .	30
5.2	Gauß-Newton-Verfahren für das Overlap-Funktional	36
5.3	Reduzierte Richtungen als Hilfsmittel	43
5.4	Erweiterung der Software	47
6	Analytische Untersuchungen	51
6.1	Ableitungen des Overlap-Anteils	51
6.2	Analytische Ableitung der σ_{sim}	53
6.3	Übertragung der Normalverteilung von den Parametern auf die Zustände	54
6.4	Hesse-Matrix	55

7	Beispiel Reduzierte Richtungen	56
7.1	Parameterschätzung ohne Reduzierung der Richtungen	57
7.2	Parameterschätzung mit Verfahren der Reduzierten Richtungen	58
7.3	Bewertung	59
II	Modellierung in der Pharmakokinetik	61
8	Modularität und Orthogonalität als Konstruktionsprinzip der computergestützten Modellierung	61
9	Modellierung in der Pharmakokinetik	66
9.1	Erste Pharmakokinetische Modelle	67
9.2	Physiologie-basierte PK-Modelle und Strukturbildung	72
10	Kalkül zum automatischen Aufstellen des DGL-Systems	78
10.1	Elementare Prozesstypen	80
10.2	Pharmakokinetischer Operator PK im Subkompartiment	92
10.3	Operator PK im Kompartiment	93
10.4	Vollständiges Körper-Modell	94
10.5	Gesamtdifferentialgleichungssystem	96
11	Konzept der Orthogonalen Parameterbasis	100
12	In silico-Modellierung mit MEDICI-PK	104
12.1	Zuordnung der Strukturen	104
12.2	Simulationsobjekt	112
12.3	Auswertung und Ergebnisse	116
12.4	Intelligenz in der Software	119
12.5	Annahmen und Möglichkeiten in Medici-PK	120
12.6	Sicherheitsaspekte	122
12.7	Numerische Lösung	122

13 Effektiver Wissenserwerb am Beispiel	125
13.1 Das Beispiel: Diazepam in der Ratte	125
13.2 Vorarbeiten in MEDICI-PK	127
13.3 Anlegen eines Projekts für das Beispiel	130
13.4 Untersuchungen durch Komponentenwechsel	133
14 Beispiel Overlap-Konzept in der PK	138
14.1 Residuen-Ergebnisse der PE	140
14.2 Overlap-Auswertung in der PE	141
14.3 Bewertung	148
15 Abschliessende Bemerkungen	149
16 Zusammenfassung	151
III Anhang	153
17 EULSIM-Anwendung auf Pharmakokinetische Problemstellung	153
17.1 Rechte Seite und Dimensionen	153
17.2 Ableitung	154
18 Klassische Numerische Methoden der Modelldiskriminierung	160
18.1 Newton-Verfahren und Eigenschaften	160
18.2 Implementierter Algorithmus	166
18.3 Direkte Verfahren (Boxsuche und Simulated Annealing)	168
19 Datenstrukturen in MEDICI-PK	173
19.1 Einheitentypen und Einheitensystem	173
19.2 Modellbasis	176
19.3 Organtypen	179
19.4 Projekte	180

20 Implementation der Bindungsmodelle	186
Literaturverzeichnis	189