

15 Abschliessende Bemerkungen

Mit dem Overlap-Konzept wurde ein neues Kriterium zur Bewertung von Modellen entwickelt, welches die Entscheidung zur Selektion von Modellen in einer frühen Phase der Modellentwicklung unterstützen kann. Die zugrundeliegende Idee ist natürlich, die theoretische Herleitung vollständig.

In demselben Masse, in dem man einen Modellierer zur Bewertung seiner Modelle auffordert, muss das neue Kriterium ebenso einer Bewertung unterzogen werden. Dies kann nicht alleine anhand akademischer Modelle geschehen. Es ist elementar, das neue Kriterium anhand komplexer Modelle und auch anhand von vielen verschiedenen Modelltypen zu prüfen, und es reicht nicht aus, es als akademische Idee bestehen zu lassen. Aus diesem Grund war die Implementierung des Konzeptes als Bestandteil eines anerkannten Softwarepaketes notwendig. Damit ist es jetzt möglich, dieses Bewertungskriterium auf sämtliche Probleme, die in Presto-Kinetics rechenbar sind, anzuwenden. Betroffen sind daher nicht nur Reaktionssysteme aus der Technischen Chemie (dem eigentlichen Anwendungsbereich des Programmpaketes), sondern grundsätzlich alle Probleme, die sich als ODE-System darstellen lassen. Dies konnten wir im Zusammenhang mit Bindungsmodellen der Pharmakokinetik auch zeigen. Das Konzept wurde unabhängig von Problemklassen formuliert und konnte inzwischen auch in Predici, einem Programmpaket zur Simulation von Polymerisationsprozessen, integriert werden. Damit sind wir nun in der Lage, Rückschlüsse über die Güte und Anwendbarkeit des Kriteriums zu ziehen.

Die notwendige theoretische Erweiterung der bestehenden Implementation des Gauss-Newton-Algorithmus zur Parameterschätzung wurde, basierend auf einer linearen Störungspropagation, ausgeführt; Überlegungen zu möglichen eingeschleusten Abhängigkeiten zwischen Parametern und ihren Standardabweichungen führten zur Entwicklung des Verfahrens der „Reduzierten Richtungen“. Dieses Verfahren, welches die Beschränkung der Bewegungsrichtungen innerhalb des Gauss-Newton-Algorithmus auf voneinander unabhängige essentielle Richtungen leistet, konnte auf modulare Art und Weise in den Optimierungsalgorithmus in Presto-Kinetics eingefügt werden; unabhängig vom Overlap konnte es auch für den Gauss-Newton-Algorithmus innerhalb einer PE mit Residuumsfunktional ausgenutzt werden.

Auch bei dieser Erweiterung gilt: erst durch die intensive Anwendung in verschiedenen Zusammenhängen ist eine Bewertung möglich. Durch eine breite Anwenderschar wurde es mittlerweile auf eine große Palette von Problemen angewendet. Die Aussage „bei allen Problemen, bei denen der Gauss-Newton unter dem Residuumsfunktional ohne Reduzierte Richtungen zu einer Lösung führt, führt der Gauss-Newton mit dem Verfahren der Reduzierten Richtungen bei identischen Startwerten in höchstens genausovielen Schritten zu einer Lösung“ ist damit empirisch bestätigt. Darüber hinaus leistet diese Erweiterung eine Einschätzung der Abhängigkeit der Parameter eines Problems durch Angabe der Anzahl essentieller Richtungen, beruhend auf einer Singulärwertzerlegung, und ist in der Lage, in jedem Schritt der PE die ursprünglich ermittelte Parameterrichtung so zu beeinflussen, dass selbst bei Vorliegen von Abhängigkeiten unter den Parametern eine der dann nicht-eindeutigen Lösungen erreicht wird. Gerade dieser Punkt ist für Modellentwicklung und Modellbewertung auch und gerade in der ersten Modellierphase sehr wichtig, wenn nämlich noch wenig Kenntnis über ein Modell vorliegt und Abhängigkeiten zwischen Parametern nicht ohne gleichzeitige,

aber nicht-gewollte Einschränkungen in der Kinetik eliminiert werden können.

Für das Gebiet der Pharmakokinetik steht jetzt mit dem neuen Programmpaket MEDICI-PK ein Simulationswerkzeug zur Verfügung, welches aufgrund seiner Herangehensweise und Struktur bisher einzigartig ist. Die einem pharmakokinetischen Modell zugrundeliegenden Informationen wurden in orthogonale Strukturen zerlegt, was in der Konsequenz ermöglicht, Auswirkungen einer Änderung in der Modellierung, sei es eine Änderung der Parameter, der Parameterwerte, der Topologie oder der Elementarprozesse, bestimmten Strukturen zuordnen zu können. Dieses Programmpaket erlaubt im einfachsten Fall das Simulieren eines, je nach Wunsch mehr oder weniger komplexen, physiologiebasierten Modells, läßt aber auch zu, dass viel weitergehende Fragestellungen (Simulation bei wechselnden Wirkstoffen, ..) schnell, einfach und transparent durchgeführt werden können.

MEDICI-PK wurde bereits in einer Schulung im Fachbereich Bioinformatik der FU Berlin eingesetzt; die an diese Einführung anschließenden Projekte sind in Bachelor-Arbeiten festgehalten ([50],[33],[34]). Dort wurden für die aktuelle Pharmaforschung essentielle Fragestellungen bearbeitet und mit großer Resonanz präsentiert. Es wird in naher Zukunft ein Projekt mit einem der führenden Pharmafirmen in Deutschland geben.

Durch das neue Programm wird den Modellierern der PK ein Werkzeug in die Hand gegeben, mit dem völlig neue, eigene Modellideen umgesetzt werden können. Diese Vielfalt an neuen Modellen erfordert natürlich ein Bewertungskonzept bzgl. gegebener Messdaten. Dass das Overlap-Konzept bei diesen mit Modellen aus der Technischen Chemie vergleichbaren Modellen einsetzbar ist, war zu erwarten, konnte aber an einem Beispiel auch gezeigt werden.