

**Schätzung der Input- und Response-Funktion bei  
numerischer Konvolution und Dekonvolution im  
Rahmen pharmakokinetischer Untersuchungen**

von Stephan Köhne-Voß

**Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Naturwissenschaften

- Dr. rer.nat. -

Vorgelegt im Fachbereich 3 (Mathematik & Informatik)

der Universität Bremen

im Oktober 2005

Datum des Promotionskolloquiums: 21. November 2005

Gutachter: Prof. Dr. Iris Pigeot-Kübler (Universität Bremen)  
Dr. Peter Nörtersheuser (Abbott GmbH&Co. KG, Ludwigshafen)

---

# Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>1</b>
<b>2.</b>	<b>Hintergrund und statistisches Modell .....</b>	<b>5</b>
2.1.	Hintergrund .....	5
2.2.	Notation und statistisches Modell .....	10
<b>3.</b>	<b>Versuchdesigns mit äquidistanten und identischen Messzeitpunkten .....</b>	<b>15</b>
3.1.	Schätzung der Response-Funktion .....	15
3.1.1.	Asymptotische Verteilung des Schätzers .....	20
3.1.2.	Jackknife-Verfahren .....	32
3.2.	Schätzung der Input-Funktion .....	51
3.3.	Bemerkungen zu Versuchsdesigns mit äquidistanten und identischen Messzeitpunkten.....	62
<b>4.</b>	<b>Varianzschätzung bei allgemeineren Versuchdesigns .....</b>	<b>64</b>
4.1.	Schätzung der Response-Funktion .....	64
4.2.	Schätzung der Input-Funktion .....	76
<b>5.</b>	<b>Eine Simulationsstudie.....</b>	<b>87</b>
5.1.	Pharmakokinetische Simulationen .....	88
5.1.1.	Design.....	88
5.1.2.	Ergebnisse.....	91
5.2.	Statistische Simulationen .....	95
5.2.1.	Design.....	96
5.2.2.	Ergebnisse.....	104
<b>6.</b>	<b>Ein Beispiel .....</b>	<b>112</b>
<b>7.</b>	<b>Zusammenfassung, Diskussion und Ausblick.....</b>	<b>118</b>

---

---

<b>Literatur .....</b>	<b>126</b>
<b>Anhang .....</b>	<b>130</b>
Anhang A: Grenzwertsätze für transformierte Zufallsvektoren und Jackknife-Statistiken .....	130
Anhang B: Symbolverzeichnis.....	132
Anhang C: Ergebnisse der pharmakokinetischen Simulationen .....	134
Anhang D: Ergebnisse der statistischen Simulationen.....	136
Anhang E: Definition des Bootstrap-Varianzschätzers.....	142
Anhang F: Individuelle Werte und deskriptive Statistiken für Theophyllin-Konzentrationen (mg/l) nach iv Gabe von 250 mg Theophyllin und oraler Gabe einer 500 mg Theophyllin Retardformulierung.....	143

---

---

## 1. Einleitung

Sobald in der pharmazeutischen Forschung ein Wirkstoff zur Behandlung einer Krankheit oder eines Krankheitssymptoms identifiziert wurde, wird nach einer geeigneten Darreichungsform für den Patienten gesucht. Oft sind orale Formulierungen mit kontrollierter Wirkstofffreisetzung besonders vorteilhaft, da sie es erlauben, Wirkstoffspiegel über einen längeren Zeitraum im therapeutischen Bereich zu erzielen.

Nach oraler Gabe einer Arzneimittelformulierung hängt der zeitliche Verlauf der Wirkstoffkonzentrationen im Blut im wesentlichen von drei Prozessen ab: der Freisetzung des Wirkstoffes im Magen-Darm Trakt, dem Transport ins Blut, und der Elimination des Wirkstoffes aus dem Blut. Die Überführung des Wirkstoffes ins Blut erfolgt dabei häufig so schnell, dass dieser Schritt vernachlässigt werden kann.

Mittels der Theorie der linearen Systeme (Langenbucher, 1982a; Veng-Pedersen, 1988a, 1988b) lässt sich zeigen, dass unter bestimmten Umständen die Funktion, die den Konzentrationsverlauf nach oraler Gabe der Formulierung beschreibt, sich als Faltung (Konvolution) zweier Funktionen ergibt, von denen eine die Freisetzung und eine die Elimination des Wirkstoffes beschreibt. In der Terminologie der linearen Systeme werden diese drei Funktionen Response-Funktion, Input-Funktion, und Impuls-Response genannt. Bei der statistischen Analyse pharmakokinetischer Daten stellt sich häufig die Aufgabe, aus Messdaten für zwei der drei genannten Funktionen Informationen über die dritte abzuleiten. Dabei wird die Berechnung des oralen Konzentrationsprofils (Response-Funktion) bei bekannter Elimination und Freisetzung, als Konvolution bezeichnet. Die Bestimmung der Wirkstofffreisetzung (Input-Funktion) aus dem Konzentrationsverlauf nach oraler Gabe und bei bekannter Elimination hingegen wird Dekonvolution genannt. Rechenverfahren zur Konvolution und Dekonvolution, die keine parametrische Form der drei genannten Funktionen voraussetzen, werden in der biopharmazeutischen Literatur gemeinhin „numerisch“ genannt.

Da die Durchführung von Konvolutionen und Dekonvolutionen eine häufige und wichtige Aufgabe bei der Entwicklung von Arzneimittelformulierungen ist, gibt es in der mathematischen und pharmazeutischen Literatur zahlreiche Veröffentlichungen dazu (z.B. Langenbucher, 1982b; Gillespie, 1997; O'Hara et al, 2001). In den

---

Arbeiten zu diesem Thema werden aber vorwiegend pharmazeutische oder numerische Aspekte der benutzten Verfahren diskutiert. Trotz der hohen praktischen Bedeutung hat das Thema bis jetzt nur in sehr geringen Umfang Eingang in die statistische Literatur gefunden (Dunne, O'Hara, Devane, 1999; Mauger, Chinchilli, 1997).

In dieser Arbeit werden numerische Verfahren zur Konvolution und Dekonvolution als statistisches Schätzproblem betrachtet. Ziel ist es, Schätzer für die Input- und Response-Funktion anzugeben, ihre asymptotische Verteilung herzuleiten und verschiedene Ansätze zur Schätzung ihrer asymptotischen Varianz zu diskutieren. Ferner sollen asymptotische Konfidenzintervalle für die Zielgrößen angegeben werden.

Im Anschluss an diese Einleitung wird im zweiten Kapitel zunächst der biopharmazeutische Hintergrund der betrachteten Problemstellung erläutert. Die Funktionen, die die Freisetzung des Wirkstoffes, seine Elimination und den Konzentrationsverlauf nach oraler Gabe der Arzneimittelformulierung beschreiben, werden definiert und es werden die Bedingungen präzisiert, unter denen die letztgenannte Funktion sich als Faltung der beiden anderen darstellen lässt. Ferner wird das dieser Arbeit zu Grunde liegende statistische Modell erläutert.

In Kapitel 3 werden Schätzer für die Response-Funktion und die Input-Funktion vorgeschlagen, die sich an in der biopharmazeutischen Literatur bekannten Verfahren zur Konvolution und Dekonvolution anlehnen. Die asymptotischen Eigenschaften des Schätzers für die Response-Funktion werden unter der vereinfachenden Annahme diskutiert, dass Messungen für die Input-Funktion und die Impuls-Response zu äquidistanten und identischen Zeitpunkten vorliegen. Eine entsprechende Annahme wird für den Schätzer der Input-Funktion gemacht. Dies ermöglicht es, relativ einfache Formeln für die Schätzer und ihre asymptotische Varianz anzugeben.

Da stets nur endlich viele Beobachtungszeitpunkte zur Verfügung stehen, können selbst im statistischen Idealfall fehlerfreier Messungen die Response- und die Input-Funktion nicht exakt bestimmt werden. Es wird gezeigt, dass die Schätzer für diese Funktionen jeweils fast sicher gegen einen Grenzwert konvergieren, der als numerische Approximation der Zielfunktionen aufgefasst werden kann. Die

---

asymptotische Verteilung der Schätzer wird diskutiert und asymptotische Konfidenzintervalle für die Zielgrößen werden angegeben.

Zur Schätzung der asymptotischen Varianz der Schätzer für die Response- und Input-Funktion werden verschiedene Verfahren basierend auf der Delta-Methode und dem Jackknife-Verfahren untersucht. Bei letzterem werden zwei Ansätze diskutiert. Die Jackknife-Varianz vom Typ I stützt sich auf bekannte Vorschläge aus der Literatur, und es wird untersucht, inwieweit diese auf das vorliegende Problem angewendet werden können. Beim Typ II wird ein neuer Ansatz vorgeschlagen, der versucht, dem speziellen Umstand Rechnung zu tragen, dass bei den im Rahmen dieser Arbeit betrachteten Situationen häufig mehr Messungen pro Untersuchungseinheit als Untersuchungseinheiten vorliegen. Die Jackknife-Varianz vom Typ II unterscheidet sich vom Typ I durch eine unterschiedliche Festlegung dessen, was bei der Bildung der Pseudostichproben als eine Beobachtung aufgefasst wird. Während z.B. beim Typ I alle Konzentrationsmessungen eines Probanden als eine Beobachtung angesehen werden, wird beim Typ II eine einzelne Konzentrationsmessung zu einem bestimmten Zeitpunkt als Beobachtung interpretiert. Mit einem ähnlichen Ansatz konnte Pigeot (1991) Jackknife-Schätzer in der Kontingenztafelanalyse verbessern. Zum Abschluss des dritten Kapitels werden mögliche Abschwächungen der Annahme äquidistanter und identischer Messzeitpunkte diskutiert.

Kapitel 4 beschäftigt sich mit der Schätzung der Response- und Input-Funktion in allgemeineren Versuchdesigns, bei denen diese Voraussetzung nicht mehr gegeben ist.

Um Informationen über das Verhalten der Schätzer in praxisnahen Situationen zu gewinnen, wird in Kapitel 5 eine Simulationsstudie durchgeführt. Dabei wird der Frage nachgegangen, wie gut die Grenzwerte der Schätzer die Response- und Input-Funktion approximieren und ihr Verhalten bei in der Praxis üblichen Fallzahlen untersucht. Neben den zuvor theoretisch diskutierten Varianzschätzern wird bei der Simulation auch das Bootstrap-Verfahren als mögliche Alternative zur Jackknife-Methode berücksichtigt.

Zur Illustration der in dieser Arbeit diskutierten Methoden beschreibt Kapitel 6 beispielhaft die Schätzung der Wirkstofffreisetzung aus einer Theophyllin Retardformulierung.

---

Kapitel 7 fasst die wichtigsten Ergebnisse dieser Arbeit zusammen, diskutiert ihre Anwendung in praktischen pharmakokinetischen Untersuchungen und weist auf weitere mögliche Aufgabenstellungen im Zusammenhang mit numerischen Verfahren zur Konvolution und Dekonvolution hin.



---

## 2. Hintergrund und statistisches Modell

### 2.1. Hintergrund

Neben der Suche nach geeigneten Wirkstoffen zur Behandlung von Krankheiten, ist die Entwicklung optimierter Darreichungsformen das Hauptanliegen der pharmazeutischen Forschung. Insbesondere bei der Behandlung chronischer Krankheiten, bei denen es nicht darauf ankommt, einen kurzfristigen Effekt zu erzielen, sondern die Wirkstoffspiegel im Blut über einen möglichst langen Zeitraum im therapeutischen Bereich zu halten, werden häufig orale Formulierungen mit kontrollierter Wirkstofffreisetzung eingesetzt.

Nach oraler Gabe muss der Wirkstoff zunächst im Magen-Darm Trakt aus der Formulierung freigesetzt und ins Blut transportiert werden bevor er eine Wirkung erzielen kann. Die Überführung des Wirkstoffes aus dem Magen-Darm Trakt ins Blut erfolgt häufig so schnell, dass die Dauer dieses Schrittes vernachlässigt werden kann. Die Freisetzung des Wirkstoffes kann vom Hersteller auf verschiedene Weise beeinflusst werden. Zum Beispiel ist es möglich, die in der Formulierung enthaltene Wirkstoffmenge in verschiedene Portionen aufzuteilen, die dann mit sich unterschiedlich schnell auflösenden Hüllen umgeben werden. Die Freisetzung des Wirkstoffes wird in der Regel als kumulative Freisetzungsfunktion angegeben. Sie stellt den Anteil des freigesetzten Wirkstoffes an der in der Formulierung enthaltenen Gesamtwirkstoffmenge in Abhängigkeit von der Zeit dar.

Neben der Freisetzung hängt der zeitliche Verlauf der Wirkstoffkonzentrationen nach oraler Gabe einer Arzneimittelformulierung davon ab, wie schnell der Wirkstoff vom Körper aus dem Blut eliminiert wird. Er kann entweder unverändert ausgeschieden oder über metabolische Zwischenschritte abgebaut werden. Um die Elimination des Wirkstoffes aus dem Blut zu ermitteln, wird er üblicherweise einer Anzahl von Probanden intravenös (iv) verabreicht. Durch das direkte Einbringen des Wirkstoffes ins Blut wird der Prozess der Freisetzung umgangen, und die zu verschiedenen Zeitpunkten gemessenen Wirkstoffkonzentrationen stellen unverfälscht den zeitlichen Verlauf der Wirkstoffelimination aus dem Blut dar.

Ist der zeitliche Verlauf der Freisetzung und der Elimination des Wirkstoffes bekannt, stellt sich die Frage, wie daraus das Konzentrationsprofil nach oraler Gabe der

---

untersuchten Darreichungsform, d.h. der zeitliche Verlauf des kombinierten Freisetzungs- und Eliminationsprozesses, ermittelt werden kann. Mittels der Theorie der linearen Systeme (Langenbucher, 1982a; Veng-Pedersen, 1988a, 1988b) kann gezeigt werden, dass unter der Annahme der Gültigkeit des Superpositionsprinzips dieses Problem durch die Berechnung eines Konvolutionsintegrals gelöst werden kann. Das Superpositionsprinzip besagt, dass die Konzentrationen von Wirkstoffdosen, die zu verschiedenen Zeitpunkten in das Blut eingebracht werden, sich additiv überlagern. Dies gilt unter anderem für alle Wirkstoffe, deren Elimination durch eine sogenannte lineare Kinetik, z.B. einem Kompartiment-Modell mit Eliminationsraten erster Ordnung, beschrieben werden kann.

Wir nehmen für die folgenden Untersuchungen an, dass das Superpositionsprinzip anwendbar ist. Dann ist das Konzentrations-Zeit Profil  $c_{po}(t)$  nach oraler Applikation einer Formulierung, für die die kumulative Wirkstofffreisetzung durch die Funktion  $\alpha(t)$  und die Wirkstoffelimination aus dem Blut durch die Funktion  $\mu(t)$  beschrieben wird, gegeben durch (Langenbucher, 1982a):

$$c_{po}(t) = \mu(t) * \alpha'(t) = \int_0^t \mu(t-u) \cdot \alpha'(u) du = \int_0^t \mu(t-u) d\alpha(u) .$$

Hierbei sind  $c_{po}(t)$ ,  $\alpha(t)$  und  $\mu(t)$  Funktionen der Zeit und  $\alpha'(t)$  ist die Ableitung von  $\alpha(t)$  nach der Zeit. In der Terminologie der linearen Systeme ist  $\mu(t)$  die Impuls-Response,  $\alpha'(t)$  die Input-Funktion und  $c_{po}(t)$  die Response-Funktion. Die Berechnung von  $c_{po}(t)$  aus  $\mu(t)$  und  $\alpha'(t)$  oder  $\alpha(t)$ , d.h. die Bestimmung des Konzentrationsprofils bei bekannter Elimination und Freisetzung, wird als Konvolution bezeichnet. Die Berechnung von  $\alpha'(t)$  oder  $\alpha(t)$  aus  $\mu(t)$  und  $c_{po}(t)$ , d.h. die Bestimmung der Wirkstofffreisetzung bei bekanntem Konzentrationsverlauf nach oraler und intravenöser Gabe, wird Dekonvolution genannt. Mathematische Eigenschaften des Konvolutionsintegrals, die im Zusammenhang mit pharmakokinetischen Modellen von Interesse sind, finden sich z.B. in Veng-Pedersen (1988b).

Wir werden für unsere Untersuchungen entweder annehmen, dass Beobachtungen für  $\mu(t)$  und  $\alpha(t)$  verfügbar sind und dass das Ziel die Schätzung der Response-

---

Funktion  $c_{po}(t)$  ist (Konvolution) oder wir werden voraussetzen, dass Beobachtungen für  $\mu(t)$  und  $c_{po}(t)$  vorliegen, wobei dann das Ziel die Schätzung der kumulativen Input-Funktion  $\alpha(t)$  ist (Dekonvolution).

Im folgenden Beispiel werden zwei häufig benutzte Funktionen zur Beschreibung der Wirkstoffelimination und –freisetzung vorgestellt.

### Beispiel 2.1

Die Elimination des Wirkstoffes nach intravenöser Gabe erfolge entsprechend einem Ein-Kompartiment-Modell mit einer Eliminationsrate erster Ordnung

$$\mu(t) = \frac{D}{V} \cdot \exp(-k_e \cdot t),$$

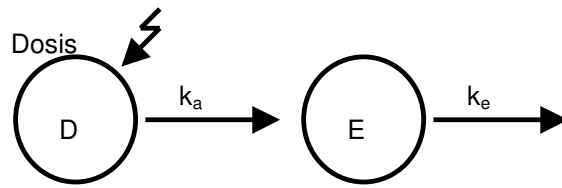
wobei  $D$  die Dosis,  $V$  das Verteilungsvolumen und  $k_e$  die Eliminationsrate bezeichnet. Für die Freisetzung des Wirkstoffes wird eine Freisetzungskurve erster Ordnung zu Grunde gelegt

$$\alpha(t) = 1 - \exp(-k_a \cdot t).$$

Dann ergibt die Berechnung des Konvolutionsintegrals für die Wirkstoffkonzentrationen nach oraler Gabe folgende Response-Funktion:

$$\begin{aligned} c_{po}(t) &= \int_0^t \frac{D}{V} \cdot \exp(-k_e \cdot (t-u)) \cdot k_a \cdot \exp(-k_a \cdot u) du \\ &= \frac{D \cdot k_a}{V} \cdot \exp(-k_e \cdot t) \cdot \int_0^t \exp((k_e - k_a) \cdot u) du \\ &= \frac{D \cdot k_a}{V} \cdot \exp(-k_e \cdot t) \cdot \frac{1}{k_e - k_a} \cdot (\exp((k_e - k_a) \cdot t) - 1) \\ &= \frac{D}{V} \frac{k_a}{k_e - k_a} \cdot (\exp(-k_a \cdot t) - \exp(-k_e \cdot t)). \end{aligned}$$

Dies ist die übliche Funktion zur Beschreibung der Wirkstoffspiegelkonzentrationen in einem Ein-Kompartiment-Modell mit Input in ein Depotkompartiment, einer linearen Absorptionsrate  $k_a$  und einer linearen Eliminationsrate  $k_e$  (siehe Abbildung 2.1).



**Abbildung 2.1** Ein-Kompartiment-Modell mit Depot (D) - und Eliminationskompartiment (E)

Die Funktion  $c_{po}(t)$  lässt sich alternativ auch als Lösung des Differentialgleichungssystems

$$\frac{d c_D(t)}{d t} = -k_a \cdot c_D(t),$$

$$\frac{d c_{po}(t)}{d t} = k_a \cdot c_D(t) - k_e \cdot c_{po}(t)$$

mit der Anfangsbedingung  $c_{po}(0) = 0$  herleiten, mit dem das Kompartiment-Modell beschrieben werden kann. Hierbei beschreiben dann  $c_D(t)$  und  $c_{po}(t)$  die Konzentrationsverläufe im Depot- bzw. Eliminationskompartiment. Ein jeweils typischer Verlauf der Funktionen  $\mu(t)$ ,  $\alpha(t)$  und  $c_{po}(t)$  ist in Abbildung 2.2 dargestellt.

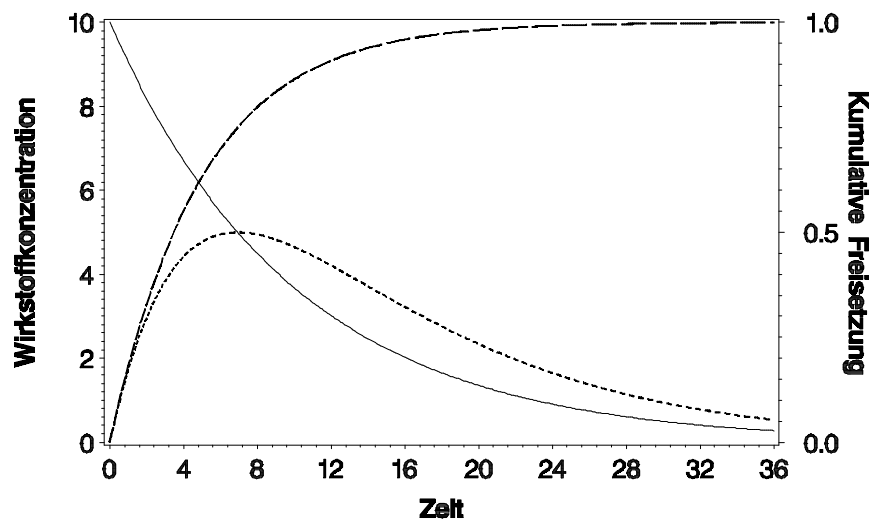


Abbildung 2.2 Exemplarischer Verlauf der Funktionen aus Beispiel 2.1 mit  $D=1$ ,  $V=10$ ,  $k_e=0.1$ ,  $k_a=0.2$

—  $\mu(t)$ , ...  $C_{po}(t)$       Wirkstoffkonzentrationen (linke Achse)  
 - - -  $\alpha(t)$                       kumulative Freisetzung (rechte Achse)

Neben den im Beispiel genannten Funktionen gibt es zahlreiche weitere, die routinemäßig zur Beschreibung der Wirkstoffelimination und -freisetzung benutzt werden (siehe z.B. Meier, Rettig, Hess, 1981). Zur Modellierung der Elimination werden häufig Linearkombinationen von Exponentialfunktionen benutzt oder Funktionen, die als Lösung von Differentialgleichungen beschrieben werden. Zur Beschreibung der kumulativen Freisetzung werden monoton nichtfallende Funktionen benötigt, die an der Stelle null den Wert null annehmen und im Grenzwert mit wachsendem Argument gegen eins streben. Daher werden hier häufig Verteilungsfunktionen nichtnegativer Verteilungen wie z.B. der logarithmischen Normalverteilung oder der Weibullverteilung benutzt.

Neben ihrer Bedeutung für die Entwicklung oraler Arzneimittelformulierungen, spielen Konvolutionen und Dekonvolutionen auch eine zentrale Rolle im Rahmen von sogenannten *in vitro / in vivo* Korrelationen (IVIVC). Dabei wird versucht, die Freisetzung des Wirkstoffes in einem Rührgefäß als Modell für die Freisetzung im menschlichen Gastrointestinaltrakt zu benutzen. Gelingt es, das *in vitro* Experiment so zu gestalten, dass die Freisetzungen *in vitro* und *in vivo* gut korrelieren, kann dieser Zusammenhang in vielfacher Weise nutzbringend angewendet werden.

---

*In vitro / in vivo* Korrelationen werden z.B. in der Produktion und in der Qualitätskontrolle von Arzneimitteln verwendet.

Die Freisetzung der Wirkstoffes im menschlichen Körper kann in der Regel nicht direkt beobachtet werden. Daher kann die Freisetzung *in vitro* nur mit der Freisetzung *in vivo* korreliert werden, wenn diese zuvor mittels Dekonvolution bestimmt worden ist. Ist eine *in vitro / in vivo* Korrelation erfolgreich etabliert, kann damit zwar die Freisetzung des Wirkstoffes im menschlichen Körper vorhergesagt werden, aber nur mittels Konvolution können aus der Freisetzung die eigentlich interessierenden Wirkstoffspiegel nach oraler Applikation der Formulierung bestimmt werden.

*In vitro / in vivo* Korrelationen sind in der pharmazeutischen Industrie so bedeutsam, dass die US amerikanische Food and Drug Administration (FDA) zu diesem Thema eine eigene Richtlinie herausgebracht hat (FDA, 1997). Laut einer Erhebung der FDA enthielten von 1982 bis 1992, 9 von 60 Zulassungsanträgen für Wirkstoffformulierungen mit verzögerter Freisetzung (extended release) eine *in vitro / in vivo* Korrelation, während es von Oktober 1994 bis 1995 bereits 9 von 12 Zulassungsanträgen waren.

Der Umstand, dass Konvolution und Dekonvolution eine zentrale Rolle bei *in vitro / in vivo* Korrelationen einnehmen, unterstreicht die Bedeutung der in dieser Arbeit erfolgten Betrachtung dieser Verfahren als statistisches Schätzproblem.

## 2.2. Notation und statistisches Modell

Für die in dieser Arbeit dargestellten statistischen Modelle zur Schätzung der Konzentrationen nach oraler Gabe der Arzneimittelformulierung (Response-Funktion) und zur Schätzung der Wirkstofffreisetzung (Input-Funktion) vereinbaren wir folgende Notation. Weitere häufig benutzte Symbole sind darüber hinaus im Anhang B gelistet.

### Konzentrationsmessungen nach intravenöser (iv) Applikation (Impuls-Response)

$\mu(t)$

Konzentrationsfunktion nach iv  
Applikation

---

$t_j, j = 0, 1, \dots, m, t_0 = 0$	Zeitpunkte der Konzentrationsmessungen nach iv Applikation, $t_0 < t_1 < \dots < t_m$
$C_{ij} = C_i(t_j), i = 1, \dots, n,$ $j = 0, \dots, m$	Konzentration zum Zeitpunkt $t_j$ beim i-ten Probanden
$C_i = (C_{i0}, \dots, C_{im}), i = 1, \dots, n$	Vektor der Konzentrationsmessungen nach iv Applikation beim i-ten Probanden
$Y_{ij} = Y_i(t_j) = \ln(C_{ij})$	Natürlicher Logarithmus von $C_{ij}$
$Y_i = (Y_{i0}, \dots, Y_{im}), i = 1, \dots, n$	Vektor der logarithmierten Konzentratio- nen nach iv Applikation beim i-ten Probanden
$\varepsilon_{ij}, i = 1, \dots, n, j = 0, \dots, m$	Messfehler assoziiert mit $Y_{ij}$
$\varepsilon_i = (\varepsilon_{i0}, \dots, \varepsilon_{im}), i = 1, \dots, n$	Vektor mit Messfehlern nach iv Applikation für i-ten Probanden

#### Kumulative Freisetzung (Input-Funktion)

$\alpha(t)$	Kumulative Freisetzungsfunktion
$t_j^*, j = 0, 1, \dots, m^*, t_0^* = 0$	Zeitpunkte für die Beobachtung der kumulativen Freisetzung, $t_0^* < t_1^* < \dots < t_{m^*}^*$
$A_{ij} = A_i(t_j^*), i = 1, \dots, n^*,$ $j = 1, \dots, m^*, A_i(0) = 0$	Kumulative Freisetzung zum Zeitpunkt $t_j^*$ für die i-te Untersuchungseinheit
$A_i = (A_{i1}, \dots, A_{im^*}),$ $i = 1, \dots, n^*$	Vektor der kumulativen Freisetzung für die i-te Untersuchungseinheit
$X_{ij} = X_i(t_j^*) = \ln(A_{ij})$	Natürlicher Logarithmus von $A_{ij}$

---

$X_i = (X_{i1}, \dots, X_{im^*}),$ $i = 1, \dots, n^*$	Vektor der logarithmierten kumulativen Freisetzungswerte für die i-te Untersuchungseinheit
$\varepsilon_{ij}^*, i = 1, \dots, n^*, j = 1, \dots, m^*$	Messfehler assoziiert mit $A_{ij}$
$\varepsilon_i^* = (\varepsilon_{i1}^*, \dots, \varepsilon_{im^*}^*),$ $i = 1, \dots, n^*$	Vektor mit Messfehlern für i-te Untersuchungseinheit

### Konzentrationsmessungen nach oraler Applikation (Response-Funktion)

$c_{po}(t)$	Konzentrationsfunktion nach oraler Applikation
$t_j^{**}, j = 0, 1, \dots, m^{**}, t_0^{**} = 0$ $t_0^{**} < t_1^{**} < \dots < t_{m^{**}}^{**}$	Zeitpunkte der Konzentrationsmessungen nach oraler Applikation,
$B_{ij} = B_i(t_j^{**}), i = 1, \dots, n^{**},$ $j = 1, \dots, m^{**}$	Konzentration nach oraler Applikation zum Zeitpunkt $t_j^{**}$ beim i-ten Probanden
$B_i = (B_{i1}, \dots, B_{im^{**}}),$ $i = 1, \dots, n^{**}$	Vektor der Konzentrationsmessungen beim i-ten Probanden.
$Z_{ij} = Z_i(t_j^{**}) = \ln(B_{ij})$	Natürliche Logarithmen von $B_{ij}$
$Z_i = (Z_{i1}, \dots, Z_{im^{**}}),$ $i = 1, \dots, n^{**}$	Vektor der logarithmierten Konzentratio- nen nach oraler Applikation beim i-ten Probanden
$\varepsilon_{ij}^{**}, i = 1, \dots, n^{**}, j = 1, \dots, m^{**}$	Messfehler assoziiert mit $Z_{ij}$



---


$$\boldsymbol{\varepsilon}_i^{**} = (\varepsilon_{i1}^{**}, \dots, \varepsilon_{im^{**}}^{**}),$$

Vektor mit Messfehlern nach oraler

$$i = 1, \dots, n^{**}$$

Applikation für i-ten Probanden

Für die Schätzung der Response-Funktion  $c_{po}(t)$  (Konvolution) setzen wir die Modellannahmen  $V_1$  und für die Schätzung der Input-Funktion  $\alpha(t)$  (Dekonvolution) die Annahmen  $V_2$  voraus. Ferner nehmen wir für beide Fälle an, dass die Annahmen  $V_3 - V_5$  erfüllt sind.

$V_1$ : Kumulative Freisetzung (Input-Funktion):

-  $\alpha(t)$  stetig differenzierbar,  $\alpha(0) = 0$ ,  $\alpha(t)$  monoton nicht fallend,

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \alpha(t) = 1$$

$$- A_{ij} = \alpha(t_j) \cdot \exp(\varepsilon_{ij}^*) \Rightarrow X_{ij} = \ln(A_{ij}) = \ln(\alpha(t_j)) + \varepsilon_{ij}^*$$

$$- \varepsilon_1^*, \dots, \varepsilon_{n^*}^* \sim iid, E\{\varepsilon_i^*\} = 0, Var\{\varepsilon_i^*\} = \Sigma^* = (\sigma_{ij}^{2*})_{i,j=1,\dots,m^*}$$

$V_2$ : Konzentrationsmessungen nach oraler Applikation (Response-Funktion)

-  $c_{po}(t)$  stetig differenzierbar,  $c_{po}(0) = 0$ ,  $\lim_{t \rightarrow \infty} c_{po}(t) = 0$ ,  $c_{po}(t) > 0$

$$- B_{ij} = c_{po}(t_j) \cdot \exp(\varepsilon_{ij}^{**}) \Rightarrow Z_{ij} = \ln(B_{ij}) = \ln(c_{po}(t_j)) + \varepsilon_{ij}^{**}$$

$$\varepsilon_1^{**}, \dots, \varepsilon_{n^{**}}^{**} \sim iid, E\{\varepsilon_i^{**}\} = 0, Var\{\varepsilon_i^{**}\} = \Sigma^{**} = (\sigma_{jj'}^{2**})_{j,j'=1,\dots,m^{**}}$$

$V_3$ : Konzentrationsmessungen nach iv Applikation (Impuls-Response)

-  $\mu(t)$  stetig differenzierbar und streng monoton fallend,  $\mu(t) > 0$

$$- C_{ij} = \mu(t_j) \cdot \exp(\varepsilon_{ij}) \Rightarrow Y_{ij} = \ln(C_{ij}) = \ln(\mu(t_j)) + \varepsilon_{ij}$$

$$- \varepsilon_1, \dots, \varepsilon_n \sim iid, E\{\varepsilon_i\} = 0, Var\{\varepsilon_i\} = \Sigma = (\sigma_{jj'}^2)_{j,j'=0,\dots,m}$$

---

#### V<sub>4</sub> : Stochastische Unabhängigkeit der Fehler

Konvolution:  $\varepsilon_1, \dots, \varepsilon_n, \varepsilon_1^*, \dots, \varepsilon_{n^*}^* \text{ st. u.}$

bzw.

Dekonvolution  $\varepsilon_1, \dots, \varepsilon_n, \varepsilon_1^{**}, \dots, \varepsilon_{n^{**}}^{**} \text{ st. u.}$

Für asymptotische Überlegungen nehmen wir weiterhin an, dass die Anzahl der Messwiederholungen in konstantem Verhältnis wächst.

#### V<sub>5</sub> : Asymptotisches Modell

Konvolution:  $N^* = n + n^* \rightarrow \infty, \frac{n}{N^*} = \lambda > 0, \frac{n^*}{N^*} = \lambda^* > 0$

bzw.

Dekonvolution:  $N^{**} = n + n^{**} \rightarrow \infty, \frac{n}{N^{**}} = \lambda > 0, \frac{n^{**}}{N^{**}} = \lambda^{**} > 0$

Bei den weitaus meisten Methoden zur Bestimmung von Konzentrationen (Assays), wächst der Messfehler mit den gemessenen Werten. Daher wird in den Modellannahmen V<sub>1</sub> – V<sub>3</sub> für die Konzentrationen nach intravenöser und oraler Applikation des Wirkstoffes und die kumulative Wirkstofffreisetzung ein exponentielles Fehlermodell unterstellt. Aus der Reihenentwicklung der Exponentialfunktion ergibt sich unter Vernachlässigung der Terme zweiter und höherer Ordnung  $\exp(\varepsilon_{ij}) \approx 1 + \varepsilon_{ij}$ . Damit erhält man z.B. für die Konzentrationen nach intravenöser Applikation  $C_{ij} \approx \mu(t_j) \cdot (1 + \varepsilon_{ij})$ , d.h. die Verwendung eines exponentiellen Fehlermodells entspricht für nicht zu große Fehler der Annahme eines proportionalen Fehlers. Da ein exponentieller Fehler der Messwerte einem additiven Fehler auf der logarithmischen Skala entspricht, werden wir im Folgenden mit den logarithmierten Konzentrationswerten rechnen. Die logarithmische Transformation hat ferner den Vorteil, in der Regel die Schiefe der beobachteten Werte zu reduzieren und zu einer annähernd symmetrischen Verteilung zu führen. Dies ist für asymptotische Betrachtungen von Vorteil, da symmetrische Verteilungen sich besser durch Normalverteilungen approximieren lassen als schiefe.

---

### 3. Versuchdesigns mit äquidistanten und identischen Messzeitpunkten

In Kapitel 3.1 beschäftigen wir uns mit der Schätzung der Response-Funktion, wobei wir vorläufig die zusätzliche Annahme machen, dass Messungen für die Impuls-Response und die Input-Funktion zu gleichen, äquidistanten Messzeitpunkten vorliegen. Ein heuristisch motivierter Schätzer für die Response-Funktion wird vorgestellt. Seine asymptotischen Eigenschaften und verschiedene Ansätze zur Schätzung seiner asymptotischen Varianz werden diskutiert.

In Kapitel 3.2 wenden wir uns der Schätzung der Input-Funktion zu, wobei wir, analog zu Kapitel 3.1, zunächst die Annahme machen, dass Messungen für die Impuls-Response und die Response-Funktion zu gleichen, äquidistanten Messzeitpunkten vorliegen. Ein Schätzer für die kumulative Input-Funktion wird vorgeschlagen, und seine asymptotischen Eigenschaften werden unter besonderer Berücksichtigung der Schätzung der asymptotischen Varianz diskutiert.

Kapitel 3.3 diskutiert einige mögliche Abschwächungen der Voraussetzung gleicher und äquidistanter Messzeitpunkte.

#### 3.1. Schätzung der Response-Funktion

Die im Folgenden vorgestellten Methoden zur Schätzung der Response-Funktion und der Input-Funktion können insofern als nichtparametrisch bezeichnet werden, als dass für die Funktionen, die zur Beschreibung der Wirkstofffreisetzung und der Konzentrationsverläufe nach intravenöser und oraler Dosierung benutzt werden, d.h.  $\alpha(t)$ ,  $\mu(t)$  und  $c_{po}(t)$ , keine parametrisierte Form unterstellt wird.

Um einen Schätzer für die Response-Funktion  $c_{po}(t)$  herzuleiten, nehmen wir an, dass  $\alpha'(t)$  durch eine stückweise konstante Funktion approximiert werden kann:

$$\alpha'(t) \approx a_i \quad \forall t_{i-1}^* < t \leq t_i^*, \quad i = 1, \dots, m^*, \quad t_0^* = 0.$$

Aus mathematischer Sicht bedeutet diese Annahme, dass wir für  $\alpha(t)$  zwischen den Messzeitpunkten eine lineare Interpolation durchführen. Vom pharmakokinetischen Standpunkt aus lässt sie sich so interpretieren, dass die

zwischen zwei Beobachtungszeitpunkten in den Körper eingebrachte Dosis gleichmäßig im Sinne einer Kinetik 0. Ordnung, wie z.B. bei einer Infusion mit konstanter Infusionsrate, eingebracht wird.

Mit dieser Annahme ergibt sich für das Konvolutionsintegral zu einem Zeitpunkt

$$t_j^* \in \{t_1^*, \dots, t_m^*\} :$$

$$\begin{aligned} c_{po}(t_j^*) &= \int_0^{t_j^*} \mu(t_j^* - u) \cdot \alpha'(u) du \\ &\approx \sum_{i=1}^j a_i \int_{t_{i-1}^*}^{t_i^*} \mu(t_j^* - u) du \\ &= \sum_{i=1}^j a_i \int_{t_j^* - t_i^*}^{t_j^* - t_{i-1}^*} \mu(u) du \\ &= \sum_{i=1}^j a_i \cdot AUC_{(t_j^* - t_i^*, t_j^* - t_{i-1}^*)} . \end{aligned}$$

Numerische Verfahren zur Berechnung des Konvolutionsintegrals bei denen Freisetzungsraten mit AUC-Flächen (AUC = Area Under the Curve) multipliziert werden, sind in der biopharmazeutischen Literatur seit den 70er Jahren als "Point-Area" Methoden bekannt (z.B. Vaughan, Dennis, 1978).

Um aus dem numerischen Verfahren einen statistischen Schätzer für die erwartete Konzentration nach oraler Gabe zum Zeitpunkt  $t_j^* \in \{t_1^*, \dots, t_m^*\}$  abzuleiten, müssen Schätzer für die Freisetzungsraten  $a_i$  und die partiellen Flächen unter der Konzentrations-Zeit Kurve definiert werden.

Als Schätzer für die Freisetzungsraten im Zeitintervall  $(t_{i-1}^*, t_i^*]$  definieren wir:

$$\begin{aligned} \hat{a}_1 &= \exp(\bar{X}_{\bullet 1}) / t_1^* , \\ \hat{a}_i &= \frac{\exp(\bar{X}_{\bullet i}) - \exp(\bar{X}_{\bullet i-1})}{(t_i^* - t_{i-1}^*)} , i = 2, \dots, m , \quad \bar{X}_{\bullet i} = \frac{1}{n^*} \sum_{k=1}^{n^*} \bar{X}_{ki} . \end{aligned}$$

Bei der Schätzung der AUC im Intervall  $(t_j^* - t_i^*, t_j^* - t_{i-1}^*]$  ist zu beachten, dass die Konzentrationen nach intravenöser Gabe nicht notwendigerweise zu den durch die

---

Intervallgrenzen bestimmten Zeitpunkten gemessen werden. Dies ist entweder durch ein geeignetes Versuchsdesign sicherzustellen oder die Konzentrationswerte an den Intervallgrenzen müssen, z.B. durch Interpolation, geschätzt werden.

In diesem Kapitel machen wir die zusätzliche Annahme, dass Messwerte für die Konzentrationen nach intravenöser Gabe (Impuls-Response) und die Freisetzung (Input-Funktion) zu gleichen, äquidistanten Zeitpunkten vorliegen:

$$t_j = t_j^* \quad \forall j = 1, \dots, m = m^*,$$

$$\Delta t_j = t_j - t_{j-1} = \Delta t, \quad t_0 = 0.$$

Diese Annahme impliziert

$$t_j = j \cdot \Delta t, \quad j = 0, 1, \dots, m,$$

und

$$t_j - t_i = t_{j-i} = (j - i) \cdot \Delta t \quad \forall j = 0, 1, \dots, m, i = 0, 1, \dots, j.$$

Als Schätzer für die AUC im Zeitintervall  $(t_i, t_j]$  greifen wir auf einen Vorschlag von Gagnon und Peterson (1998) zurück:

$$A \hat{U} C_{(t_i, t_j)} = (t_j - t_i) \cdot \frac{\exp(\bar{Y}_\bullet(t_i)) - \exp(\bar{Y}_\bullet(t_j))}{\bar{Y}_\bullet(t_i) - \bar{Y}_\bullet(t_j)}$$

mit

$$\bar{Y}_\bullet(t_j) = \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n Y_k(t_j), \quad j = 1, \dots, m.$$

Die Verwendung der geometrischen Mittel bei der Definition von  $\hat{a}_i$  und  $A \hat{U} C_{(t_i, t_j)}$  berücksichtigt das zu Grunde gelegte exponentielle Fehlermodell. Die spezielle Form von  $A \hat{U} C_{(t_i, t_j)}$  ist besonders geeignet im Fall einer exponentiellen Abnahme der Spiegel im jedem Teilintervall (Gagnon und Peterson, 1998).

Durch Einsetzen von  $\hat{a}_i$  und  $A \hat{U} C_{(t_j-t_i, t_j-t_{i-1})}$  in

$$c_{po}(t_j) \approx \sum_{i=1}^j a_i \cdot A U C_{(t_j-t_i, t_j-t_{i-1})}$$

erhalten wir folgenden Schätzer für die Response-Funktion, d.h. die Konzentrationen des Wirkstoffs nach oraler Gabe:

$$\begin{aligned}
\hat{c}_{po}(t_j) &= \sum_{i=1}^j \hat{a}_i \cdot A \hat{U} C_{(t_j-t_i, t_j-t_{i-1})} \\
&= \exp(\bar{X}_{\bullet,1}) \cdot \frac{\exp(\bar{Y}_{\bullet}(t_j-t_1)) - \exp(\bar{Y}_{\bullet}(t_j))}{\bar{Y}_{\bullet}(t_j-t_1) - \bar{Y}_{\bullet}(t_j)} \\
&\quad + \sum_{i=2}^j \left( \exp(\bar{X}_{\bullet,i}) - \exp(\bar{X}_{\bullet,i-1}) \right) \cdot \frac{\exp(\bar{Y}_{\bullet}(t_j-t_i)) - \exp(\bar{Y}_{\bullet}(t_j-t_{i-1}))}{\bar{Y}_{\bullet}(t_j-t_i) - \bar{Y}_{\bullet}(t_j-t_{i-1})} \\
&= \exp(\bar{X}_{\bullet,1}) \cdot \frac{\exp(\bar{Y}_{\bullet}(t_{j-1})) - \exp(\bar{Y}_{\bullet}(t_j))}{\bar{Y}_{\bullet}(t_{j-1}) - \bar{Y}_{\bullet}(t_j)} \\
&\quad + \sum_{i=2}^j \left( \exp(\bar{X}_{\bullet,i}) - \exp(\bar{X}_{\bullet,i-1}) \right) \cdot \frac{\exp(\bar{Y}_{\bullet}(t_{j-i})) - \exp(\bar{Y}_{\bullet}(t_{j-i+1}))}{\bar{Y}_{\bullet}(t_{j-i}) - \bar{Y}_{\bullet}(t_{j-i+1})}.
\end{aligned}$$

Die statistischen Eigenschaften von  $\hat{c}_{po}(t_j)$  als Schätzer für  $c_{po}(t_j)$  werden im Folgenden diskutiert. Dabei ist allerdings zu beachten, dass selbst im statistischen Idealfall fehlerfreier Konzentrationsmessungen, d.h.  $\varepsilon_{ij} = \varepsilon_{ij}^* = 0 \forall i, j$  die Zielgröße  $c_{po}(t_j)$  nicht exakt bestimmt werden kann, da auch dann die Funktionswerte von  $\alpha(t)$  und  $\mu(t)$  nur zu den Messzeitpunkten  $t_1, \dots, t_m$  bekannt sind. Daher definieren wir die Größe  $\tilde{c}_{po}(t_j)$ , die eine Approximation des zu schätzenden Konvolutionsintegrals basierend auf den Messzeitpunkten darstellt:

$$\tilde{c}_{po}(t_j) = \sum_{i=1}^j \left( \alpha(t_i) - \alpha(t_{i-1}) \right) \cdot \frac{\mu(t_{j-i}) - \mu(t_{j-i+1})}{\ln \mu(t_{j-i}) - \ln \mu(t_{j-i+1})}.$$

Diese Definition wird durch Lemma 3.1 gerechtfertigt, in dem dargelegt wird, dass für eine verfeinerte Zerlegung des Integrationsintervalls  $\tilde{c}_{po}(t)$  gegen  $c_{po}(t)$  konvergiert.

### Lemma 3.1

Gegeben seien die auf  $\mathfrak{R}_0^+$  stetig differenzierbaren Funktionen  $\alpha(u)$ ,  $\mu(u)$  und  $c_{po}(t) := \mu(t) * \alpha'(t)$  mit den in  $V_1$  und  $V_3$  vorausgesetzten Eigenschaften. Ferner

---

seien für festes  $t > 0$  die Punkte  $0 = t_0, t_1, \dots, t_{m-1}, t_m = t$  gegeben mit  $t_j = j \cdot \Delta t$ ,  $\Delta t = t / m$  und  $\tilde{c}_{po}(t)$  und  $c_{po}(t)$  seien definiert wie oben angegeben. Dann gilt:

$$\lim_{m \rightarrow \infty} \tilde{c}_{po}(t_m) = c_{po}(t).$$

Beweis:

Es gibt mehrere allgemein akzeptierte, aber nicht äquivalente, Definitionen des Riemann-Stieltjes Integrals. Wir beziehen uns auf die Definition, wie sie in Apostol (1964, S. 192, Definition 9.1) gegeben ist.

Da  $\mu(u)$  nach Voraussetzung  $V_3$  streng monoton fallend ist, ist für festes  $\Delta t > 0$  die Funktion

$$f(x) = \mu(t_{m-i}) \cdot \exp \left\{ - \frac{\ln \mu(t_{m-i}) - \ln \mu(t_{m-i} + \Delta t)}{\Delta t} (x - t_{m-i}) \right\}$$

auf dem Intervall  $t_{m-i} \leq x \leq t_{m-i} + \Delta t$  streng monoton fallend. Wegen

$$f(t_{m-i}) = \mu(t_{m-i}) \text{ und } f(t_{m-i} + \Delta t) = \mu(t_{m-i} + \Delta t)$$

folgt für  $t_{m-i} \leq x \leq t_{m-i} + \Delta t$

$$\mu(t_{m-i}) \geq f(x) \geq \mu(t_{m-i} + \Delta t).$$

Integrieren ergibt:

$$\begin{aligned} \mu(t_{m-i}) \cdot \Delta t &\geq \int_{t_{m-i}}^{t_{m-i} + \Delta t} f(x) dx \geq \mu(t_{m-i} + \Delta t) \cdot \Delta t \\ \Leftrightarrow \mu(t_{m-i}) &\geq \frac{\mu(t_{m-i}) - \mu(t_{m-i} + \Delta t)}{\ln \mu(t_{m-i}) - \ln \mu(t_{m-i} + \Delta t)} \geq \mu(t_{m-i} + \Delta t) \end{aligned}$$

und da  $\alpha(u)$  nach Voraussetzung  $V_1$  monoton nicht fallend ist, folgt weiter

$$\begin{aligned} &\sum_{i=1}^m (\alpha(t_i) - \alpha(t_i - \Delta t)) \mu(t_{m-i}) \\ &\geq \sum_{i=1}^m (\alpha(t_i) - \alpha(t_i - \Delta t)) \frac{\mu(t_{m-i}) - \mu(t_{m-i} + \Delta t)}{\ln \mu(t_{m-i}) - \ln \mu(t_{m-i} + \Delta t)} \\ &\geq \sum_{i=1}^m (\alpha(t_i) - \alpha(t_i - \Delta t)) \mu(t_{m-i} + \Delta t) \end{aligned}$$

---


$$\begin{aligned}
&\Leftrightarrow \sum_{i=1}^m (\alpha(t_i) - \alpha(t_i - \Delta t)) \mu(t - t_i) \\
&\geq \sum_{i=1}^m (\alpha(t_i) - \alpha(t_i - \Delta t)) \frac{\mu(t_{m-i}) - \mu(t_{m-i} + \Delta t)}{\ln \mu(t_{m-i}) - \ln \mu(t_{m-i} + \Delta t)} \\
&\geq \sum_{i=1}^m (\alpha(t_i) - \alpha(t_i - \Delta t)) \mu(t - (t_i - \Delta t)) \\
&\Leftrightarrow \sum_{i=1}^m (\alpha(t_i) - \alpha(t_i - \Delta t)) \sup_{t_i - \Delta t \leq u \leq t_i} \mu(t - u) \\
&\geq \sum_{i=1}^m (\alpha(t_i) - \alpha(t_i - \Delta t)) \frac{\mu(t_{m-i}) - \mu(t_{m-i} + \Delta t)}{\ln \mu(t_{m-i}) - \ln \mu(t_{m-i} + \Delta t)} \\
&\geq \sum_{i=1}^m (\alpha(t_i) - \alpha(t_i - \Delta t)) \inf_{t_i - \Delta t \leq u \leq t_i} \mu(t - u).
\end{aligned}$$

Da  $\mu(u)$  nach Voraussetzung  $V_3$  stetig ist, und  $\alpha(u)$  nach Voraussetzung  $V_1$  monoton nicht fallend und somit auf dem Intervall  $[0, t]$  von beschränkter Variation ist (Apostol, S. 163, Satz 8.5), existiert das Riemann-Stieltjes Integral

$$\int_0^t \mu(t - u) d\alpha(u)$$

(Apostol, S. 212, Satz 9.27). Für  $m \rightarrow \infty$  konvergieren in der letzten Ungleichungskette nach Riemanns Bedingung über die Konvergenz der Ober- und Untersummen die erste und die letzte Summe gegen dieses Integral (Apostol, S. 206, Satz 9.19) und somit auch der Term in der Mitte. Da nach Voraussetzung  $V_1$   $\alpha(u)$  stetig differenzierbar ist, gilt ferner

$$\int_0^t \mu(t - u) d\alpha(u) = \int_0^t \mu(t - u) \cdot \alpha'(u) du$$

(Apostol, S. 197, Satz 9.7) und es folgt die Behauptung. ■

### 3.1.1. Asymptotische Verteilung des Schätzers

Der folgende Satz diskutiert die asymptotischen Eigenschaften des Schätzers für die Response-Funktion  $\hat{c}_{\rho\sigma}(t_j)$ .



---

**Satz 3.2 (Asymptotische Verteilung des Schätzers für die Response-Funktion)**

Unter den Voraussetzungen  $V_1$  und  $V_3$ - $V_5$  besitzt der Schätzer  $\hat{c}_{po}(t_j)$  die folgenden asymptotischen Eigenschaften:

i)  $\hat{c}_{po}(t_j)$  konvergiert fast sicher gegen  $\tilde{c}_{po}(t_j)$ , d.h.

$$\lim_{N \rightarrow \infty} \hat{c}_{po}(t_j) = \tilde{c}_{po}(t_j) \quad f.s.,$$

ii)  $\hat{c}_{po}(t_j)$  ist asymptotisch normalverteilt, d.h.

$$D\left(\sqrt{N^*}(\hat{c}_{po}(t_j) - \tilde{c}_{po}(t_j))\right) \xrightarrow{N^* \rightarrow \infty} N(0, \text{Var}_A\{\hat{c}_{po}(t_j)\}).$$

Eine Formel für die asymptotische Varianz  $\text{Var}_A\{\hat{c}(t_j)\}$  ist im Beweis angegeben.

Beweis:

i) Nach dem starken Gesetz der großen Zahlen (siehe z.B. Serfling, 1980, S. 27) gilt für die Vektoren der Mittelwerte

$$\bar{X}_{j,n^*} = \frac{1}{n^*} \sum_{k=1}^{n^*} \begin{pmatrix} X_k(t_1) \\ \vdots \\ X_k(t_j) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \bar{X}_\bullet(t_1) \\ \vdots \\ \bar{X}_\bullet(t_j) \end{pmatrix} \xrightarrow{n^* \rightarrow \infty} \begin{pmatrix} \ln \alpha(t_1) \\ \vdots \\ \ln \alpha(t_j) \end{pmatrix} \quad f.s.$$

und

$$\bar{Y}_{j,n} = \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n \begin{pmatrix} Y_k(t_0) \\ \vdots \\ Y_k(t_{j-1}) \\ Y_k(t_j) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \bar{Y}_\bullet(t_0) \\ \vdots \\ \bar{Y}_\bullet(t_{j-1}) \\ \bar{Y}_\bullet(t_j) \end{pmatrix} \xrightarrow{n \rightarrow \infty} \begin{pmatrix} \ln \mu(t_0) \\ \vdots \\ \ln \mu(t_{j-1}) \\ \ln \mu(t_j) \end{pmatrix} \quad f.s.$$

und somit

$$\bar{Z}_{j,N^*} = \begin{pmatrix} \bar{X}_{j,n^*} \\ \bar{Y}_{j,n} \end{pmatrix} \xrightarrow{N^* \rightarrow \infty} (\ln \alpha(t_1), \dots, \ln \alpha(t_j), \ln \mu(t_0), \dots, \ln \mu(t_{j-1}), \ln \mu(t_j))' \quad f.s. .$$

Die Funktion  $f_j$

$$f_j: \mathfrak{R}^{2j+1} \rightarrow \mathfrak{R}, f_j(v_1, \dots, v_j, w_0, w_1, \dots, w_j) = \exp(v_1) \cdot \frac{\exp(w_j) - \exp(w_{j-1})}{w_j - w_{j-1}} + \sum_{i=2}^j (\exp(v_i) - \exp(v_{i-1})) \cdot \frac{\exp(w_{j-i+1}) - \exp(w_{j-i})}{w_{j-i+1} - w_{j-i}},$$

---

erfüllt die Voraussetzungen des Satzes A.1 im Anhang A. Wegen

$$f_j(\bar{z}_{j,N}) = \hat{c}_{po}(t_j)$$

und

$$f_j(\ln \alpha(t_1), \dots, \ln \alpha(t_j), \ln \mu(t_0), \dots, \ln \mu(t_{j-1}), \ln \mu(t_j)) = \tilde{c}_{po}(t_j)$$

ergibt sich durch Anwendung des Satzes A.1 die Behauptung.

ii) Nach der multivariaten Version des zentralen Grenzwertsatzes (siehe z.B. Serfling, 1980, S. 28) sind die Mittelwertsvektoren asymptotisch normalverteilt:

$$D\left(\sqrt{n^*} \left( \bar{X}_{j,n^*} - E\{\bar{X}_{j,n^*}\} \right)\right) \xrightarrow{n^* \rightarrow \infty} N(0, \Sigma_j^*),$$

$$D\left(\sqrt{n} \left( \bar{Y}_{j,n} - E\{\bar{Y}_{j,n}\} \right)\right) \xrightarrow{n \rightarrow \infty} N(0, \Sigma_j)$$

mit

$$E\{\bar{X}_{j,n^*}\} = \left( \ln \alpha(t_1), \dots, \ln \alpha(t_j) \right)',$$

$$E\{\bar{Y}_{j,n}\} = \left( \ln \mu(t_0), \dots, \ln \mu(t_{j-1}), \ln \mu(t_j) \right)',$$

und

$$\Sigma_j^* = (\sigma_{kl}^{2*})_{k,l=1,\dots,j} \in \mathfrak{R}^{j \times j},$$

$$\Sigma_j = (\sigma_{kl}^2)_{k,l=0,\dots,j} \in \mathfrak{R}^{(j+1) \times (j+1)}.$$

Wegen der Unabhängigkeit der Mittelwertsvektoren  $\bar{X}_{j,n^*}, \bar{Y}_{j,n}$  und der Annahme  $V_5$

folgt

$$D\left(\sqrt{N^*} \left( \begin{pmatrix} \bar{X}_{j,n^*} \\ \bar{Y}_{j,n} \end{pmatrix} - E\left\{ \begin{pmatrix} \bar{X}_{j,n^*} \\ \bar{Y}_{j,n} \end{pmatrix} \right\} \right)\right) \xrightarrow{N^* \rightarrow \infty} N\left( \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} \lambda^{*-1} \Sigma_j^* & 0 \\ 0 & \lambda^{-1} \Sigma_j \end{pmatrix} \right),$$

woraus sich durch Anwendung des Fehlerfortpflanzungsgesetzes mit der Funktion  $f_j$  aus Teil i) des Beweises ergibt:

$$D\left(\sqrt{N^*} \left( \hat{c}_{po}(t_j) - \tilde{c}_{po}(t_j) \right)\right) \xrightarrow{N^* \rightarrow \infty} N\left(0, \text{Var}_A\{\hat{c}_{po}(t_j)\}\right)$$

mit

---


$$\text{Var}_A \{ \hat{c}_{po}(t_j) \} = D_{f_j} \cdot \begin{pmatrix} \lambda^{*-1} \Sigma_j^* & 0 \\ 0 & \lambda^{-1} \Sigma_j \end{pmatrix} \cdot D_{f_j}' ,$$

$$D_{f_j} = \left( \frac{\partial f_j(u)}{\partial v_1}, \dots, \frac{\partial f_j(u)}{\partial w_j} \right)_{u=E\{\bar{X}_{j,n^*}, \bar{Y}_{j,n}\}} .$$

Für die Ableitungen von  $f_j$  erhält man:

$$\frac{\partial f_j(u)}{\partial v_i} = \exp(v_i) \cdot \left( \frac{\exp(w_{j-i+1}) - \exp(w_{j-i})}{w_{j-i+1} - w_{j-i}} - \frac{\exp(w_{j-i}) - \exp(w_{j-i-1})}{w_{j-i} - w_{j-i-1}} \right),$$

für  $i = 1, \dots, j-1$ ,

$$\frac{\partial f_j(u)}{\partial v_j} = \exp(v_j) \cdot \frac{\exp(w_1) - \exp(w_0)}{w_1 - w_0},$$

und mit der Notationsvereinbarung  $\exp(v_0) = 0$

$$\frac{\partial f_j(u)}{\partial w_0} = (\exp(v_j) - \exp(v_{j-1})) \cdot \left( \frac{-\exp(w_0)(w_1 - w_0) - (\exp(w_1) - \exp(w_0))(-1)}{(w_1 - w_0)^2} \right),$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial f_j(u)}{\partial w_i} &= (\exp(v_{j-i+1}) - \exp(v_{j-i})) \cdot \left( \frac{\exp(w_i)(w_i - w_{i-1}) - (\exp(w_i) - \exp(w_{i-1}))}{(w_i - w_{i-1})^2} \right), \\ &+ (\exp(v_{j-i}) - \exp(v_{j-i-1})) \cdot \left( \frac{-\exp(w_i)(w_{i+1} - w_i) - (\exp(w_{i+1}) - \exp(w_i))(-1)}{(w_{i+1} - w_i)^2} \right), \end{aligned}$$

für  $i = 1, \dots, j-2$ ,

$$\begin{aligned} \frac{\partial f_j(u)}{\partial w_{j-1}} &= \exp(v_1) \cdot \left( \frac{-\exp(w_{j-1})(w_j - w_{j-1}) + (\exp(w_j) - \exp(w_{j-1}))}{(w_j - w_{j-1})^2} \right), \\ &+ (\exp(v_2) - \exp(v_1)) \cdot \left( \frac{\exp(w_{j-1})(w_{j-1} - w_{j-2}) - (\exp(w_{j-1}) - \exp(w_{j-2}))}{(w_{j-1} - w_{j-2})^2} \right), \end{aligned}$$

$$\frac{\partial f_j(u)}{\partial w_j} = \exp(v_1) \cdot \left( \frac{\exp(w_j)(w_j - w_{j-1}) - (\exp(w_j) - \exp(w_{j-1}))}{(w_j - w_{j-1})^2} \right).$$

Einsetzen der Erwartungswerte

$$E\{\bar{X}_{j,n^*}\} = (\ln \alpha(t_1), \dots, \ln \alpha(t_j))',$$

$$E\{\bar{Y}_{j,n}\} = (\ln \mu(t_0), \dots, \ln \mu(t_{j-1}), \ln \mu(t_j))',$$

ergibt mit  $v_i = \ln \alpha(t_i), i = 1, \dots, j, w_i = \ln \mu(t_i), i = 0, 1, \dots, j$ , und den abkürzenden Schreibweisen  $\omega_i = \ln \mu(t_i) - \ln \mu(t_{i-1}), i = 1, \dots, j$  und  $\xi_i = \mu(t_i) - \mu(t_{i-1}), i = 1, \dots, j$ :

$$\left. \frac{\partial f_j(u)}{\partial v_i} \right|_{u=E\{\bar{X}_{j,n^*}, \bar{Y}_{j,n}\}} = \alpha(t_i) \cdot \left( \frac{\xi_{j-i+1}}{\omega_{j-i+1}} - \frac{\xi_{j-i}}{\omega_{j-i}} \right), \text{ für } i = 1, \dots, j-1,$$

$$\left. \frac{\partial f_j(u)}{\partial v_j} \right|_{u=E\{\bar{X}_{j,n^*}, \bar{Y}_{j,n}\}} = \alpha(t_j) \cdot \frac{\xi_1}{\omega_1}.$$

Weiterhin erhält man:

$$\left. \frac{\partial f_j(u)}{\partial w_0} \right|_{u=E\{\bar{X}_{j,n^*}, \bar{Y}_{j,n}\}} = \left( \alpha(t_j) - \alpha(t_{j-1}) \right) \cdot \left( \frac{-\mu(t_0)\omega_1 + \xi_1}{\omega_1^2} \right),$$

$$\left. \frac{\partial f_j(u)}{\partial w_i} \right|_{u=E\{\bar{X}_{j,n^*}, \bar{Y}_{j,n}\}} = \left( \alpha(t_{j-i+1}) - \alpha(t_{j-i}) \right) \cdot \left( \frac{\mu(t_i)\omega_i - \xi_i}{\omega_i^2} \right) + \left( \alpha(t_{j-i}) - \alpha(t_{j-i-1}) \right) \cdot \left( \frac{-\mu(t_i)\omega_{i+1} + \xi_{i+1}}{\omega_{i+1}^2} \right),$$

für  $i = 1, \dots, j-2$ ,

$$\left. \frac{\partial f_j(u)}{\partial w_{j-1}} \right|_{u=E\{\bar{X}_{j,n^*}, \bar{Y}_{j,n}\}} = \alpha(t_1) \cdot \left( \frac{-\mu(t_{j-1})\omega_j + \xi_j}{\omega_j^2} \right) + \left( \alpha(t_2) - \alpha(t_1) \right) \cdot \left( \frac{\mu(t_{j-1})\omega_{j-1} - \xi_{j-1}}{\omega_{j-1}^2} \right),$$

$$\left. \frac{\partial f_j(u)}{\partial w_j} \right|_{u=E\{\bar{X}_{j,n^*}, \bar{Y}_{j,n}\}} = \alpha(t_1) \cdot \left( \frac{\mu(t_j)\omega_j - \xi_j}{\omega_j^2} \right).$$

Durch Einsetzen dieser Terme in

$$\begin{aligned} \text{Var}_{A} \{ \hat{c}_{po}(t_j) \} &= D_{f_j} \cdot \begin{pmatrix} \lambda^{*-1} \Sigma_j^* & 0 \\ 0 & \lambda^{-1} \Sigma_j \end{pmatrix} \cdot D_{f_j}' \\ &= \lambda^{*-1} \sum_{k,l=1}^j \left. \frac{\partial f_j(u)}{\partial v_k} \right|_{u=E\{\bar{X}_{j,n^*}, \bar{Y}_{j,n}\}} \cdot \left. \frac{\partial f_j(u)}{\partial v_l} \right|_{u=E\{\bar{X}_{j,n^*}, \bar{Y}_{j,n}\}} \cdot \sigma_{kl}^{2*} \\ &\quad + \lambda^{-1} \sum_{k,l=0}^j \left. \frac{\partial f_j(u)}{\partial w_k} \right|_{u=E\{\bar{X}_{j,n^*}, \bar{Y}_{j,n}\}} \cdot \left. \frac{\partial f_j(u)}{\partial w_l} \right|_{u=E\{\bar{X}_{j,n^*}, \bar{Y}_{j,n}\}} \cdot \sigma_{kl}^2 \end{aligned}$$

ergibt sich nun die asymptotische Varianz des Schätzers. ■

---

### Bemerkung

Sind die Fehler homoskedastisch und unkorreliert, d.h.  $\Sigma = \sigma^2 \cdot I_{m+1}$  und  $\Sigma^* = \sigma^{2*} \cdot I_m$ , vereinfacht sich die oben angegebene Formel für die asymptotische Varianz wie folgt:

$$\begin{aligned} & \text{Var}_A \{ \hat{c}_{po}(t_j) \} \\ &= \lambda^{*-1} \cdot \sigma^{2*} \cdot \sum_{k=1}^j \left. \frac{\partial f_j(u)}{\partial v_k} \right|_{u=E\{\bar{X}_{j,n^*}, \bar{Y}_{j,n}\}}^2 + \lambda^{-1} \cdot \sigma^2 \cdot \sum_{k=0}^j \left. \frac{\partial f_j(u)}{\partial w_k} \right|_{u=E\{\bar{X}_{j,n^*}, \bar{Y}_{j,n}\}}^2 \\ &= \lambda^{*-1} \cdot \sigma^{2*} \cdot \left( \alpha(t_j) \cdot \frac{\xi_1}{\omega_1} \right)^2 + \lambda^{*-1} \cdot \sigma^{2*} \cdot \sum_{k=1}^{j-1} \left( \alpha(t_k) \cdot \left( \frac{\xi_{j-k+1}}{\omega_{j-k+1}} - \frac{\xi_{j-k}}{\omega_{j-k}} \right) \right)^2 \\ &+ \lambda^{-1} \cdot \sigma^2 \cdot \left( \left( \alpha(t_j) - \alpha(t_{j-1}) \right) \cdot \frac{-\mu(t_0)\omega_1 + \xi_1}{\omega_1^2} \right)^2 \\ &+ \lambda^{-1} \cdot \sigma^2 \cdot \sum_{k=1}^{j-1} \left[ \left( \alpha(t_{j-k+1}) - \alpha(t_{j-k}) \right) \cdot \left( \frac{\mu(t_k)\omega_k - \xi_k}{\omega_k^2} \right) + \left( \alpha(t_{j-k}) - \alpha(t_{j-k-1}) \right) \cdot \left( \frac{-\mu(t_k)\omega_{k+1} + \xi_{k+1}}{\omega_{k+1}^2} \right) \right]^2 \\ &+ \lambda^{-1} \cdot \sigma^2 \cdot \left( \alpha(t_1) \cdot \frac{\mu(t_j)\omega_j - \xi_j}{\omega_j^2} \right)^2. \end{aligned}$$

Obwohl die asymptotische Varianz des Schätzers  $\hat{c}_{po}(t_j)$  noch von unbekanntem Parametern abhängt, ist die oben angegebene Formel nützlich für die Planung von pharmakokinetischen Untersuchungen. Werden Annahmen über die Funktionen  $\alpha(t)$  und  $\mu(t)$  und die Varianzparameter  $\sigma^2$  und  $\sigma^{2*}$  getroffen, kann z.B. die Fallzahl und die Anzahl der Messzeitpunkte so festgelegt werden, dass bei der Schätzung von  $c_{po}(t_j)$  eine vorgegebene Genauigkeit erreicht wird.

Bevor basierend auf der asymptotischen Normalverteilung des Schätzers  $\hat{c}_{po}(t_j)$  Konfidenzintervalle für  $\tilde{c}_{po}(t_j)$  berechnet und statistische Tests durchgeführt werden können, muss noch ein Schätzer für die asymptotische Varianz angegeben werden. Eine naheliegende Methode besteht darin, die unbekanntem Parameter in  $\text{Var}_A \{ \hat{c}_{po}(t_j) \}$  durch konsistente Schätzungen zu ersetzen.

Mit  $\hat{\text{Var}}_A \{ \hat{c}_{po}(t_j) \}$  bezeichnen wir im Folgenden den Varianzschätzer, der sich ergibt,

wenn man die unbekannten Modellparameter  $\sigma_{ij}^2, \sigma_{ij}^{2*}, \mu(t_i), \alpha(t_i)$  in

$$Var_A \{ \hat{c}_{po}(t_j) \} = D_{f_j} \cdot \begin{pmatrix} \lambda^{*-1} \Sigma_j^* & 0 \\ 0 & \lambda^{-1} \Sigma_j \end{pmatrix} \cdot D_{f_j}'$$

(vgl. Satz 3.2) durch folgende Schätzer ersetzt:

$$\hat{\sigma}_{ii'}^* = \frac{1}{n^* - 1} \sum_{k=1}^{n^*} (X_{ki} - \bar{X}_{\bullet i})(X_{ki'} - \bar{X}_{\bullet i'}), \quad i, i' = 1, \dots, j,$$

$$\hat{\sigma}_{ii'} = \frac{1}{n - 1} \sum_{k=1}^n (Y_{ki} - \bar{Y}_{\bullet i})(Y_{ki'} - \bar{Y}_{\bullet i'}), \quad i, i' = 0, \dots, j,$$

$$\alpha(t_i) = \exp\{\bar{X}_{\bullet i}\}, \quad i = 1, \dots, j,$$

$$\mu(t_i) = \exp\{\bar{Y}_{\bullet i}\}, \quad i = 0, \dots, j.$$

Der folgende Satz diskutiert die asymptotischen Eigenschaften des Schätzers  $\hat{c}_{po}(t_j)$  unter Verwendung der geschätzten asymptotischen Varianz.

### Satz 3.3 (Asymptotische Eigenschaften des Schätzers für die Response-Funktion)

Unter den Voraussetzungen  $V_1$  und  $V_3$ - $V_5$  besitzen die Schätzer  $\hat{c}_{po}(t_j)$  und  $\hat{Var}_A\{\hat{c}_{po}(t_j)\}$  die folgenden asymptotischen Eigenschaften:

i)  $\hat{Var}_A\{\hat{c}_{po}(t_j)\}$  konvergiert fast sicher gegen  $Var_A\{\hat{c}_{po}(t_j)\}$ , d.h.

$$\lim_{N^* \rightarrow \infty} \hat{Var}_A\{\hat{c}_{po}(t_j)\} = Var_A\{\hat{c}_{po}(t_j)\} \quad f.s..$$

ii)  $\hat{c}_{po}(t_j)$  ist standardisiert mit  $\hat{Var}_A\{\hat{c}_{po}(t_j)\}$  asymptotisch standard-normalverteilt, d.h.

$$D \left( \sqrt{N^*} \left( \frac{\hat{c}_{po}(t_j) - \tilde{c}_{po}(t_j)}{\sqrt{\hat{Var}_A\{\hat{c}_{po}(t_j)\}}} \right) \right) \xrightarrow{N^* \rightarrow \infty} N(0, 1).$$

iii) Mit  $\hat{c}_{po}(t_j) \pm u_{1-\alpha/2} \cdot \sqrt{\hat{Var}_A\{\hat{c}_{po}(t_j)\} / N^*}$ , wobei  $u_{1-\alpha/2}$  das  $1-\alpha/2$ -Quantil der Standard-Normalverteilung bezeichnet, ist ein asymptotisches Konfidenzintervall für  $\tilde{c}_{po}(t_j)$  zum Niveau  $1-\alpha$  gegeben, d.h. es gilt

---


$$P\left(\hat{c}_{po}(t_j) - u_{1-\alpha/2} \cdot \sqrt{\hat{V}ar_A\{\hat{c}_{po}(t_j)\} / N^*} \leq \tilde{c}_{po}(t_j) \leq \hat{c}_{po}(t_j) + u_{1-\alpha/2} \cdot \sqrt{\hat{V}ar_A\{\hat{c}_{po}(t_j)\} / N^*}\right) \xrightarrow{N^* \rightarrow \infty} 1 - \alpha.$$

**Beweis:**

i) Da die asymptotische Varianz  $Var_A\{\hat{c}_{po}(t_j)\}$  eine stetige Funktion der unbekanntenen Modellparameter  $\sigma_{ij}^2, \sigma_{ij}^{2*}, \mu(t_i), \alpha(t_i)$  ist und diese durch streng konsistente Schätzer ersetzt wurden, folgt die Behauptung aus Satz A.1, Anhang A.

ii) Aus i) ergibt sich

$$\lim_{N^* \rightarrow \infty} \frac{Var_A\{\hat{c}_{po}(t_j)\}}{\hat{V}ar_A\{\hat{c}_{po}(t_j)\}} = 1 \quad f. s. .$$

Mit Satz 3.2 erhält man durch Anwendung des Satzes von Slutsky (siehe z.B. Serfling, 1980, S. 19) die Behauptung:

$$D\left(\sqrt{N^*} \left(\frac{\hat{c}_{po}(t_j) - \tilde{c}_{po}(t_j)}{Var_A\{\hat{c}_{po}(t_j)\}} \frac{Var_A\{\hat{c}_{po}(t_j)\}}{\hat{V}ar_A\{\hat{c}_{po}(t_j)\}}\right)\right) \xrightarrow{N^* \rightarrow \infty} N(0, 1).$$

iii) Folgt aus ii). ■

Der in Satz 3.3 diskutierte Varianzschätzer  $\hat{V}ar_A\{\hat{c}_{po}(t_j)\}$  besitzt bereits unter der vereinfachenden Annahme identischer und äquidistanter Messzeitpunkte eine recht unhandliche Form. Insbesondere im Hinblick auf flexiblere Versuchdesigns, bei denen die vereinfachende Annahme äquidistanter und identischer Messzeitpunkte für die Impuls-Response und die Response-Funktion wegfällt, wäre eine Methode der Varianzschätzung vorteilhaft, die nicht die explizite Berechnung des Gradienten verlangt. Es bietet sich an, die Gradienten numerisch zu approximieren, wie es z.B. in der SAS Prozedur PROC NLMIXED praktiziert wird (SAS Institute Inc., 1999b).

Mit dem folgenden Lemma wird dieses Vorgehen theoretisch gerechtfertigt:

### **Lemma 3.4**

Sei  $V_1, V_2, \dots$  eine Folge unabhängig und identisch verteilter k-dimensionaler

Zufallsvektoren mit  $\vartheta = E\{V_1\}$ ,  $\Sigma = \text{Var}\{V_1\}$ . Sei  $T_n = h(\bar{V}_n)$  eine Funktion des Mittelwertes mit  $h: \mathfrak{R}^k \rightarrow \mathfrak{R}$ ,  $x = (x_1, \dots, x_k) \rightarrow h(x)$ ,  $\nabla h(\vartheta)$  sei definiert in einer Umgebung von  $\vartheta$ ,  $\nabla h(\vartheta) \neq 0$  und  $\nabla h(x)$  sei stetig an der Stelle  $\vartheta$ . Ferner sei  $\Delta_n, n \in N$ , eine Folge reeller Zahlen mit  $\Delta_n \neq 0 \forall n \in N$  und  $\lim_{n \rightarrow \infty} \Delta_n = 0$ . Dann gilt:

$$i) \quad \lim_{n \rightarrow \infty} \frac{h(\bar{V}_n + \Delta_n \cdot e_k^i) - h(\bar{V}_n - \Delta_n \cdot e_k^i)}{2\Delta_n} = \frac{\partial h}{\partial x_i}(\vartheta) \text{ f.s. mit } e_k^i = \underbrace{(0, \dots, 1, \dots, 0)}_k.$$

Ist  $h(x)$  in einer Umgebung von  $\vartheta$  zweimal stetig differenzierbar und gilt  $\lim_{n \rightarrow \infty} \sqrt{n} \Delta_n = 0$  folgt weiter:

$$ii) \quad \lim_{n \rightarrow \infty} \sqrt{n} \left( \frac{h(\bar{V}_n + \Delta_n \cdot e_k^i) - h(\bar{V}_n - \Delta_n \cdot e_k^i)}{2\Delta_n} - \frac{\partial h}{\partial x_i}(\bar{V}_n) \right) = 0 \text{ f.s.,}$$

$$iii) \quad D \left( \sqrt{n} \left( \frac{h(\bar{V}_n + \Delta_n \cdot e_k^i) - h(\bar{V}_n - \Delta_n \cdot e_k^i)}{2\Delta_n} - \frac{\partial h}{\partial x_i}(\vartheta) \right) \right) \xrightarrow{n \rightarrow \infty} N(0, D\Sigma D')$$

$$\text{mit } D = \left( \frac{\partial h}{\partial x_i \partial x_1}(\vartheta), \dots, \frac{\partial h}{\partial x_i \partial x_k}(\vartheta) \right).$$

Beweis:

i) Da  $\nabla h(x)$  in einer Umgebung von  $\vartheta$  existiert, gibt es nach dem Mittelwertsatz ein  $\xi_n$  zwischen  $\bar{V}_n$  und  $\bar{V}_n + \Delta_n \cdot e_k^i$  und ein  $\zeta_n$  zwischen  $\bar{V}_n$  und  $\bar{V}_n - \Delta_n \cdot e_k^i$  mit

$$\frac{h(\bar{V}_n + \Delta_n \cdot e_k^i) - h(\bar{V}_n)}{\Delta_n} = \nabla h(\xi_n)' e_k^i = \frac{\partial h}{\partial x_i}(\xi_n)$$

und

$$\frac{h(\bar{V}_n) - h(\bar{V}_n - \Delta_n \cdot e_k^i)}{\Delta_n} = \nabla h(\zeta_n)' e_k^i = \frac{\partial h}{\partial x_i}(\zeta_n).$$

Addition ergibt

$$\frac{h(\bar{V}_n + \Delta_n \cdot e_k^i) - h(\bar{V}_n - \Delta_n \cdot e_k^i)}{2\Delta_n} = \frac{1}{2} \left( \frac{\partial h}{\partial x_i}(\xi_n) + \frac{\partial h}{\partial x_i}(\zeta_n) \right).$$

Da  $\xi_n$  zwischen  $\bar{V}_n$  und  $\bar{V}_n + \Delta_n \cdot e_k^i$  liegt und ferner  $\lim_{n \rightarrow \infty} \bar{V}_n = \vartheta$  f.s. und  $\lim_{n \rightarrow \infty} \Delta_n = 0$



---

gilt, folgt  $\lim_{n \rightarrow \infty} \xi_n = \vartheta$  f.s., entsprechend gilt  $\lim_{n \rightarrow \infty} \zeta_n = \vartheta$  f.s.. Aus der Stetigkeit der partiellen Ableitungen an der Stelle  $\vartheta$  folgt durch Anwendung des Satzes A.1, Anhang A:

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \frac{1}{2} (\nabla h(\xi_n) + \nabla h(\zeta_n)) = \nabla h(\vartheta) \text{ f.s.},$$

woraus sich die Behauptung ergibt.

ii) Nach dem Satz von Taylor gilt

$$h(\bar{V}_n + \Delta_n \cdot e^i) = h(\bar{V}_n) + \nabla h(\bar{V}_n)' \cdot \Delta_n e^i + \frac{1}{2} \sum_{i=1}^k \frac{\partial^2 h(\xi_n)}{\partial^2 x_i} \Delta_n^2,$$

$$h(\bar{V}_n - \Delta_n \cdot e^i) = h(\bar{V}_n) - \nabla h(\bar{V}_n)' \cdot \Delta_n e^i + \frac{1}{2} \sum_{i=1}^k \frac{\partial^2 h(\zeta_n)}{\partial^2 x_i} \Delta_n^2.$$

Zieht man die zweite Gleichung von der ersten ab und dividiert durch  $2\Delta_n$ , ergibt sich

$$\frac{h(\bar{V}_n + \Delta_n \cdot e^i) - h(\bar{V}_n - \Delta_n \cdot e^i)}{2\Delta_n} - \frac{\partial h}{\partial x_i}(\bar{V}_n) = \frac{\Delta_n}{4} \left( \sum_{i=1}^k \frac{\partial^2 h(\xi_n)}{\partial^2 x_i} - \sum_{i=1}^k \frac{\partial^2 h(\zeta_n)}{\partial^2 x_i} \right).$$

Da  $h(x)$  in einer Umgebung von  $\vartheta$  zweimal stetig differenzierbar ist, sind die partiellen Ableitungen zweiter Ordnung in einer Umgebung von  $\vartheta$  beschränkt. Da ferner nach Voraussetzung gilt  $\lim_{n \rightarrow \infty} \sqrt{n} \Delta_n = 0$ , folgt die Behauptung.

iii) Aus der asymptotischen Normalität von  $\bar{V}_n$  folgt durch Anwendung des Satzes

A.2, Anhang A mit der Funktion  $\frac{\partial h}{\partial x_i}$

$$D \left( \sqrt{n} \left( \frac{\partial h}{\partial x_i}(\bar{V}_n) - \frac{\partial h}{\partial x_i}(\vartheta) \right) \right) \xrightarrow{n \rightarrow \infty} N(0, D \Sigma D'),$$

wobei  $D$  definiert ist wie oben angegeben. Zusammen mit ii) liefert dies die gewünschte Behauptung (siehe z.B. Gänslers und Stute, 1977, S. 68). ■

---

### Bemerkung

i) Die Form des Schätzers für  $\frac{\partial f}{\partial x_i}(\vartheta)$  in Teil i) des Lemmas 3.4 ist motiviert durch folgenden bekannten Sachverhalt aus der numerischen Mathematik (siehe z.B. Holzer, 2002): Soll die Ableitung einer Funktion  $u$  an einer Stelle  $x$  numerisch approximiert werden, dann gilt bei Verwendung der Vorwärts-Differenzenformel

$$u'(x) = \frac{u(x+h) - u(x)}{h} + O(h),$$

während bei Verwendung des zentralen Differenzenquotienten gilt

$$u'(x) = \frac{u(x+h) - u(x-h)}{2h} + O(h^2).$$

Im ersten Fall ist der Fehler also proportional zu  $h$ , im zweiten proportional zu  $h^2$ .

ii) Bei praktischen Anwendungen des Satzes ist zu beachten, dass für  $\Delta_n$  nicht zu kleine Werte eingesetzt werden sollten, da es sonst durch die begrenzte Zahldarstellungsgenauigkeit von Computern zu numerischen Problemen kommen kann. Beim numerischen Differenzieren mittels des in Teil i) der Bemerkung erwähnten zentralen Differenzenquotienten auf einer 32-Bit-Computeranlage mit doppelt genauen Gleitkommazahlen wird üblicherweise  $h$  nicht kleiner als  $5 \cdot 10^{-6}$  (Holzer, 2002) gewählt. Dies gibt einen Hinweis, dass diese Grenze auch von  $\Delta_n$  nicht unterschritten werden sollte.

Im folgenden Satz wird das Lemma zur Schätzung der asymptotischen Varianz von  $\hat{c}_{po}(t_j)$  angewendet.

### Satz 3.5 (Varianzschätzung der Response-Funktion mit numerischer Approximation des Gradienten)

Gegeben sei die Situation von Satz 3.2 mit der dort definierten Funktion  $f_j$ .

$\Delta_n, n \in N$ , sei eine Folge reeller Zahlen mit  $\Delta_n \neq 0 \forall n \in N$  und  $\lim_{n \rightarrow \infty} \Delta_n = 0$ .

Ferner sei

---


$$\hat{D}_{n,f_j} = \left( \frac{\partial \hat{f}_j}{\partial v_1}, \dots, \frac{\partial \hat{f}_j}{\partial w_j} \right)$$

mit

$$\frac{\partial \hat{f}_j}{\partial v_i} = \frac{f_j(\bar{X}_{j,n^*} + \Delta_n \cdot e_j^i, \bar{Y}_{j,n}) - f_j(\bar{X}_{j,n^*} - \Delta_n \cdot e_j^i, \bar{Y}_{j,n})}{2\Delta_n}, \quad i = 1, \dots, j,$$

$$\frac{\partial \hat{f}_j}{\partial w_i} = \frac{f_j(\bar{X}_{j,n^*}, \bar{Y}_{j,n} + \Delta_n \cdot e_{j+1}^{i+1}) - f_j(\bar{X}_{j,n^*}, \bar{Y}_{j,n} - \Delta_n \cdot e_{j+1}^{i+1})}{2\Delta_n}, \quad i = 0, \dots, j,$$

und

$$\hat{\Sigma}_j^* = (\hat{\sigma}_{ii'}^{2*})_{i,i'=1,\dots,j}, \quad \hat{\Sigma}_j = (\hat{\sigma}_{ii'}^2)_{i,i'=0,\dots,j}.$$

Dann ist

$$V \hat{a}r_A \{ \hat{c}_{po}(t_j) \} = \hat{D}_{n,f_j} \cdot \begin{pmatrix} \lambda^{-1} \hat{\Sigma}_j^* & 0 \\ 0 & \lambda^{-1} \hat{\Sigma}_j \end{pmatrix} \cdot \hat{D}_{n,f_j}'$$

ein streng konsistenter Schätzer für die asymptotische Varianz von  $Var_A \{ \hat{c}_{po}(t_j) \}$ , d.h. es gilt:

$$\lim_{N^* \rightarrow \infty} V \hat{a}r_A \{ \hat{c}_{po}(t_j) \} = Var_A \{ \hat{c}_{po}(t_j) \} \quad f.s..$$

Beweis:

Da die Funktion  $f_j$  in der Umgebung von  $E\{ \bar{X}_{j,n^*}, \bar{Y}_{j,n} \}$  stetige partielle Ableitungen besitzt (siehe Beweis zu Satz 3.2), folgt die Behauptung aus der strengen Konsistenz von  $\hat{\Sigma}_j^*$  und  $\hat{\Sigma}_j$  und durch Anwendung des Lemmas 3.4. ■

Analog zu Satz 3.3, können mit jedem streng konsistenten Schätzer der asymptotischen Varianz asymptotische Konfidenzintervalle für  $\tilde{c}_{po}(t_j)$  hergeleitet werden. Eine alternative Möglichkeit, die asymptotische Varianz von  $\hat{c}_{po}(t_j)$  zu schätzen ohne die partiellen Ableitungen der Funktion  $f_j$  berechnen zu müssen, bietet die Jackknife-Methode, die im folgenden Kapitel betrachtet wird.

---

### 3.1.2. Jackknife-Verfahren

Das Jackknife-Verfahren wurde von Quenouille (1949, 1956) eingeführt als eine Methode zur Korrektur des Bias von Schätzern in der Zeitreihenanalyse. Tukey (1958), auf den auch der Name „Jackknife“ zurückgeht, hat vorgeschlagen, es zur Varianzschätzung einzusetzen. Seitdem sind die Eigenschaften des Verfahrens in zahlreichen Veröffentlichungen diskutiert worden (z.B. Gray und Schucany, 1972; Miller, 1974). So wurde die kritische Voraussetzung Tukeys, dass die zu Konstruktion der Jackknife-Varianz benötigten Pseudowerte als unabhängig angenommen werden können, hinsichtlich ihrer Konsequenzen für die Eigenschaften des Verfahrens untersucht. Thorburn (1977) und Shi (1984) haben zwar gezeigt, dass die Pseudowerte unter gewissen Umständen asymptotisch unkorreliert sind, und damit Tukeys Annahme im gewissen Sinne bestätigt, aber die Jackknife-Varianz erwies sich in manchen Fällen sogar als inkonsistent.

Die Idee des Jackknife-Verfahrens besteht darin, Pseudostichproben durch Auslassen von Beobachtungen aus einer vorliegenden Stichprobe zu bilden. Aus diesen können Wiederholungen der betrachteten Statistik berechnet und ihr Bias und ihre Varianz geschätzt werden. Damit gehört es, wie z.B. auch das Bootstrap-Verfahren, in die Klasse der Resampling-Methoden. Shao und Tu (1995) haben eine Monographie verfasst, die u.a. diese beiden Verfahren zusammen bespricht. Das Bootstrap-Verfahren bietet ebenfalls die Möglichkeit, Varianzen von Statistiken zu schätzen, für die kein expliziter Varianzschätzer bekannt ist. Es liefert oft noch konsistente Schätzungen, wenn die Jackknife-Varianz nicht mehr zu sinnvollen Ergebnissen führt. In der in dieser Arbeit betrachteten Situation, in der Funktionen von Mittelwerten betrachtet werden, benötigt das Bootstrap-Verfahren allerdings stärkere Voraussetzungen als die Jackknife-Varianz. Die in Satz A.3, Anhang A, genannten Voraussetzungen, die die Konsistenz des dort beschriebenen Jackknife-Varianzschätzers garantieren, sind nicht ausreichend, um auch die Konsistenz des Bootstrap-Varianzschätzers zu sichern. Hierzu sind weitere Annahmen nötig, z.B. über die Verteilung der maximalen Differenz zwischen der untersuchten Statistik berechnet aus der Originalstichprobe und berechnet aus einer Bootstrap-Stichprobe (siehe Shao Tu, 1995, Seite 87). Zudem ist das Bootstrap-Verfahren in der Regel

---

numerisch aufwendiger als das Jackknife-Verfahren, da mehr Wiederholungen der in Frage stehenden Statistik berechnet werden müssen. Shao und Tu (1995, Seite 70) kommentieren zum Vergleich der beiden Methoden: “Thus, for variance estimation with a smooth  $T_n$ , the jackknife is preferred over the bootstrap because of both theoretical and computational reasons“.

Bevor wir die Anwendung des Jackknife-Verfahrens zur Schätzung der asymptotischen Varianz des Schätzers  $\hat{c}_{po}(t_j)$  diskutieren, geben wir zunächst eine formale Definition des Jackknife-Schätzers und der Jackknife-Varianz.

**Definition 3.6 (Pseudowert, Jackknife-Schätzer und Jackknife-Varianz)**

Seien  $V_{11}, \dots, V_{1l}, \dots, V_{k1}, \dots, V_{kl}$ ,  $N = kl$ ,  $k, l \in N$ , unabhängige, identisch  $F_\vartheta$ -verteilte Zufallsvariablen,  $\vartheta \in \Theta \subseteq \mathfrak{R}$ . Ferner sei  $\hat{\vartheta}^N(V_{11}, \dots, V_{kl})$  ein Schätzer für  $\vartheta$  und  $\hat{\vartheta}_i = \hat{\vartheta}^{N-l}(V_{11}, \dots, V_{1l}, \dots, V_{i-11}, \dots, V_{i-1l}, V_{i+11}, \dots, V_{i+1l}, \dots, V_{k1}, \dots, V_{kl})$  ein Schätzer des selben Typs berechnet unter Auslassung der Beobachtungen  $V_{i1}, \dots, V_{il}$ . Dann bezeichnet

$$J_i = k\hat{\vartheta} - (k-1) \cdot \hat{\vartheta}_i, \quad i = 1, \dots, k,$$

den zur i-ten Gruppe gehörenden *Pseudowert*,

$$J := \frac{1}{k} \sum_{i=1}^k J_i$$

den *Jackknife-Schätzer* von  $\vartheta$  und

$$V(J) = \frac{1}{k(k-1)} \sum_{i=1}^k (J_i - J)^2$$

die *Jackknife-Varianz*.

**Bemerkung 3.7**

Die Jackknife-Varianz lässt sich alternativ angeben als

$$V(J) = \frac{k-1}{k} \sum_{i=1}^k \hat{\vartheta}_i^2 - \frac{k-1}{k^2} \left( \sum_{i=1}^k \hat{\vartheta}_i \right)^2.$$

---

Zur Berechnung der Jackknife-Varianz ist es erforderlich, die Statistik, deren Varianz geschätzt werden soll, wiederholt unter Auslassung einzelner Beobachtungen zu berechnen. Im Folgenden verstehen wir zunächst unter einer Beobachtung die Messung eines Konzentrationsprofils an einem Probanden, d.h. ein  $y_i, i = 1, \dots, n$ , bzw. die Beobachtung einer Freisetzungskurve für eine Untersuchungseinheit, d.h. ein  $x_i, i = 1, \dots, n^*$ , und bilden die Pseudowerte unter Auslassung einzelner Vektoren  $x_i$  oder  $y_i$ . Diesen Ansatz, einen Jackknife-Varianzschätzer zu konstruieren, der z.B. bei Arvesen (1969) und Shao und Tu (1995) verfolgt wird, bezeichnen wir als Typ I.

Pigeot (1991) hat das Jackknife-Verfahren auf Schätzer des gemeinsamen Odds Ratios in geschichteten Kontingenztafeln angewendet. Ihre Arbeit unterscheidet sich von früheren Vorschlägen durch eine unterschiedliche Festlegung dessen, was bei der Berechnung der Pseudowerte als eine Beobachtung aufgefasst wird. Während z.B. Breslow and Liang (1982) eine Kontingenztafel als eine Beobachtung ansehen, ist für Pigeot eine Bernoulli-Variable in einer Zelle einer einzelnen Kontingenztafel eine Beobachtung. Dementsprechend konstruiert sie die Pseudowerte unter Auslassung einzelner Bernoulli-Variablen. Pigeot (1995) und Pigeot und Strugholz (1994) haben gezeigt, dass mit diesem Verfahren konsistente Jackknife-Schätzer für das gemeinsame Odds Ratio in geschichteten Kontingenztafeln konstruiert werden können. Es liefert oft bessere Ergebnisse als der Ansatz von Breslow and Liang und kann auch zur Varianzschätzung eingesetzt werden kann. Gather, Köhne und Pigeot (1999) haben diese Ergebnisse auf Statistiken verallgemeinert, die sich unter gewissen Regularitätsbedingungen als Funktionen von binomialverteilten Zufallsvariablen darstellen lassen.

Die genannten Arbeiten werfen die Frage auf, ob es auch für die in dieser Arbeit betrachteten Schätzer vorteilhaft ist, Pseudowerte nicht unter Auslassung ganzer Vektoren, sondern einzelner Komponenten von Vektoren zu bilden. Während man im ersten Fall  $n^* + n$  Pseudowerte erhält, ergeben sich im zweiten  $m \cdot (n^* + n)$ . Die größere Anzahl von Pseudowerten könnte dazu beitragen, dass die Jackknife-Varianz basierend auf dem zweiten Ansatz schon bei kleineren Stichproben gute Approximationen der Zielgröße ergibt. Für die im Rahmen dieser Arbeit betrachtete Situation ist dieser Ansatz besonders vielversprechend, da hier häufig mehr Messzeitpunkte pro Untersuchungseinheit als Untersuchungseinheiten vorliegen, d.h.

---

es gilt oft  $m > n^*$  und  $m > n$ . Den Ansatz, Pseudowerte unter Auslassung einzelner Messwerte  $x_{ij}, i = 1, \dots, n^*, j = 1, \dots, m$  und  $y_{ij}, i = 1, \dots, n, j = 1, \dots, m$  zu bilden bezeichnen wir als Typ II.

### 3.1.2.1 Jackknife-Varianzschätzung vom Typ I

Bevor wir das Jackknife-Verfahren zur Schätzung der asymptotischen Varianz des Schätzers  $\hat{c}_{po}(t_j)$  anwenden, geben wir zunächst eine formale Definition des Jackknife-Schätzers vom Typ I für eine Zweistichprobensituation, in der der diskutierte Schätzer eine Funktion der Stichprobenmittelwerte ist und diskutieren die Konsistenz der Jackknife-Varianzschätzung. Wir betrachten den Fall, in dem die Pseudowerte unter Auslassung einer einzelnen Beobachtung und nicht unter Auslassung einer Gruppe von Beobachtungen gebildet werden.

#### Definition 3.8 (Jackknife-Varianzschätzung vom Typ I)

Seien  $V_1, V_2, \dots, V_n$  und  $W_1, W_2, \dots, W_{n^*}$  jeweils unabhängig und identisch verteilte  $k_1$  bzw.  $k_2$ -dimensionale Zufallsvektoren mit  $\vartheta_1 = E\{V_1\}$ ,  $\Sigma_1 = Var\{V_1\}$  und  $\vartheta_2 = E\{W_1\}$ ,  $\Sigma_2 = Var\{W_1\}$ , alle  $N^* = n + n^*$  Zufallsvektoren seien stochastisch unabhängig. Sei  $T_{n, n^*} = h(\bar{V}_n, \bar{W}_{n^*})$  eine Funktion der Mittelwerte mit  $h: \mathfrak{R}^{k_1+k_2} \rightarrow \mathfrak{R}$ . Mit

$$\bar{V}_{n-1, i} = \frac{1}{n-1} \sum_{j=1, j \neq i}^n V_j \quad \text{und} \quad \bar{W}_{n^*-1, i} = \frac{1}{n^*-1} \sum_{j=1, j \neq i}^{n^*} W_j$$

sind die Pseudowerte vom Typ I definiert als

$$J'_{V, i} = n \cdot h(\bar{V}_n, \bar{W}_{n^*}) - (n-1) \cdot h(\bar{V}_{n-1, i}, \bar{W}_{n^*}), \quad i = 1, \dots, n,$$

$$J'_{W, i} = n^* \cdot h(\bar{V}_n, \bar{W}_{n^*}) - (n^*-1) \cdot h(\bar{V}_n, \bar{W}_{n^*-1, i}), \quad i = 1, \dots, n^*.$$

Mit

$$J'_{V, \bullet} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n J'_{V, i} \quad \text{und} \quad J'_{W, \bullet} = \frac{1}{n^*} \sum_{i=1}^{n^*} J'_{W, i}$$

ist die *Jackknife-Varianz* vom Typ I gegeben als

---


$$V^I = \frac{1}{n(n-1)} \sum_{i=1}^n (J_{V,i}^I - J_{V,\cdot}^I)^2 + \frac{1}{n^*(n^*-1)} \sum_{i=1}^{n^*} (J_{W,i}^I - J_{W,\cdot}^I)^2.$$

### Bemerkung 3.9

Besitzt in der Situation von Definition 3.8  $h: \mathfrak{X}^{k_1+k_2} \rightarrow \mathfrak{R}$  ein in  $(\vartheta_1, \vartheta_2)$  nicht verschwindendes Differential

$$\nabla h(\vartheta_1, \vartheta_2) = (\nabla_1 h(\vartheta_1, \vartheta_2), \nabla_2 h(\vartheta_1, \vartheta_2)) = \left( \frac{\partial h}{\partial \vartheta_1}(\vartheta_1, \vartheta_2), \frac{\partial h}{\partial \vartheta_2}(\vartheta_1, \vartheta_2) \right),$$

dann lässt sich mit Satz A.2 im Anhang A zeigen, dass der Schätzer  $T_{n,n^*} = h(\bar{V}_n, \bar{W}_{n^*})$  unter der Annahme  $V_5$  asymptotisch normalverteilt ist, d.h. es gilt:

$$D\left( \sqrt{N^*} (T_{n,n^*} - h(\vartheta_1, \vartheta_2)) \right) \xrightarrow{N^* \rightarrow \infty} N(0, \sigma_h^2)$$

mit

$$\begin{aligned} \sigma_h^2 &= \nabla h(\vartheta_1, \vartheta_2)' \cdot \begin{pmatrix} \lambda_1^{-1} \Sigma_1 & 0 \\ 0 & \lambda_2^{-1} \Sigma_2 \end{pmatrix} \cdot \nabla h(\vartheta_1, \vartheta_2) \\ &= \lambda_1^{-1} \cdot \nabla_1 h(\vartheta_1, \vartheta_2)' \cdot \Sigma_1 \cdot \nabla_1 h(\vartheta_1, \vartheta_2) + \lambda_2^{-1} \cdot \nabla_2 h(\vartheta_1, \vartheta_2)' \cdot \Sigma_2 \cdot \nabla_2 h(\vartheta_1, \vartheta_2) \end{aligned}$$

und

$$\lambda_1 = \frac{n}{N^*}, \quad \lambda_2 = \frac{n^*}{N^*}.$$

Jackknife-Schätzer in der Mehrstichprobensituation wurden bereits von anderen Autoren diskutiert. Jones (1974) wendet das Jackknife-Verfahren zur Schätzung von Parametern aus Stichproben von stratifizierten, endlichen Grundgesamtheiten an und behandelt die Situation, in der der zu Grunde liegende Schätzer eine Funktion von Mittelwerten ist. Ohne explizit anzugeben, auf welchen Pseudowerten der von ihm definierte Jackknife-Schätzer und die Jackknife-Varianz beruhen, zeigt er, dass der resultierende Jackknife-Schätzer den Bias erster Ordnung eliminiert und dass die zugehörige Jackknife-Varianz als Schätzer für die Varianz des Ausgangsschätzers unverzerrt ist bis auf die Momente dritter Ordnung. Jones macht allerdings keine



---

Angaben über die asymptotischen Eigenschaften des vom ihm definierten Jackknife-Schätzers bzw. der Jackknife-Varianz.

Ahmad (1981) definiert einen Jackknife-Schätzer und einen Jackknife-Varianzschätzer, die auf Pseudowerten beruhen, bei denen der zur Diskussion stehende Schätzer unter gleichzeitiger Auslassung einer Beobachtung aus der ersten und einer Beobachtung aus der zweiten Stichprobe berechnet wird. Im Gegensatz dazu wird bei Definition 3.8 immer nur eine Beobachtung entweder aus der ersten oder aus der zweiten Stichprobe ausgelassen. Ahmad zeigt, dass der von ihm bestimmte Jackknife-Schätzer unter gewissen Regularitätsbedingungen den Bias erster Ordnung eliminiert und asymptotisch normalverteilt ist. Ferner zeigt er, dass die von ihm hergeleitete Jackknife-Varianz ein konsistenter Schätzer für die asymptotische Varianz des diskutierten Schätzers ist. Ahmad weist darauf hin, dass für Funktionen von Mittelwerten die von ihm benutzten Regularitätsbedingungen erfüllt sind, wenn die Funktion beschränkte partielle Ableitungen vierter Ordnung besitzt.

Die in Definition 3.8 definierten Pseudowerte und die dort angegebene Jackknife-Varianz wurden bereits von Arvesen (1969) vorgeschlagen. Er zeigt, dass diese Jackknife-Varianz ein konsistenter Schätzer für die asymptotische Varianz der zu Grunde liegenden Statistik ist, sofern diese Statistik sich als Funktion einer U-Statistik darstellen lässt. Ferner setzt er voraus, dass für die Funktion die partiellen Ableitungen zweiter Ordnung existieren und beschränkt sind (siehe Theorem 16 in Arvesen, 1969). Dies ist für die in dieser Arbeit behandelten Probleme, wenn überhaupt, nur sehr schwer zu zeigen, so dass es wünschenswert ist, nach Alternativen zu suchen, die die Konsistenz der Jackknife-Varianz unter einfacheren Bedingungen garantieren. Der folgenden Satz ist eine Verallgemeinerung des im Anhang präsentierten Satz A.3 über die Konsistenz der Jackknife-Varianzschätzung in der multivariaten Einstichprobensituation auf die Zweistichprobensituation. Im Gegensatz zu Arvesen (1969) wird in Satz 3.10 lediglich die Existenz der partiellen Ableitungen erster Ordnung gefordert.

---

**Satz 3.10 (Konsistenz der Jackknife-Varianzschätzung vom Typ I)**

In der Situation von Definition 3.8 sei  $\nabla h(\vartheta_1, \vartheta_2)$  definiert in einer Umgebung von  $(\vartheta_1, \vartheta_2)$ ,  $\nabla h(\vartheta_1, \vartheta_2) \neq 0$ , und  $\nabla h(\vartheta_1, \vartheta_2)$  sei stetig an der Stelle  $(\vartheta_1, \vartheta_2)$ . Ferner gelte Voraussetzung  $V_5$ . Dann folgt:

i) die Jackknife-Varianz vom Typ I ist streng konsistent für  $\sigma_h^2$ , d.h.

$$\lim_{N^* \rightarrow \infty} N^* \cdot V^I = \sigma_h^2 \quad f.s.,$$

$$\text{ii) } D\left(\left(T_{n, n^*} - h(\vartheta_1, \vartheta_2)\right) / \sqrt{V^I}\right) \xrightarrow{N^* \rightarrow \infty} N(0, 1).$$

Beweis:

i) Die Jackknife-Varianz lässt sich wie folgt darstellen:

$$\begin{aligned} N^* \cdot V^I &:= \left( N^* \frac{1}{n(n-1)} \sum_{i=1}^n (J_{V,i}^I - J_{V,\bullet}^I)^2 + N^* \frac{1}{n^*(n^*-1)} \sum_{i=1}^{n^*} (J_{W,i}^I - J_{W,\bullet}^I)^2 \right) \\ &= N^* \cdot V_V^I + N^* \cdot V_W^I \end{aligned}$$

mit entsprechenden Definitionen für  $V_V^I$  und  $V_W^I$ . Wir zeigen zunächst

$$N^* \cdot V_V^I = \lambda_1^{-1} \cdot n \cdot V_V^I \xrightarrow{N^* \rightarrow \infty} \lambda_1^{-1} \cdot \nabla_1 h(\vartheta_1, \vartheta_2)' \cdot \Sigma_1 \cdot \nabla_1 h(\vartheta_1, \vartheta_2) \quad f.s. .$$

Es gilt:

$$V_V^I = \frac{1}{n(n-1)} \sum_{i=1}^n (J_{V,i}^I - J_{V,\bullet}^I)^2 = \frac{n-1}{n} \sum_{i=1}^n \left( h(\bar{V}_{n-1,i}, \bar{W}_{n^*}) - \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n h(\bar{V}_{n-1,i}, \bar{W}_{n^*}) \right)^2.$$

Mit dem Mittelwertsatz erhält man

$$h(\bar{V}_{n-1,i}, \bar{W}_{n^*}) - h(\bar{V}_n, \bar{W}_{n^*}) = \nabla h(\zeta_{n,i})' \cdot \left[ \begin{pmatrix} \bar{V}_{n-1,i} \\ \bar{W}_{n^*} \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} \bar{V}_n \\ \bar{W}_{n^*} \end{pmatrix} \right],$$

wobei  $\zeta_{n,i}$  ein Punkt auf der Verbindungsstrecke der Vektoren

$$\begin{pmatrix} \bar{V}_{n-1,i} \\ \bar{W}_{n^*} \end{pmatrix} \quad \text{und} \quad \begin{pmatrix} \bar{V}_n \\ \bar{W}_{n^*} \end{pmatrix}$$

ist. Es seien  $\nabla h_1(\zeta_{n,i})$  und  $\nabla h_2(\zeta_{n,i})$  jeweils die ersten  $k_1$  bzw. die letzten  $k_2$

Komponenten in  $\nabla h(\zeta_{n,i})$ , dann ergibt sich weiter:

$$\begin{aligned}
& h(\bar{V}_{n-1,i}, \bar{W}_{n^*}) - h(\bar{V}_n, \bar{W}_{n^*}) \\
&= \nabla h(\zeta_{n,i})' \cdot \begin{pmatrix} \bar{V}_{n-1,i} - \bar{V}_n \\ 0 \end{pmatrix} \\
&= \nabla_1 h(\zeta_{n,i})' \cdot (\bar{V}_{n-1,i} - \bar{V}_n) \\
&= \nabla_1 h(\bar{V}_n, \bar{W}_{n^*})' \cdot (\bar{V}_{n-1,i} - \bar{V}_n) + R_{n,i},
\end{aligned}$$

wobei  $R_{n,i}$  gegeben ist durch

$$R_{n,i} = (\nabla_1 h(\zeta_{n,i}) - \nabla_1 h(\bar{V}_n, \bar{W}_{n^*}))' \cdot (\bar{V}_{n-1,i} - \bar{V}_n).$$

Daraus folgt weiter

$$\begin{aligned}
& \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n h(\bar{V}_{n-1,i}, \bar{W}_{n^*}) \\
&= \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \left( h(\bar{V}_n, \bar{W}_{n^*}) + \nabla_1 h(\bar{V}_n, \bar{W}_{n^*})' \cdot (\bar{V}_{n-1,i} - \bar{V}_n) + R_{n,i} \right) \\
&= h(\bar{V}_n, \bar{W}_{n^*}) + \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n R_{n,i} \\
&= h(\bar{V}_n, \bar{W}_{n^*}) + \bar{R}_n,
\end{aligned}$$

mit einer entsprechenden Funktion für  $\bar{R}_n$ . Einsetzen in die obige Gleichung für

$V_V^I$  ergibt:

$$\begin{aligned}
V_V^I &= \frac{n-1}{n} \sum_{i=1}^n \left( h(\bar{V}_{n-1,i}, \bar{W}_{n^*}) - \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n h(\bar{V}_{n-1,i}, \bar{W}_{n^*}) \right)^2 \\
&= \frac{n-1}{n} \sum_{i=1}^n \left( \nabla_1 h(\bar{V}_n, \bar{W}_{n^*})' \cdot (\bar{V}_{n-1,i} - \bar{V}_n) + (R_{n,i} - \bar{R}_n) \right)^2 \\
&= A_n + B_n + 2C_n,
\end{aligned}$$

wobei  $A_n, B_n$  und  $C_n$  definiert sind als

$$\begin{aligned}
A_n &= \frac{n-1}{n} \nabla_1 h(\bar{V}_n, \bar{W}_{n^*})' \cdot \sum_{i=1}^n \left( (\bar{V}_{n-1,i} - \bar{V}_n) \cdot (\bar{V}_{n-1,i} - \bar{V}_n)' \right) \cdot \nabla_1 h(\bar{V}_n, \bar{W}_{n^*}), \\
B_n &= \frac{n-1}{n} \sum_{i=1}^n (R_{n,i} - \bar{R}_n)^2
\end{aligned}$$

und

---


$$C_n = \frac{n-1}{n} \sum_{i=1}^n (R_{n,i} - \bar{R}_n) \cdot \nabla_1 h(\bar{V}_n, \bar{W}_{n^*})' (\bar{V}_{n-1,i} - \bar{V}_n) .$$

Wir zeigen nun

$$n \cdot A_n \xrightarrow{n \rightarrow \infty} \nabla_1 h(\vartheta_1, \vartheta_2)' \cdot \Sigma_1 \cdot \nabla_1 h(\vartheta_1, \vartheta_2) \quad f.s.,$$

$$n \cdot B_n \xrightarrow{n \rightarrow \infty} 0 \quad f.s..$$

Da nach der Cauchy-Schwarzschen Ungleichung  $C_n^2 \leq A_n \cdot B_n$  gilt, kann dann der Term  $2C_n$  in der letzten Darstellung von  $V_V^I$  asymptotisch vernachlässigt werden. Mit

$$\bar{V}_{n-1,i} - \bar{V}_n = \frac{1}{n-1} (\bar{V}_n - V_i)$$

ergibt sich

$$n \cdot A_n = \nabla_1 h(\bar{V}_n, \bar{W}_{n^*})' \cdot \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (V_i - \bar{V}_n) \cdot (V_i - \bar{V}_n)' \cdot \nabla_1 h(\bar{V}_n, \bar{W}_{n^*}) .$$

Die Konvergenz von  $n \cdot A_n$  gegen den angegebenen Grenzwert folgt aus dem starken Gesetz der großen Zahlen und der Stetigkeit von  $\nabla h(\vartheta_1, \vartheta_2)$  an der Stelle  $(\vartheta_1, \vartheta_2)$ .

Für  $n \cdot B_n$  erhält man

$$\begin{aligned} n \cdot B_n &= (n-1) \sum_{i=1}^n (R_{n,i} - \bar{R}_n)^2 \\ &= (n-1) \sum_{i=1}^n (R_{n,i}^2 - 2R_{n,i} \bar{R}_n + \bar{R}_n^2) \\ &= (n-1) \sum_{i=1}^n R_{n,i}^2 - (n-1)n \bar{R}_n^2 \\ &\leq (n-1) \sum_{i=1}^n R_{n,i}^2 \\ &= (n-1) \sum_{i=1}^n \left( (\nabla_1 h(\zeta_{n,i}) - \nabla_1 h(\bar{V}_n, \bar{W}_{n^*}))' \cdot (\bar{V}_{n-1,i} - \bar{V}_n) \right)^2 \\ &= (n-1) \sum_{i=1}^n \left( (\nabla_1 h(\zeta_{n,i}) - \nabla_1 h(\bar{V}_n, \bar{W}_{n^*}))' \cdot \frac{1}{n-1} (\bar{V}_n - V_i) \right)^2 . \end{aligned}$$

Mit der Cauchy-Schwarzschen Ungleichung ergibt sich weiter

$$\begin{aligned}
n \cdot B_n &\leq \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n \left\| \nabla_1 h(\zeta_{n,i}) - \nabla_1 h(\bar{V}_n, \bar{W}_{n^*}) \right\|^2 \cdot \left\| \bar{V}_n - V_i \right\|^2 \\
&\leq u_n \cdot \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n \left\| \bar{V}_n - V_i \right\|^2
\end{aligned}$$

mit

$$u_n = \max_{1 \leq i \leq n} \left\| \nabla_1 h(\zeta_{n,i}) - \nabla_1 h(\bar{V}_n, \bar{W}_{n^*}) \right\|^2.$$

Da aus dem starken Gesetz der großen Zahlen folgt (Shao, Tu, 1995, S. 26)

$$\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n \left\| V_i - \bar{V}_n \right\|^2 \xrightarrow{n \rightarrow \infty} \text{tr}(\Sigma_1) \quad f.s.,$$

reicht es zu zeigen, dass  $u_n$  fast sicher gegen null konvergiert. Aus

$$\bar{V}_{n-1,i} - \bar{V}_n = \frac{1}{n-1} (\bar{V}_n - V_i)$$

und

$$(n-1) \cdot \sum_{i=1}^n \left\| \bar{V}_{n-1,i} - \bar{V}_n \right\|^2 = \frac{1}{n-1} \cdot \sum_{i=1}^n \left\| V_i - \bar{V}_n \right\|^2 \xrightarrow{n \rightarrow \infty} \text{tr}(\Sigma_1) \quad f.s.$$

folgt

$$\max_{1 \leq i \leq n} \left\| \bar{V}_{n-1,i} - \bar{V}_n \right\|^2 \xrightarrow{n \rightarrow \infty} 0 \quad f.s..$$

Mit

$$\left\| \zeta_{n,i} - \begin{pmatrix} \bar{V}_n \\ \bar{W}_{n^*} \end{pmatrix} \right\|^2 \leq \left\| \begin{pmatrix} \bar{V}_{n-1,i} \\ \bar{W}_{n^*} \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} \bar{V}_n \\ \bar{W}_{n^*} \end{pmatrix} \right\|^2 = \left\| \bar{V}_{n-1,i} - \bar{V}_n \right\|^2$$

ergibt sich weiter

$$\max_{1 \leq i \leq n} \left\| \zeta_{n,i} - \begin{pmatrix} \bar{V}_n \\ \bar{W}_{n^*} \end{pmatrix} \right\|^2 \xrightarrow{n \rightarrow \infty} 0 \quad f.s..$$

Aus der Stetigkeit von  $\nabla_1 h(x, y)$  an der Stelle  $(\vartheta_1, \vartheta_2)$  erhält man:

$$\max_{1 \leq i \leq n} \left\| \nabla_1 h(\zeta_{n,i}) - \nabla_1 h(\bar{V}_n, \bar{W}_{n^*}) \right\|^2 \xrightarrow{n \rightarrow \infty} 0 \quad f.s..$$

Zusammenfassend haben wir als Ergebnis bisher erhalten:

---


$$N^* \cdot V_V^I = \lambda_1^{-1} \cdot n \cdot V_V^I \xrightarrow{N^* \rightarrow \infty} \lambda_1^{-1} \cdot \nabla_1 h(\vartheta_1, \vartheta_2)' \cdot \Sigma_1 \cdot \nabla_1 h(\vartheta_1, \vartheta_2) \quad f.s..$$

In analoger Weise ergibt sich:

$$N^* \cdot V_W^I = \lambda_2^{-1} \cdot n^* \cdot V_W^I \xrightarrow{N^* \rightarrow \infty} \lambda_2^{-1} \cdot \nabla_2 h(\vartheta_1, \vartheta_2)' \cdot \Sigma_2 \cdot \nabla_2 h(\vartheta_1, \vartheta_2) \quad f.s..$$

Durch Addition der beiden letzten Gleichungen folgt die Behauptung i) des Satzes.

ii) Nach Bemerkung 3.9 gilt

$$D \left( \frac{\sqrt{N^*} T_{n, n^*} - h(\vartheta_1, \vartheta_2)}{\sigma_h} \right) \xrightarrow{N^* \rightarrow \infty} N(0, 1).$$

und aus Teil i) dieses Satzes folgt durch Anwendung von Satz A.1

$$\sqrt{N^* \cdot V^I} / \sigma_h \xrightarrow{N^* \rightarrow \infty} 1 \quad f.s..$$

Daraus ergibt sich mit Hilfe des Satzes von Slutsky (Serfling, 1980, S. 19) die

Behauptung:

$$D \left( \frac{\sqrt{N^*} T_{n, n^*} - h(\vartheta_1, \vartheta_2)}{\sigma_h} \cdot \frac{\sigma_h}{\sqrt{N^* \cdot V^I}} \right) \xrightarrow{N^* \rightarrow \infty} N(0, 1)$$

■

Der folgende Satz diskutiert die asymptotischen Eigenschaften des Varianzschätzers, der sich ergibt, wenn das in Definition 3.8 beschriebene Konstruktionsverfahren für einen Jackknife-Varianzschätzer auf den Schätzer  $\hat{c}_{po}(t_j)$  angewendet wird.

**Satz 3.11 (Konsistenz der Jackknife-Varianzschätzung vom Typ I für die Response-Funktion)**

$V^I\{\hat{c}_{po}(t_j)\}$  sei der entsprechend Definition 3.8 konstruierte Jackknife-Varianzschätzer vom Typ I für die Response-Funktion  $\hat{c}_{po}(t_j)$ . Ferner seien die Voraussetzungen  $V_1$  und  $V_3$ - $V_5$  erfüllt, dann gilt:

- i)  $V^I\{\hat{c}_{po}(t_j)\}$  ist streng konsistent für die asymptotische Varianz  $Var_A\{\hat{c}_{po}(t_j)\}$  gemäß Satz 3.2 von  $\hat{c}_{po}(t_j)$ , d.h.

---


$$\lim_{N^* \rightarrow \infty} N^* \cdot V^I \{ \hat{c}_{po}(t_j) \} = \text{Var}_A \{ \hat{c}_{po}(t_j) \} \quad f.s.,$$

$$\text{ii) } D \left( \left( \hat{c}_{po}(t_j) - \tilde{c}_{po}(t_j) \right) / \sqrt{V^I \{ \hat{c}_{po}(t_j) \}} \right) \xrightarrow{N^* \rightarrow \infty} N(0, 1).$$

Beweis:

Wie im Beweis zu Satz 3.2 dargelegt, lässt sich der Schätzer  $\hat{c}_{po}(t_j)$  als Funktion von Mittelwerten darstellen:

$$f_j(\bar{Z}_{j,N}) = \hat{c}_{po}(t_j),$$

$$\bar{Z}_{j,N} = \begin{pmatrix} \bar{X}_{j,n^*} \\ \bar{Y}_{j,n} \end{pmatrix}$$

und  $f_j: \mathfrak{R}^{2j+1} \rightarrow \mathfrak{R}$  mit

$$f_j(v_1, \dots, v_j, w_0, w_1, \dots, w_j) = \exp(v_1) \cdot \frac{\exp(w_j) - \exp(w_{j-1})}{w_j - w_{j-1}} + \sum_{i=2}^j (\exp(v_i) - \exp(v_{i-1})) \cdot \frac{\exp(w_{j-i+1}) - \exp(w_{j-i})}{w_{j-i+1} - w_{j-i}}.$$

Die Ableitungen der Funktion  $f_j$  sind im Beweis zu Satz 3.2 angegeben. Da nach den Modellannahmen die Konzentrationsfunktion  $\mu(t)$  streng monoton fallend ist, sind die Terme  $\omega_i := \ln \mu(t_i) - \ln \mu(t_{i-1}), i = 1, \dots, j$ , von null verschieden und die Ableitungen von  $f_j$  existieren in einer Umgebung von

$$E \{ \bar{Z}_{j,N} \} = (\ln \alpha(t_1), \dots, \ln \alpha(t_j), \ln \mu(t_0), \dots, \ln \mu(t_{j-1}), \ln \mu(t_j))'.$$

Aus

$$\left. \frac{\partial f_j(u)}{\partial v_j} \right|_{u=E\{\bar{X}_{j,n^*}, \bar{Y}_{j,n}\}} = \alpha(t_j) \cdot \frac{\xi_1}{\omega_1}$$

mit  $\xi_1 = \mu(t_1) - \mu(t_0)$  ist zu erkennen, dass die Ableitung an dieser Stelle nicht verschwindet und als Verkettung stetiger Funktion ist die Ableitung von  $f_j$  an der Stelle  $E \{ \bar{Z}_{j,N} \}$  auch stetig. Damit sind die Voraussetzungen des Satzes 3.10 erfüllt und die Behauptungen i) und ii) folgen aus der Anwendung dieses Satzes. ■

---

### 3.1.2.2 Jackknife-Varianzschätzung vom Typ II

In diesem Abschnitt wird der zu Beginn des Kapitels 3.1.2 motivierte Jackknife-Schätzer vom Typ II für Schätzer definiert, die eine Funktion der Stichprobenmittelwerte sind, und seine asymptotischen Eigenschaften werden diskutiert.

#### Definition 3.12 (Jackknife-Varianzschätzung vom Typ II)

Seien  $V_i = (V_{i1}, \dots, V_{ik_1}), i = 1, \dots, n$ , und  $W_i = (W_{i1}, \dots, W_{ik_2}), i = 1, \dots, n^*$ , jeweils unabhängig und identisch verteilte  $k_1$  bzw.  $k_2$ -dimensionale Zufallsvektoren mit  $\vartheta_1 = E\{V_1\}$ ,  $\Sigma_1 = \text{Var}\{V_1\}$  und  $\vartheta_2 = E\{W_1\}$ ,  $\Sigma_2 = \text{Var}\{W_1\}$ . Alle  $N^* = n + n^*$  Zufallsvektoren seien stochastisch unabhängig. Sei  $T_{n,n^*} = h(\bar{V}_n, \bar{W}_{n^*})$  eine Funktion der Mittelwerte mit  $h: \mathfrak{R}^{k_1+k_2} \rightarrow \mathfrak{R}$ . Mit

$$\bar{V}_{-i,j} = \left( \frac{1}{n} \sum_{l=1}^n V_{l1}, \dots, \frac{1}{n-1} \sum_{l=1, l \neq i}^n V_{lj}, \dots, \frac{1}{n} \sum_{l=1}^n V_{lk_1} \right), \quad i = 1, \dots, n, j = 1, \dots, k_1,$$

$$\bar{W}_{-i,j} = \left( \frac{1}{n^*} \sum_{l=1}^{n^*} W_{l1}, \dots, \frac{1}{n^*-1} \sum_{l=1, l \neq i}^{n^*} W_{lj}, \dots, \frac{1}{n^*} \sum_{l=1}^{n^*} W_{lk_2} \right), \quad i = 1, \dots, n^*, j = 1, \dots, k_2,$$

sind die Pseudowerte vom Typ II definiert als

$$J_{V,i,j}'' = n \cdot h(\bar{V}_n, \bar{W}_{n^*}) - (n-1) \cdot h(\bar{V}_{-i,j}, \bar{W}_{n^*}), \quad i = 1, \dots, n, j = 1, \dots, k_1,$$

$$J_{W,i,j}'' = n^* \cdot h(\bar{V}_n, \bar{W}_{n^*}) - (n^*-1) \cdot h(\bar{V}_n, \bar{W}_{-i,j}), \quad i = 1, \dots, n^*, j = 1, \dots, k_2.$$

Mit

$$J_{V,\bullet,j}'' = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n J_{V,i,j}'', \quad j = 1, \dots, k_1,$$

und

$$J_{W,\bullet,j}'' = \frac{1}{n^*} \sum_{i=1}^{n^*} J_{W,i,j}'', \quad j = 1, \dots, k_2,$$

ist die Jackknife-Varianz vom Typ II gegeben als



$$V^H = \frac{1}{n(n-1)} \sum_{j=1}^{k_1} \sum_{j'=1}^{k_1} \sum_{i=1}^n (J_{V,i,j}^H - J_{V,\bullet,j}^H)(J_{V,i,j'}^H - J_{V,\bullet,j'}^H) \\ + \frac{1}{n^*(n^*-1)} \sum_{j=1}^{k_2} \sum_{j'=1}^{k_2} \sum_{i=1}^{n^*} (J_{W,i,j}^H - J_{W,\bullet,j}^H)(J_{W,i,j'}^H - J_{W,\bullet,j'}^H).$$

Im folgenden Satz wird die Konsistenz der Jackknife-Varianzschätzung vom Typ II für die Zweistichprobensituation gezeigt, in der der diskutierte Schätzer eine Funktion der Stichprobenmittelwerte ist.

**Satz 3.13 (Konsistenz der Jackknife-Varianzschätzung vom Typ II)**

In der Situation von Definition 3.12 sei  $\nabla h(\vartheta_1, \vartheta_2)$  definiert in einer Umgebung von  $(\vartheta_1, \vartheta_2)$ ,  $\nabla h(\vartheta_1, \vartheta_2) \neq 0$ , und  $\nabla h(\vartheta_1, \vartheta_2)$  sei stetig an der Stelle  $(\vartheta_1, \vartheta_2)$ . Ferner gelte Voraussetzung  $V_5$ . Dann folgt:

i) die Jackknife-Varianz vom Typ II ist streng konsistent für  $\sigma_h^2$ , d.h.

$$\lim_{N^* \rightarrow \infty} N^* \cdot V^H = \sigma_h^2 \quad f.s.,$$

$$\text{ii) } D\left( (T_{n,n^*} - h(\vartheta_1, \vartheta_2)) / \sqrt{V^H} \right) \xrightarrow{N^* \rightarrow \infty} N(0, 1).$$

Beweis:

i) Wir betrachten zunächst den Term

$$V^{j,j'} = \sum_{i=1}^n (J_{V,i,j}^H - J_{V,\bullet,j}^H)(J_{V,i,j'}^H - J_{V,\bullet,j'}^H)$$

mit

$$J_{V,\bullet,j}^H = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (n \cdot h(\bar{V}_n, \bar{W}_{n^*}) - (n-1) \cdot h(\bar{V}_{-i,j}, \bar{W}_{n^*})) \\ = n \cdot h(\bar{V}_n, \bar{W}_{n^*}) - \frac{n-1}{n} \sum_{i=1}^n h(\bar{V}_{-i,j}, \bar{W}_{n^*})$$

und

---


$$J''_{V,i,j} - J''_{V,\bullet,j} = -(n-1) \left( h(\bar{V}_{-i,j}, \bar{W}_{n^*}) - \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n h(\bar{V}_{-i,j}, \bar{W}_{n^*}) \right).$$

Mit dem Mittelwertsatz erhält man

$$h(\bar{V}_{-i,j}, \bar{W}_{n^*}) - h(\bar{V}_n, \bar{W}_{n^*}) = \nabla h(\zeta_{i,j})' \cdot \left[ \begin{pmatrix} \bar{V}_{-i,j} \\ \bar{W}_{n^*} \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} \bar{V}_n \\ \bar{W}_{n^*} \end{pmatrix} \right],$$

wobei  $\zeta_{i,j}$  ein Punkt auf der Verbindungsstrecke der Vektoren

$$\begin{pmatrix} \bar{V}_{-i,j} \\ \bar{W}_{n^*} \end{pmatrix} \quad \text{und} \quad \begin{pmatrix} \bar{V}_n \\ \bar{W}_{n^*} \end{pmatrix}$$

ist. Mit

$$\nabla h(\zeta_{i,j})' = \left( \frac{\partial h}{\partial v_1}(\zeta_{i,j}), \dots, \frac{\partial h}{\partial v_{k_1}}(\zeta_{i,j}), \frac{\partial h}{\partial w_1}(\zeta_{i,j}), \dots, \frac{\partial h}{\partial w_{k_2}}(\zeta_{i,j}) \right)$$

ergibt sich weiter

$$\begin{aligned} h(\bar{V}_{-i,j}, \bar{W}_{n^*}) - h(\bar{V}_n, \bar{W}_{n^*}) &= \frac{\partial h}{\partial v_j}(\zeta_{i,j}) \cdot \left( \frac{1}{n-1} \sum_{l=1, l \neq i}^n V_{lj} - \frac{1}{n} \sum_{l=1}^n V_{lj} \right) \\ &= \frac{\partial h}{\partial v_j}(\zeta_{i,j}) \cdot \left( \frac{1}{n-1} (n\bar{V}_{\bullet,j} - V_{ij}) - \bar{V}_{\bullet,j} \right) \\ &= \frac{\partial h}{\partial v_j}(\zeta_{i,j}) \cdot \frac{1}{n-1} (\bar{V}_{\bullet,j} - V_{ij}) \\ &= \frac{\partial h}{\partial v_j}(\bar{V}_n, \bar{W}_{n^*}) \cdot \frac{1}{n-1} (\bar{V}_{\bullet,j} - V_{ij}) + R_{i,j} \end{aligned}$$

mit

$$R_{i,j} = \left( \frac{\partial h}{\partial v_j}(\zeta_{i,j}) - \frac{\partial h}{\partial v_j}(\bar{V}_n, \bar{W}_{n^*}) \right) \cdot \left( \frac{1}{n-1} (\bar{V}_{\bullet,j} - V_{ij}) \right).$$

Wegen

$$\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n h(\bar{V}_{-i,j}, \bar{W}_{n^*}) = h(\bar{V}_n, \bar{W}_{n^*}) + \bar{R}_{\bullet,j} \quad \text{mit} \quad \bar{R}_{\bullet,j} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n R_{i,j}$$

ergibt sich für die Differenz  $J''_{V,i,j} - J''_{V,\bullet,j}$

---


$$\begin{aligned}
J_{V,i,j}'' - J_{V,\bullet,j}'' &= -(n-1) \left( \frac{\partial h}{\partial v_j}(\bar{V}_n, \bar{W}_{n^*}) \cdot \frac{1}{n-1} (\bar{V}_{\bullet,j} - V_{ij}) + (R_{i,j} - \bar{R}_{\bullet,j}) \right) \\
&= -(n-1) (A_{n,i,j} - B_{n,i,j})
\end{aligned}$$

mit

$$\begin{aligned}
A_{n,i,j} &= \frac{\partial h}{\partial v_j}(\bar{V}_n, \bar{W}_{n^*}) \cdot \frac{1}{n-1} (\bar{V}_{\bullet,j} - V_{ij}), \\
B_{n,i,j} &= R_{i,j} - \bar{R}_{\bullet,j}.
\end{aligned}$$

Es ergibt sich weiter:

$$\begin{aligned}
\frac{1}{n} V^{j,j'} &= \frac{(n-1)^2}{n} \sum_{i=1}^n (A_{n,i,j} - B_{n,i,j}) (A_{n,i,j'} - B_{n,i,j'}) \\
&= \frac{(n-1)^2}{n} \sum_{i=1}^n (A_{n,i,j} A_{n,i,j'} - A_{n,i,j} B_{n,i,j'} - A_{n,i,j'} B_{n,i,j} + B_{n,i,j} B_{n,i,j'}).
\end{aligned}$$

Wir untersuchen nun die Konvergenz der einzelnen Summanden. Aus dem starken Gesetz der großen Zahlen und der Stetigkeit von  $\nabla h(v, w)$  an der Stelle  $(\vartheta_1, \vartheta_2)$  folgt:

$$\begin{aligned}
\frac{(n-1)^2}{n} \sum_{i=1}^n A_{n,i,j} \cdot A_{n,i,j'} &= \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \frac{\partial h}{\partial v_j}(\bar{V}_n, \bar{W}_{n^*}) (\bar{V}_{\bullet,j} - V_{ij}) \frac{\partial h}{\partial v_{j'}}(\bar{V}_n, \bar{W}_{n^*}) (\bar{V}_{\bullet,j'} - V_{ij'}) \\
&\xrightarrow{n \rightarrow \infty} \frac{\partial h}{\partial v_j}(\vartheta_1, \vartheta_2) \frac{\partial h}{\partial v_{j'}}(\vartheta_1, \vartheta_2) \cdot \sigma_{jj'}^2 \quad f.s..
\end{aligned}$$

Als nächstes zeigen wir

$$\frac{(n-1)^2}{n} \sum_{i=1}^n B_{n,i,j} \cdot B_{n,i,j'} \xrightarrow{n \rightarrow \infty} 0 \quad f.s..$$

Es gilt:

$$\begin{aligned}
\frac{(n-1)^2}{n} \sum_{i=1}^n B_{n,i,j} \cdot B_{n,i,j'} &= \frac{(n-1)^2}{n} \sum_{i=1}^n (R_{i,j} - \bar{R}_{\bullet,j}) (R_{i,j'} - \bar{R}_{\bullet,j'}) \\
&= \frac{(n-1)^2}{n} \sum_{i=1}^n (R_{i,j} R_{i,j'} - R_{i,j} \bar{R}_{\bullet,j'} - R_{i,j'} \bar{R}_{\bullet,j} + \bar{R}_{\bullet,j} \bar{R}_{\bullet,j'})
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
&= \frac{(n-1)^2}{n} \left( \sum_{i=1}^n R_{i,j} R_{i,j'} - n \bar{R}_{\bullet,j} \bar{R}_{\bullet,j'} \right) \\
&= \left( \frac{n-1}{n} \right)^2 \left( n \sum_{i=1}^n R_{i,j} R_{i,j'} - n \bar{R}_{\bullet,j} \cdot n \bar{R}_{\bullet,j'} \right).
\end{aligned}$$

Wir betrachten zunächst  $n \sum_{i=1}^n R_{i,j} R_{i,j'}$ :

$$\begin{aligned}
&n \sum_{i=1}^n R_{i,j} R_{i,j'} \\
&\leq n \sum_{i=1}^n |R_{i,j} R_{i,j'}| \\
&= n \sum_{i=1}^n \left| \left( \frac{\partial h}{\partial v_j}(\zeta_{i,j}) - \frac{\partial h}{\partial v_j}(\bar{V}_n, \bar{W}_{n^*}) \right) \cdot \left( \frac{1}{n-1}(\bar{V}_{\bullet,j} - V_{ij}) \right) \right| \\
&\quad \cdot \left| \left( \frac{\partial h}{\partial v_{j'}}(\zeta_{i,j'}) - \frac{\partial h}{\partial v_{j'}}(\bar{V}_n, \bar{W}_{n^*}) \right) \cdot \left( \frac{1}{n-1}(\bar{V}_{\bullet,j'} - V_{ij'}) \right) \right| \\
&\leq \left( \max_{1 \leq j \leq k_1, 1 \leq j' \leq k_2} \left| \frac{\partial h}{\partial v_j}(\zeta_{i,j}) - \frac{\partial h}{\partial v_j}(\bar{V}_n, \bar{W}_{n^*}) \right| \right)^2 \frac{n}{n-1} \cdot \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n |(\bar{V}_{\bullet,j} - V_{ij})(\bar{V}_{\bullet,j'} - V_{ij'})|.
\end{aligned}$$

Nach der Cauchy-Schwarzschen Ungleichung gilt

$$\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n |(\bar{V}_{\bullet,j} - V_{ij})(\bar{V}_{\bullet,j'} - V_{ij'})| \leq \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (\bar{V}_{\bullet,j} - V_{ij})^2} \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (\bar{V}_{\bullet,j'} - V_{ij'})^2},$$

wobei der letzte Term für  $n \rightarrow \infty$  fast sicher gegen  $\sigma_{jj} \cdot \sigma_{j'j'}$  konvergiert. Ferner gilt für jedes  $j = 1, \dots, k$

$$(n-1) \sum_{i=1}^n \left\| \left( \frac{\bar{V}_{-i,j}}{\bar{W}_{n^*}} \right) - \left( \frac{\bar{V}_n}{\bar{W}_{n^*}} \right) \right\|^2 = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (\bar{V}_{\bullet,j} - V_{ij})^2 \xrightarrow{n \rightarrow \infty} \sigma_{jj}^2 \quad f.s.,$$

woraus

$$\max_{1 \leq i \leq n} \left\| \left( \frac{\bar{V}_{-i,j}}{\bar{W}_{n^*}} \right) - \left( \frac{\bar{V}_n}{\bar{W}_{n^*}} \right) \right\|^2 \xrightarrow{n \rightarrow \infty} 0 \quad f.s.$$

folgt. Wegen  $\|\zeta_{i,j} - (\bar{V}_n, \bar{W}_{n^*})\| \leq \|(\bar{V}_{-i,j}, \bar{W}_{n^*}) - (\bar{V}_n, \bar{W}_{n^*})\|$  und der Stetigkeit der partiellen Ableitungen von  $\nabla h(\vartheta_1, \vartheta_2)$  an der Stelle  $(\vartheta_1, \vartheta_2)$  ergibt sich weiter

---


$$\max_{1 \leq j \leq k_1, 1 \leq i \leq n} \left| \frac{\partial h}{\partial v_j}(\zeta_{i,j}) - \frac{\partial h}{\partial v_j}(\bar{V}_n, \bar{W}_{n^*}) \right| \xrightarrow{n \rightarrow \infty} 0 \quad f.s..$$

und daraus

$$n \sum_{i=1}^n R_{i,j} R_{i,j'} \xrightarrow{n \rightarrow \infty} 0 \quad f.s..$$

Mit der Cauchy-Schwarzschen Ungleichung erhält man für  $n \bar{R}_{\bullet,j}$ :

$$\begin{aligned} (n \bar{R}_{\bullet,j})^2 &= \left( \sum_{i=1}^n \left( \frac{\partial h}{\partial v_j}(\zeta_{i,j}) - \frac{\partial h}{\partial v_j}(\bar{V}_n, \bar{W}_{n^*}) \right) \cdot \left( \frac{1}{n-1} (\bar{V}_{\bullet,j} - V_{ij}) \right) \right)^2 \\ &\leq \sum_{i=1}^n \left( \frac{\partial h}{\partial v_j}(\zeta_{i,j}) - \frac{\partial h}{\partial v_j}(\bar{V}_n, \bar{W}_{n^*}) \right)^2 \cdot \sum_{i=1}^n \left( \frac{1}{n-1} (\bar{V}_{\bullet,j} - V_{ij}) \right)^2 \\ &\leq \frac{n}{n-1} \max_{1 \leq i \leq n} \left( \frac{\partial h}{\partial v_j}(\zeta_{i,j}) - \frac{\partial h}{\partial v_j}(\bar{V}_n, \bar{W}_{n^*}) \right)^2 \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (\bar{V}_{\bullet,j} - V_{ij})^2, \end{aligned}$$

woraus ersichtlich ist, dass  $n \bar{R}_{\bullet,j}$  fast sicher gegen null konvergiert. Damit folgt

$$\frac{(n-1)^2}{n} \sum_{i=1}^n B_{n,i,j} \cdot B_{n,i,j'} \xrightarrow{n \rightarrow \infty} 0 \quad f.s..$$

Die in der letzten Darstellung von  $n^{-1} V^{j,j'}$  auftretenden Summen über  $A_{n,i,j} B_{n,i,j'}$  lassen sich mit der Cauchy-Schwarzschen Ungleichung abschätzen

$$\left( \frac{(n-1)^2}{n} \sum_{i=1}^n A_{n,i,j} B_{n,i,j'} \right)^2 \leq \frac{(n-1)^2}{n} \sum_{i=1}^n A_{n,i,j}^2 \cdot \frac{(n-1)^2}{n} \sum_{i=1}^n B_{n,i,j'}^2,$$

woraus deutlich wird ist, dass diese Summen ebenfalls fast sicher gegen null konvergieren. Damit erhalten wir für  $n^{-1} V^{j,j'}$

$$\frac{1}{n} V^{j,j'} \xrightarrow{n \rightarrow \infty} \frac{\partial h}{\partial v_j}(\vartheta_1, \vartheta_2) \frac{\partial h}{\partial v_{j'}}(\vartheta_1, \vartheta_2) \cdot \sigma_{jj'}^2 \quad f.s..$$

und daraus

$$\frac{1}{n} \sum_{j=1}^{k_1} \sum_{j'=1}^{k_1} V^{j,j'} \xrightarrow{n \rightarrow \infty} \nabla_1 h(\vartheta_1, \vartheta_2)' \cdot \Sigma_1 \cdot \nabla_1 h(\vartheta_1, \vartheta_2) \quad f.s..$$

In analoger Weise ergibt sich für

$$W^{j,j'} = \sum_{j=1}^{n^*} (J_{W,i,j}^H - J_{W,\bullet,j}^H)(J_{W,i,j'}^H - J_{W,\bullet,j'}^H)$$

$$\frac{1}{n^*} \sum_{j=1}^{k_2} \sum_{j'=1}^{k_2} W^{j,j'} \xrightarrow{n^* \rightarrow \infty} \nabla_2 h(\vartheta_1, \vartheta_2)' \cdot \Sigma_2 \cdot \nabla_2 h(\vartheta_1, \vartheta_2) \text{ f.s.}$$

und damit wegen

$$N^* \cdot V^H = N^* \frac{1}{n-1} \frac{1}{n} \sum_{j=1}^{k_1} \sum_{j'=1}^{k_1} V^{j,j'} + N^* \frac{1}{n^*-1} \frac{1}{n^*} \sum_{j=1}^{k_2} \sum_{j'=1}^{k_2} W^{j,j'}$$

die Behauptung.

ii) Analog zu Teil ii) von Satz 3.10. ■

Der folgende Satz diskutiert die asymptotischen Eigenschaften des Varianzschätzers, der sich ergibt, wenn man das in Definition 3.12 beschriebene Konstruktionsverfahren für einen Jackknife-Varianzschätzer vom Typ II auf den Schätzer  $\hat{c}_{po}(t_j)$  anwendet.

**Satz 3.14 (Konsistenz der Jackknife-Varianzschätzung vom Typ II für die Response-Funktion)**

$V^H\{\hat{c}_{po}(t_j)\}$  sei der entsprechend Definition 3.12 konstruierte Jackknife-Varianzschätzer vom Typ II für die Response-Funktion  $\hat{c}_{po}(t_j)$ . Ferner seien die Voraussetzungen  $V_1$  und  $V_3$ - $V_5$  erfüllt, dann gilt:

i)  $V^H\{\hat{c}_{po}(t_j)\}$  ist streng konsistent für die asymptotische Varianz  $Var_A\{\hat{c}_{po}(t_j)\}$  gemäß Satz 3.2 von  $\hat{c}_{po}(t_j)$ , d.h.

$$\lim_{N^* \rightarrow \infty} N^* \cdot V^H\{\hat{c}_{po}(t_j)\} = Var_A\{\hat{c}_{po}(t_j)\} \text{ f.s.,}$$

$$\text{ii) } D\left(\left(\hat{c}_{po}(t_j) - \tilde{c}_{po}(t_j)\right) / \sqrt{V^H\{\hat{c}_{po}(t_j)\}}\right) \xrightarrow{N^* \rightarrow \infty} N(0, 1).$$

Beweis:

Die Behauptungen können durch Anwendung des Satzes 3.13 bewiesen werden. Die entsprechenden Eigenschaften der Ableitungen der Funktion  $f_j$  wurden bereits im Beweis zu Satz 3.11 diskutiert. ■

---

### 3.2. Schätzung der Input-Funktion

Sind in der Gleichung

$$c_{po}(t) = \mu(t) * \alpha'(t) = \int_0^t \mu(t-u) \cdot \alpha'(u) du$$

die Impuls-Response  $\mu(t)$  und die Response-Funktion  $c_{po}(t)$  bekannt und möchte man die Funktion  $\alpha'(t)$  bestimmen, so nennt man diesen Vorgang Dekonvolution. In der Regel interessiert man sich aber nicht für die Schätzung der Inputrate  $\alpha'(t)$  selbst, sondern für die kumulative Input-Funktion  $\alpha(t)$ .

Wie in Kapitel 3.1 treffen wir zunächst die Annahme, dass Beobachtungen für  $c_{po}(t)$  und  $\mu(t)$  zu gleichen, äquidistanten Zeitpunkten vorliegen:

$$t_j = t_j^{**} \quad \forall j = 1, \dots, m = m^{**},$$

$$\Delta t_j = t_j - t_{j-1} = \Delta t, \quad t_0 = 0.$$

Die oben angegebene Gleichung (siehe Lemma 3.1)

$$\tilde{c}_{po}(t_j) = \sum_{i=1}^j (\alpha(t_i) - \alpha(t_{i-1})) \cdot \frac{\mu(t_{j-i}) - \mu(t_{j-i+1})}{\ln \mu(t_{j-i}) - \ln \mu(t_{j-i+1})}, \quad j = 1, \dots, m,$$

kann nach den Funktionswerten der Input-Funktion  $\alpha(t_j)$ ,  $j = 1, \dots, m$ , aufgelöst werden:

$$\begin{aligned} \tilde{c}_{po}(t_j) &= (\alpha(t_j) - \alpha(t_{j-1})) \frac{\mu(t_0) - \mu(t_1)}{\ln \mu(t_0) - \ln \mu(t_1)} \\ &\quad + \sum_{i=1}^{j-1} (\alpha(t_i) - \alpha(t_{i-1})) \cdot \frac{\mu(t_{j-i}) - \mu(t_{j-i+1})}{\ln \mu(t_{j-i}) - \ln \mu(t_{j-i+1})} \\ \Leftrightarrow \alpha(t_j) &= \left( \tilde{c}_{po}(t_j) - \sum_{i=1}^{j-1} (\alpha(t_i) - \alpha(t_{i-1})) \cdot \frac{\mu(t_{j-i}) - \mu(t_{j-i+1})}{\ln \mu(t_{j-i}) - \ln \mu(t_{j-i+1})} \right) \\ &\quad \cdot \left( \frac{\mu(t_0) - \mu(t_1)}{\ln \mu(t_0) - \ln \mu(t_1)} \right)^{-1} + \alpha(t_{j-1}). \end{aligned}$$

Um Schätzer für die Funktionswerte  $\alpha(t_j)$  zu erhalten, können in der letzten Gleichung die unbekanntenen Größen  $\mu(t_i), i = 0, \dots, j$ , und  $\tilde{c}_{po}(t_j)$  durch die Schätzer

$$\hat{\mu}(t_j) = \exp(\bar{Y}_{\bullet j}) \text{ mit } \bar{Y}_{\bullet j} = \bar{Y}_{\bullet}(t_j) = \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n Y_k(t_j),$$

$$\hat{c}_{po}(t_j) = \exp(\bar{Z}_{\bullet j}) \text{ mit } \bar{Z}_{\bullet j} = \bar{Z}_{\bullet}(t_j) = \frac{1}{n^{**}} \sum_{k=1}^{n^{**}} Z_k(t_j)$$

ersetzt werden. Mit der Festlegung  $\hat{\alpha}(t_0) = 0$  ergibt sich

$$\hat{\alpha}(t_1) = \hat{c}_{po}(t_1) \cdot \left( \frac{\hat{\mu}(t_0) - \hat{\mu}(t_1)}{\ln \hat{\mu}(t_0) - \ln \hat{\mu}(t_1)} \right)^{-1},$$

$$\hat{\alpha}(t_j) = \left( \hat{c}_{po}(t_j) - \sum_{i=1}^{j-1} (\hat{\alpha}(t_i) - \hat{\alpha}(t_{i-1})) \cdot \frac{\hat{\mu}(t_{j-i}) - \hat{\mu}(t_{j-i+1})}{\ln \hat{\mu}(t_{j-i}) - \ln \hat{\mu}(t_{j-i+1})} \right)$$

$$\cdot \left( \frac{\hat{\mu}(t_0) - \hat{\mu}(t_1)}{\ln \hat{\mu}(t_0) - \ln \hat{\mu}(t_1)} \right)^{-1} + \hat{\alpha}(t_{j-1}), \quad j = 2, \dots, m.$$

Aus diesen Gleichungen können die Schätzer  $\hat{\alpha}(t_j), j = 1, \dots, m$ , für die Input-Funktion sukzessive berechnet werden.

Im Folgenden diskutieren wir die asymptotischen Eigenschaften dieses Schätzers. Wie in Kapitel 3.1 ist dabei zu beachten, dass selbst bei fehlerfreien Konzentrationsmessungen, d.h.  $\varepsilon_{ij} = \varepsilon_{ij}^{**} = 0 \quad \forall i, j = 1, \dots, m$ , die Zielgröße  $\alpha(t_j)$  nicht exakt bestimmt werden kann, da die Werte der Funktionen  $\mu(t)$  und  $c_{po}(t)$ , von denen  $\alpha(t_j)$  abhängt, nur zu den Zeitpunkten  $t_1, \dots, t_m$  gemessen werden. Im Fall  $\varepsilon_{ij} = \varepsilon_{ij}^{**} = 0 \quad \forall i, j = 1, \dots, m$ , nimmt der Schätzer  $\hat{\alpha}(t_j)$  den Wert  $\tilde{\alpha}(t_j)$  an:

$$\tilde{\alpha}(t_0) = 0,$$

$$\tilde{\alpha}(t_1) = c_{po}(t_1) \cdot \left( \frac{\mu(t_0) - \mu(t_1)}{\ln \mu(t_0) - \ln \mu(t_1)} \right)^{-1},$$

$$\tilde{\alpha}(t_j) = \left( c_{po}(t_j) - \sum_{i=1}^{j-1} (\tilde{\alpha}(t_i) - \tilde{\alpha}(t_{i-1})) \cdot \frac{\mu(t_{j-i}) - \mu(t_{j-i+1})}{\ln \mu(t_{j-i}) - \ln \mu(t_{j-i+1})} \right)$$

$$\cdot \left( \frac{\mu(t_0) - \mu(t_1)}{\ln \mu(t_0) - \ln \mu(t_1)} \right)^{-1} + \tilde{\alpha}(t_{j-1}), \quad j = 2, \dots, m.$$



---

Diese Größen können als eine Approximation der Input-Funktion  $\alpha(t_j)$  basierend auf den Funktionswerten von  $c_{po}(t)$  und  $\mu(t)$  an den Messzeitpunkten  $t_0, \dots, t_m$  aufgefasst werden. Um die Güte dieser Approximation zu beurteilen, wird die Differenz zwischen  $\alpha(t_j)$  und  $\tilde{\alpha}(t_j)$  in Kapitel 5 für einige praktisch relevante Situationen bestimmt. Der folgende Satz zeigt, dass  $\hat{\alpha}(t_j)$  fast sicher gegen  $\tilde{\alpha}(t_j)$  konvergiert und diskutiert weitere asymptotische Eigenschaften dieses Schätzers.

**Satz 3.15 (Asymptotische Verteilung des Schätzers für die Input-Funktion)**

Es sei  $c_{po}(t_j) > 0$ , und es gelten die Modellannahmen V<sub>2</sub>-V<sub>5</sub>. Dann besitzt der Schätzer  $\hat{\alpha}(t_j)$  die folgenden asymptotischen Eigenschaften:

i)  $\hat{\alpha}(t_j)$  konvergiert fast sicher gegen  $\tilde{\alpha}(t_j)$ , d.h.

$$\lim_{N^{**} \rightarrow \infty} \hat{\alpha}(t_j) = \tilde{\alpha}(t_j) \quad f.s.,$$

ii)  $\hat{\alpha}(t_j)$  ist asymptotisch normalverteilt, d.h.

$$D\left(\sqrt{N^{**}}\left(\hat{\alpha}(t_j) - \tilde{\alpha}(t_j)\right)\right) \xrightarrow{N^{**} \rightarrow \infty} N\left(0, \text{Var}_A\{\hat{\alpha}(t_j)\}\right).$$

Eine Formel für die asymptotische Varianz  $\text{Var}_A\{\hat{\alpha}(t_j)\}$  ist im Beweis dieses Satzes angegeben.

Beweis:

i) Wir führen für  $\hat{\alpha}(t_i), i = 1, \dots, j$ , eine vollständige Induktion nach  $i$  durch. Für den Induktionsanfang  $i = 1$  betrachten wir zunächst

$$\hat{\alpha}(t_1) = \hat{c}_{po}(t_1) \cdot \left(\frac{\hat{\mu}(t_0) - \hat{\mu}(t_1)}{\ln \hat{\mu}(t_0) - \ln \hat{\mu}(t_1)}\right)^{-1}.$$

Nach dem starken Gesetz der großen Zahlen (siehe z.B. Serfling, 1980, S. 27) gilt für die Mittelwerte

$$\begin{pmatrix} \bar{Y}_{\cdot 0} \\ \bar{Y}_{\cdot 1} \end{pmatrix} = \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n \begin{pmatrix} Y_k(t_0) \\ Y_k(t_1) \end{pmatrix} \xrightarrow{n \rightarrow \infty} \begin{pmatrix} \ln \mu(t_0) \\ \ln \mu(t_1) \end{pmatrix} \quad f.s.,$$

---


$$\bar{Z}_{\bullet 1} = \frac{1}{n} \sum_{k=1}^{n^{**}} Z_k(t_1) \xrightarrow{n^{**} \rightarrow \infty} \ln c_{po}(t_1) \quad f.s.$$

und somit

$$\begin{pmatrix} \bar{Y}_{\bullet 0} \\ \bar{Y}_{\bullet 1} \\ \bar{Z}_{\bullet 1} \end{pmatrix} \xrightarrow{N^{**} \rightarrow \infty} (\ln \mu(t_0), \ln \mu(t_1), \ln c_{po}(t_1))' \quad f.s..$$

Die Funktion  $f_1$

$$f_1: \mathfrak{R}^3 \rightarrow \mathfrak{R}, \quad f_1(u_0, u_1, v) = \exp(v) \cdot \left( \frac{\exp(u_0) - \exp(u_1)}{u_0 - u_1} \right)^{-1},$$

erfüllt die Voraussetzungen des Satzes A.1 im Anhang A und wegen

$$f_1(\bar{Y}_{\bullet 0}, \bar{Y}_{\bullet 1}, \bar{Z}_{\bullet 1}) = \hat{\alpha}(t_1)$$

und

$$f_1(\ln \mu(t_0), \ln \mu(t_1), \ln c_{po}(t_1)) = \tilde{\alpha}(t_1)$$

ergibt sich durch Anwendung des Satzes A.1 die strenge Konsistenz von  $\hat{\alpha}(t_1)$ .

Im Induktionsschritt erhalten wir für  $j \geq 2$  aus der Induktionsannahme für  $\hat{\alpha}(t_k)$ ,  $k = 1, \dots, j-1$ :

$$\begin{pmatrix} \hat{\alpha}(t_1) \\ \vdots \\ \hat{\alpha}(t_{j-1}) \end{pmatrix} \xrightarrow{N^{**} \rightarrow \infty} \begin{pmatrix} \tilde{\alpha}(t_1) \\ \vdots \\ \tilde{\alpha}(t_{j-1}) \end{pmatrix} \quad f.s..$$

Daraus ergibt sich die Behauptung wie im Induktionsanfang durch Anwendung des Satzes A.1 mit einer geeigneten Funktion  $h$ .

ii) Nach der multivariaten Version des zentralen Grenzwertsatzes (siehe z.B. Serfling, 1980, S. 28) sind die Mittelwertsvektoren

$$\bar{Y}_{j,n} = \begin{pmatrix} \bar{Y}_{\bullet}(t_0) \\ \bar{Y}_{\bullet}(t_1) \\ \vdots \\ \bar{Y}_{\bullet}(t_j) \end{pmatrix} \quad \text{und} \quad \bar{Z}_{j,n^{**}} = \begin{pmatrix} \bar{Z}_{\bullet}(t_1) \\ \bar{Z}_{\bullet}(t_2) \\ \vdots \\ \bar{Z}_{\bullet}(t_j) \end{pmatrix}$$

asymptotisch normalverteilt:

$$D\left(\sqrt{n}\left(\bar{Y}_{j,n} - E\{\bar{Y}_{j,n}\}\right)\right) \xrightarrow{n \rightarrow \infty} N(0, \Sigma_j)$$

$$D\left(\sqrt{n^{**}}\left(\bar{Z}_{j,n^{**}} - E\{\bar{Z}_{j,n^{**}}\}\right)\right) \xrightarrow{n^{**} \rightarrow \infty} N(0, \Sigma_j^{**})$$

mit

$$E\{\bar{Y}_{j,n}\} = \left(\ln \mu(t_0), \dots, \ln \mu(t_{j-1}), \ln \mu(t_j)\right)',$$

$$E\{\bar{Z}_{j,n^{**}}\} = \left(\ln c_{po}(t_1), \dots, \ln c_{po}(t_j)\right)',$$

und

$$\Sigma_j = (\sigma_{kl}^2)_{k,l=0,\dots,j} \in \mathfrak{R}^{(j+1) \times (j+1)},$$

$$\Sigma_j^{**} = (\sigma_{kl}^{2**})_{k,l=1,\dots,j} \in \mathfrak{R}^{j \times j}.$$

Wegen der stochastischen Unabhängigkeit der Mittelwertsvektoren  $\bar{Y}_{j,n}$ ,  $\bar{Z}_{j,n^{**}}$  und der Annahme  $V_5$  folgt

$$D\left(\sqrt{N^{**}}\left(\begin{pmatrix} \bar{Y}_{j,n} \\ \bar{Z}_{j,n^{**}} \end{pmatrix} - E\left\{\begin{pmatrix} \bar{Y}_{j,n} \\ \bar{Z}_{j,n^{**}} \end{pmatrix}\right\}\right)\right) \xrightarrow{N^{**} \rightarrow \infty} N\left(\begin{pmatrix} 0 \\ 0 \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} \lambda^{-1}\Sigma_j & 0 \\ 0 & \lambda^{**,-1}\Sigma_j^{**} \end{pmatrix}\right)$$

mit

$$E\{\bar{Y}_{j,n}, \bar{Z}_{j,n^{**}}\} = \left(\ln \mu(t_0), \dots, \ln \mu(t_j), \ln c_{po}(t_1), \dots, \ln c_{po}(t_j)\right)'.$$

Um  $\hat{a}(t_j)$  als Funktion der Mittelwerte  $\bar{Y}_{j,n}$ ,  $\bar{Z}_{j,n^{**}}$  darstellen zu können, definieren wir die Funktionen  $f_j: \mathfrak{R}^{2j+1} \rightarrow \mathfrak{R}$  und  $\bar{f}_j: \mathfrak{R}^{2j+1} \rightarrow \mathfrak{R}$  wie folgt:

$$f_0 \equiv 0,$$

$$f_1(u_0, u_1, \bar{u}_1) = \exp(\bar{u}_1) \cdot \phi(u_0, u_1)^{-1} \text{ mit } \phi(u_0, u_1) = \left(\frac{\exp(u_0) - \exp(u_1)}{u_0 - u_1}\right),$$

$$f_j(u_0, \dots, u_j, \bar{u}_j, f_1, \dots, f_{j-1}) = \left(\exp(\bar{u}_j) - \sum_{i=1}^{j-1} (f_i - f_{i-1}) \cdot \phi(u_{j-i}, u_{j-i+1})\right) \cdot \phi(u_0, u_1)^{-1} + f_{j-1}, \quad j = 2, \dots, m,$$

und

$$\begin{aligned}\bar{f}_1(u_0, u_1, \bar{u}_1) &= f_1(u_0, u_1, \bar{u}_1), \\ \bar{f}_j(u_0, \dots, u_j, \bar{u}_1, \dots, \bar{u}_j) &= f_j(u_0, \dots, u_j, \bar{u}_j, f_1, \dots, f_{j-1}), \quad j = 2, \dots, m.\end{aligned}$$

Es gilt

$$\begin{aligned}\bar{f}_j(\bar{Y}_{j,n}, \bar{Z}_{j,n^{**}}) &= \hat{\alpha}(t_j), \quad j = 1, \dots, m, \\ \bar{f}_j(E\{\bar{Y}_{j,n}, \bar{Z}_{j,n^{**}}\}) &= \tilde{\alpha}(t_j), \quad j = 1, \dots, m.\end{aligned}$$

Die Anwendung des Fehlerfortpflanzungsgesetzes auf  $\bar{f}_j$  ergibt:

$$D\left(\sqrt{N^{**}}(\hat{\alpha}(t_j) - \tilde{\alpha}(t_j))\right) \xrightarrow{N^{**} \rightarrow \infty} N(0, \text{Var}_A\{\hat{\alpha}(t_j)\})$$

mit

$$\begin{aligned}\text{Var}_A\{\hat{\alpha}(t_j)\} &= D_{\bar{f}_j} \cdot \begin{pmatrix} \lambda^{-1} \Sigma_j & 0 \\ 0 & \lambda^{** -1} \Sigma_j^{**} \end{pmatrix} \cdot D_{\bar{f}_j}', \\ D_{\bar{f}_j} &= \left( \frac{\partial \bar{f}_j(u)}{\partial u_0}, \dots, \frac{\partial \bar{f}_j(u)}{\partial \bar{u}_j} \right)_{u = E\{\bar{Y}_{j,n}, \bar{Z}_{j,n^{**}}\}}.\end{aligned}$$

Für die Ableitungen von  $\bar{f}_1$  erhält man:

$$\begin{aligned}\frac{\partial \bar{f}_1(u_0, u_1, \bar{u}_1)}{\partial u_0} &= \frac{\partial f_1(u_0, u_1, \bar{u}_1)}{\partial u_0} = -\exp(\bar{u}_1) \cdot \phi(u_0, u_1)^{-2} \frac{\partial \phi(u_0, u_1)}{\partial u_0}, \\ \frac{\partial \bar{f}_1(u_0, u_1, \bar{u}_1)}{\partial u_1} &= \frac{\partial f_1(u_0, u_1, \bar{u}_1)}{\partial u_1} = -\exp(\bar{u}_1) \cdot \phi(u_0, u_1)^{-2} \frac{\partial \phi(u_0, u_1)}{\partial u_1}, \\ \frac{\partial \bar{f}_1(u_0, u_1, \bar{u}_1)}{\partial \bar{u}_1} &= \frac{\partial f_1(u_0, u_1, \bar{u}_1)}{\partial \bar{u}_1} = \exp(\bar{u}_1) \cdot \phi(u_0, u_1)^{-1}.\end{aligned}$$

Für die Ableitungen von  $\bar{f}_j$ ,  $j = 2, \dots, m$ , nach  $u_0, \dots, u_j$  ergibt sich:

$$\begin{aligned}\frac{\partial \bar{f}_j(u_0, \dots, u_j, \bar{u}_1, \dots, \bar{u}_j)}{\partial u_0} &= \frac{\partial f_j(u_0, \dots, u_j, \bar{u}_j, f_1, \dots, f_{j-1})}{\partial u_0} \\ &= \left( -\sum_{i=1}^{j-1} \left( \frac{\partial f_i}{\partial u_0} - \frac{\partial f_{i-1}}{\partial u_0} \right) \cdot \phi(u_{j-i}, u_{j-i+1}) \right) \cdot \phi(u_0, u_1)^{-1} + \left( \exp(\bar{u}_j) - \sum_{i=1}^{j-1} (f_i - f_{i-1}) \cdot \phi(u_{j-i}, u_{j-i+1}) \right) \\ &\quad \cdot \frac{\partial \phi(u_0, u_1)^{-1}}{\partial u_0} + \frac{\partial f_{j-1}}{\partial u_0},\end{aligned}$$

---


$$\begin{aligned}
\frac{\partial \bar{f}_j(u_0, \dots, u_j, \bar{u}_1, \dots, \bar{u}_j)}{\partial u_1} &= \frac{\partial f_j(u_0, \dots, u_j, \bar{u}_j, f_1, \dots, f_{j-1})}{\partial u_1} \\
&= -\left( (f_{j-1} - f_{j-2}) \frac{\partial \phi(u_1, u_2)}{\partial u_1} + \sum_{i=1}^{j-1} \left( \frac{\partial f_i}{\partial u_1} - \frac{\partial f_{i-1}}{\partial u_1} \right) \cdot \phi(u_{j-i}, u_{j-i+1}) \right) \cdot \phi(u_1, u_0)^{-1} \\
&\quad + \left( \exp(\bar{u}_j) - \sum_{i=1}^{j-1} (f_i - f_{i-1}) \cdot \phi(u_{j-i}, u_{j-i+1}) \right) \cdot \frac{\partial \phi(u_0, u_1)^{-1}}{\partial u_1} + \frac{\partial f_{j-1}}{\partial u_1}, \\
\frac{\partial \bar{f}_j(u_0, \dots, u_j, \bar{u}_1, \dots, \bar{u}_j)}{\partial u_k} &= \frac{\partial f_j(u_0, \dots, u_j, \bar{u}_j, f_1, \dots, f_{j-1})}{\partial u_k} = \\
&= -\left( (f_{j-k} - f_{j-k-1}) \frac{\partial \phi(u_k, u_{k+1})}{\partial u_k} + (f_{j-k+1} - f_{j-k}) \frac{\partial \phi(u_{k-1}, u_k)}{\partial u_k} + \sum_{i=1}^{j-1} \left( \frac{\partial f_i}{\partial u_k} - \frac{\partial f_{i-1}}{\partial u_k} \right) \cdot \phi(u_{j-i}, u_{j-i+1}) \right) \\
&\quad \cdot \phi(u_0, u_1)^{-1} + \frac{\partial f_{j-1}}{\partial u_k}, \quad k = 2, \dots, j-1, \\
\frac{\partial \bar{f}_j(u_0, \dots, u_j, \bar{u}_1, \dots, \bar{u}_j)}{\partial u_j} &= \frac{\partial f_j(u_0, \dots, u_j, \bar{u}_j, f_1, \dots, f_{j-1})}{\partial u_j} = \\
&= -\left( (f_1 - f_0) \frac{\partial \phi(u_{j-1}, u_j)}{\partial u_j} \right) \cdot \phi(u_0, u_1)^{-1}.
\end{aligned}$$

Die Ableitungen von  $\bar{f}_j$ ,  $j = 2, \dots, m$ , nach  $\bar{u}_1, \dots, \bar{u}_j$  lauten:

$$\begin{aligned}
\frac{\partial \bar{f}_j(u_0, \dots, u_j, \bar{u}_1, \dots, \bar{u}_j)}{\partial \bar{u}_k} &= \frac{\partial f_j(u_0, \dots, u_j, \bar{u}_j, f_1, \dots, f_{j-1})}{\partial \bar{u}_k} = \\
&= \left( \exp(\bar{u}_k) - \sum_{i=1}^{j-1} \left\{ \left( \frac{\partial f_i}{\partial \bar{u}_k} - \frac{\partial f_{i-1}}{\partial \bar{u}_k} \right) \cdot \phi(u_{j-i}, u_{j-i+1}) \right\} \right) \cdot \phi(u_0, u_1)^{-1} + \frac{\partial f_{j-1}}{\partial \bar{u}_k}, \\
& \quad k = 1, \dots, j,
\end{aligned}$$

$$\frac{\partial \phi(u_k, u_{k+1})}{\partial u_k} = \frac{\exp(u_k)(u_k - u_{k+1}) - (\exp(u_k) - \exp(u_{k+1}))}{(u_k - u_{k+1})^2},$$

$$\frac{\partial \phi(u_k, u_{k+1})}{\partial u_{k+1}} = \frac{-\exp(u_{k+1})(u_k - u_{k+1}) + (\exp(u_k) - \exp(u_{k+1}))}{(u_k - u_{k+1})^2}.$$

Bei der Berechnung der Ableitungen ist zu beachten, dass die Funktionen  $\bar{f}_i$  und  $f_i$ ,  $i = 1, \dots, j$ , für  $k > i$  nicht von  $u_k$  und  $\bar{u}_k$  abhängen und somit gilt:

$$\frac{\partial f_i}{\partial u_k} = 0 \quad \text{und} \quad \frac{\partial f_i}{\partial \bar{u}_k} = 0 \quad \text{für } k > i.$$

Damit ergibt sich z.B. für  $u = E\{\bar{Y}_{j,n}, \bar{Z}_{j,n^{**}}\}$

$$\frac{\partial \bar{f}_j}{\partial \bar{u}_j}(u) = \exp(\ln c_{po}(t_j)) \cdot \phi(\ln \mu(t_0), \ln \mu(t_1))^{-1} = c_{po}(t_j) \cdot \left( \frac{\mu(t_0) - \mu(t_1)}{\ln \mu(t_0) - \ln \mu(t_1)} \right)^{-1}.$$

Wegen der strengen Monotonie von  $\mu(t)$  ist der zweite Faktor im letzten Produkt von Null verschieden; ferner gilt nach den Annahmen dieses Satzes  $c_{po}(t_j) > 0$ . Daraus ist ersichtlich, dass die partiellen Ableitungen von  $D_{\bar{f}_j}(u)$  an der Stelle  $u = E\{\bar{Y}_{j,n}, \bar{Z}_{j,n^{**}}\}$  nicht verschwinden, was eine notwendige Voraussetzung für die Anwendung des Satzes A.2 ist. ■

Die in die Voraussetzungen des Satzes aufgenommene Bedingung  $c_{po}(t_j) > 0$  ist für praktische Anwendungen des Satzes unkritisch, da quasi alle Funktionen, die zur Beschreibung von Konzentrationsverläufen nach oraler Dosierung benutzt werden, nur an der Stelle  $t = 0$  den Wert Null annehmen.

Mit  $\hat{V}ar_A\{\hat{a}(t_j)\}$  bezeichnen wir im Folgenden den Varianzschätzer, der sich ergibt, wenn man die unbekannt Modellparameter  $\sigma_{ij}^2, \sigma_{ij}^{2^{**}}, \mu(t_i), c_{po}(t_j)$  in

$$\hat{V}ar_A\{\hat{a}(t_j)\} = D_{\bar{f}_j} \cdot \begin{pmatrix} \lambda^{-1} \Sigma_j & 0 \\ 0 & \lambda^{** -1} \Sigma_j^{**} \end{pmatrix} \cdot D_{\bar{f}_j}'.$$

(vgl. Satz 3.15) durch folgende Schätzer ersetzt:

$$\hat{\sigma}_{i'i'}^{**} = \frac{1}{n^{**} - 1} \sum_{k=1}^{n^{**}} (Z_{ki} - \bar{Z}_{\bullet i})(Z_{ki'} - \bar{Z}_{\bullet i'}), \quad i, i' = 1, \dots, j,$$

$$\hat{\sigma}_{i'i'} = \frac{1}{n - 1} \sum_{k=1}^n (Y_{ki} - \bar{Y}_{\bullet i})(Y_{ki'} - \bar{Y}_{\bullet i'}), \quad i, i' = 0, \dots, j,$$

$$c_{po}(t_i) = \exp\{\bar{Z}_{\bullet i}\}, \quad i = 1, \dots, j,$$

$$\mu(t_i) = \exp\{\bar{Y}_{\bullet i}\}, \quad i = 0, \dots, j.$$

Der folgende Satz diskutiert die asymptotischen Eigenschaften des Schätzers  $\hat{a}(t_j)$  unter Verwendung der geschätzten asymptotischen Varianz.

---

**Satz 3.16 (Asymptotische Eigenschaften des Schätzers für die Input-Funktion)**

Unter den Modellannahmen  $V_2$ - $V_5$  besitzen die Schätzer  $\hat{a}(t_j)$  und  $\hat{V}ar_A\{\hat{a}(t_j)\}$  die folgenden asymptotischen Eigenschaften:

i)  $\hat{V}ar_A\{\hat{a}(t_j)\}$  konvergiert fast sicher gegen  $Var_A\{\hat{a}(t_j)\}$ , d.h.

$$\lim_{N^{**} \rightarrow \infty} \hat{V}ar_A\{\hat{a}(t_j)\} = Var_A\{\hat{a}(t_j)\} \quad f.s.,$$

ii)  $\hat{a}(t_j)$  ist geeignet standardisiert mit  $\hat{V}ar_A\{\hat{a}(t_j)\}$  asymptotisch standard-normalverteilt, d.h.

$$D\left(\sqrt{N^{**}}\left(\frac{\hat{a}(t_j) - \tilde{a}(t_j)}{\sqrt{\hat{V}ar_A\{\hat{a}(t_j)\}}}\right)\right) \xrightarrow{N^{**} \rightarrow \infty} N(0, 1).$$

iii) Mit  $\hat{a}(t_j) \pm u_{1-\alpha/2} \cdot \sqrt{\hat{V}ar_A\{\hat{a}(t_j)\} / N^{**}}$  ist ein asymptotisches Konfidenzintervall für  $\tilde{a}(t_j)$  zum Niveau  $1 - \alpha$  gegeben, d.h. es gilt

$$P\left(\hat{a}(t_j) - u_{1-\alpha/2} \cdot \sqrt{\hat{V}ar_A\{\hat{a}(t_j)\} / N^{**}} \leq \tilde{a}(t_j) \leq \hat{a}(t_j) + u_{1-\alpha/2} \cdot \sqrt{\hat{V}ar_A\{\hat{a}(t_j)\} / N^{**}}\right) \xrightarrow{N^{**} \rightarrow \infty} 1 - \alpha.$$

Beweis:

Analog zu Satz 3.3. ■

Im Folgenden werden noch drei weitere Schätzer für die asymptotische Varianz von  $\hat{a}(t_j)$  angegeben, die auf der numerischen Approximation des Gradienten und den Jackknife-Verfahren I und II beruhen.

**Satz 3.17 (Varianzschätzung für die Input-Funktion mit numerischer Approximation des Gradienten)**

Gegeben sei die Situation von Satz 3.15 mit der dort definierten Funktion  $\bar{f}_j$ .

$\Delta_n, n \in N$ , sei eine Folge reeller Zahlen mit  $\Delta_n \neq 0 \forall n \in N$  und  $\lim_{n \rightarrow \infty} \Delta_n = 0$ .

Ferner sei

$$\hat{D}_{n, \bar{f}_j} = \left( \frac{\partial \hat{f}_j}{\partial u_0}, \dots, \frac{\partial \hat{f}_j}{\partial u_j} \right)$$

mit

$$\frac{\partial \hat{f}_j}{\partial u_i} = \frac{\bar{f}_j(\bar{Y}_{j,n} + \Delta_n \cdot e_{j+1}^{i+1}, \bar{Z}_{j,n^{**}}) - \bar{f}_j(\bar{Y}_{j,n} - \Delta_n \cdot e_{j+1}^{i+1}, \bar{Z}_{j,n^{**}})}{2\Delta_n}, \quad i = 0, \dots, j,$$

$$\frac{\partial \hat{f}_j}{\partial u_i} = \frac{\bar{f}_j(\bar{Y}_{j,n}, \bar{Z}_{j,n^{**}} + \Delta_n \cdot e_j^i) - \bar{f}_j(\bar{Y}_{j,n}, \bar{Z}_{j,n^{**}} - \Delta_n \cdot e_j^i)}{2\Delta_n}, \quad i = 1, \dots, j,$$

und

$$\hat{\Sigma}_j^{**} = (\hat{\sigma}_{ii'}^{2**})_{i,i'=1,\dots,j}, \quad \hat{\Sigma}_j = (\hat{\sigma}_{ii'}^2)_{i,i'=0,\dots,j}.$$

Dann ist

$$V \hat{a}_{r_A} \{ \hat{a}(t_j) \} = \hat{D}_{n, \bar{f}_j} \cdot \begin{pmatrix} \lambda^{-1} \hat{\Sigma}_j & 0 \\ 0 & \lambda^{** -1} \hat{\Sigma}_j^{**} \end{pmatrix} \cdot \hat{D}_{n, \bar{f}_j},$$

ein streng konsistenter Schätzer für die asymptotische Varianz  $Var_A \{ \hat{a}(t_j) \}$ , d.h. es gilt:

$$\lim_{N^{**} \rightarrow \infty} \hat{V}ar_A \{ \hat{a}(t_j) \} = Var_A \{ \hat{a}(t_j) \} \quad f.s..$$

Beweis:

Da die Funktion  $\bar{f}_j$  in der Umgebung von  $E\{\bar{Y}_{j,n}, \bar{Z}_{j,n^{**}}\}$  stetige partielle Ableitungen besitzt (siehe Beweis zu Satz 3.15), folgt die Behauptung aus der strengen Konsistenz von  $\hat{\Sigma}_j^{**}$  und  $\hat{\Sigma}_j$  und durch Anwendung des Lemmas 3.4. ■

**Satz 3.18 (Konsistenz der Jackknife-Varianzschätzung vom Typ I für die Input-Funktion)**

$V^I \{ \hat{a}(t_j) \}$  sei der entsprechend Definition 3.8 konstruierte Jackknife-Varianzschätzer vom Typ I für  $\hat{a}(t_j)$ . Ferner seien die Voraussetzungen des Satzes 3.15 erfüllt, dann



---

gilt:

i)  $V^I\{\hat{a}(t_j)\}$  ist streng konsistent für die asymptotische Varianz  $Var_A\{\hat{a}(t_j)\}$  gemäß Satz 3.15 von  $\hat{a}(t_j)$ , d.h.

$$\lim_{N^{**} \rightarrow \infty} N^{**} \cdot V^I\{\hat{a}(t_j)\} = Var_A\{\hat{a}(t_j)\} \quad f.s.,$$

$$\text{ii) } D\left(\left(\hat{a}(t_j) - \tilde{a}(t_j)\right) / \sqrt{V^I\{\hat{a}(t_j)\}}\right) \xrightarrow{N^{**} \rightarrow \infty} N(0, 1).$$

Beweis:

Der Satz kann durch Anwendung des Satzes 3.10 mit der Funktion  $\bar{f}_j$  aus Teil ii) des Beweises von Satz 3.15 bewiesen werden. ■

**Satz 3.19 (Konsistenz der Jackknife-Varianzschätzung vom Typ II für die Input-Funktion)**

$V^II\{\hat{a}(t_j)\}$  sei der entsprechend Definition 3.12 konstruierte Jackknife-Varianzschätzer vom Typ II für  $\hat{a}(t_j)$ . Ferner seien die Voraussetzungen des Satzes 3.15 erfüllt, dann gilt:

i)  $V^II\{\hat{a}(t_j)\}$  ist streng konsistent für die asymptotische Varianz  $Var_A\{\hat{a}(t_j)\}$  gemäß Satz 3.15 von  $\hat{a}(t_j)$ , d.h.

$$\lim_{N^{**} \rightarrow \infty} N^{**} \cdot V^II\{\hat{a}(t_j)\} = Var_A\{\hat{a}(t_j)\} \quad f.s.,$$

$$\text{ii) } D\left(\left(\hat{a}(t_j) - \tilde{a}(t_j)\right) / \sqrt{V^II\{\hat{a}(t_j)\}}\right) \xrightarrow{N^{**} \rightarrow \infty} N(0, 1).$$

Beweis:

Der Satz kann durch Anwendung des Satzes 3.13 mit der Funktion  $\bar{f}_j$  aus Teil ii) des Beweises von Satz 3.15 bewiesen werden. ■

---

### 3.3. Bemerkungen zu Versuchsdesigns mit äquidistanten und identischen Messzeitpunkten

Die in diesem Kapitel betrachteten Verfahren zur Schätzung der Response-Funktion (Konzentrationen des Wirkstoffes nach oraler Gabe der Formulierung) basieren auf der Annahme, dass Messungen für die Impuls-Response (Konzentrationen des Wirkstoffes nach intravenöser Gabe) und die Input-Funktion (Freisetzung) zu gleichen, äquidistanten Zeitpunkten vorliegen. Bei der Schätzung der Input-Funktion wird dementsprechend davon ausgegangen, dass Messungen der Impuls-Response und der Response-Funktion zu gleichen, äquidistanten Zeitpunkten verfügbar sind.

Diese Annahmen können zwar durch ein geeignetes Versuchsdesign erreicht werden, bedeuten aber auch eine Einschränkung bei der Planung der Experimente. Entscheidet man sich zudem für einen geringen zeitlichen Abstand zwischen den Messzeitpunkten, können diese Voraussetzungen schnell zu einer großen Anzahl zu analysierender Proben führen. So sollen z.B. laut einer FDA Richtlinie (FDA, 1997a) zur Etablierung einer *in vitro* / *in vivo* Korrelation die Freisetzungsprofile von mindestens 12 Untersuchungseinheiten ermittelt werden, während Studien zu Wirkstoffelimination typischerweise mit 6 bis 36 Probanden durchgeführt werden. Möchte man also die Wirkstofffreisetzung und –elimination über 24 Stunden mit einer Probe pro Stunde verfolgen, sind z.B. für  $n^* = 12, n = 12$  und  $\Delta t = 1$   $12 \times 12 \times 25 = 3600$  Proben zu analysieren.

Die Voraussetzung gleicher und äquidistanter Zeitpunkte erscheint weit weniger einschränkend, wenn man sich klar macht, dass sie nicht für alle Probanden bzw. Versuchseinheiten erfüllt sein muss, sondern dass es ausreichend ist, wenn die Mittelwerte der Messungen für die Impuls-Response und die Input-Funktion diese Bedingung erfüllen. So ist es z.B. in dem oben skizzierten Beispiel möglich, bei der Bestimmung der Wirkstoffelimination die Probanden in zwei Gruppen einzuteilen und in der einen Gruppe Proben zu den geraden Zeitpunkten (0, 2, 4, ..., 24 Stunden) und in der anderen Gruppe Proben zu den ungeraden Zeitpunkten (1, 3, ..., 23 Stunden) zu sammeln. Für den Mittelwert über beide Gruppen sind die Messzeitpunkte dann wieder äquidistant mit einem Abstand von einer Stunde ( $\Delta t = 1$ ). Eine entsprechende Bemerkung gilt für die Messung der Freisetzungsprofile.

---

Um den Schätzer  $\hat{c}_{po}(t_j)$  berechnen zu können, ist es lediglich notwendig, für die Impuls-Response und die Input-Funktion ein äquidistantes Gitter von Messzeitpunkten zu definieren und Messungen für jeden Zeitpunkt durchzuführen. Im Extremfall können sogar für eine erste Gruppe von Probanden nur zum ersten Zeitpunkt Proben gesammelt werden, für eine zweite Gruppe nur zum zweiten Zeitpunkt, usw.. Man kann das in  $V_5$  beschriebene asymptotische Modell auf mehr als zwei Stichproben verallgemeinern und annehmen, dass in jeder Stichprobe die Anzahl der Beobachtungen mit konstantem Anteil am Gesamtstichprobenumfang wächst. Indem man jede Gruppe von Versuchseinheiten als eine eigene Stichprobe auffasst, sieht man, dass die asymptotische Normalität des Schätzers  $\hat{c}_{po}(t_j)$  erhalten bleibt. Auch alle in diesem Kapitel besprochenen Methoden zur Schätzung der asymptotischen Varianz von  $\hat{c}_{po}(t_j)$  sind auf den Fall mit mehr als zwei Stichproben übertragbar. Besonders einfach ist dies für die Jackknife-Varianzschätzer, die direkt angewendet werden können.

Entsprechende Bemerkungen gelten für die Schätzung der Input-Funktion  $a(t_j)$ .

---

## 4. Varianzschätzung bei allgemeineren Versuchsdigns

In Kapitel 3 wurde die Response-Funktion, d.h. die Konzentrationen nach oraler Gabe der Formulierung, unter der Annahme geschätzt, dass Messungen für die Impuls-Response (Konzentrationen des Wirkstoffes nach intravenöser Gabe) und die Input-Funktion (Freisetzung) zu gleichen, äquidistanten Zeitpunkten vorliegen. Dies kann zwar durch ein geeignetes Versuchsdesign erreicht werden, bedeutet aber auch eine Einschränkung. In der Regel ist es z.B. üblich, nach intravenöser Applikation eines Wirkstoffes zunächst häufiger Blutproben zu nehmen und dann die Abstände zwischen den Messzeitpunkten sukzessive zu vergrößern. Ferner ist es vorteilhaft, wenn man in der Studie zur Schätzung des Konzentrationsverlaufs nach intravenöser Gabe des Wirkstoffes die Messzeitpunkte wählen kann, von denen man sich eine gute Approximation der Konzentrations-Zeit Kurve erhofft, ohne dabei auf die Belange des Experiments zur Schätzung der Freisetzung des Wirkstoffes Rücksicht nehmen zu müssen.

In diesem Kapitel schlagen wir einen Schätzer für die Response-Funktion vor, der für flexiblere Designs geeignet ist, bei denen nicht gleiche, äquidistante Messzeitpunkte vorliegen.

### 4.1. Schätzung der Response-Funktion

Aus der heuristischen Herleitung der im Rahmen dieser Arbeit betrachteten Schätzer in Kapitel 3.1 wird deutlich, dass zur Definition eines Schätzers für die Response-Funktion

$$c_{po}(t) = \int_0^t \mu(t-u) \cdot \alpha'(u) du$$

zunächst eine Zerlegung des Intervalls  $[0, t]$  angegeben werden muss. Soll die Response für einen Zeitpunkt  $t$  geschätzt werden, an dem eine Beobachtung für die Inputfunktion (Freisetzung) vorliegt, d.h. gilt  $t \in \{t_1^*, \dots, t_{m^*}^*\}$ , ist es naheliegend, das Intervall  $[0, t]$  entsprechend den Beobachtungszeitpunkten für die Input-Funktion zu zerlegen:  $0 = t_0^* < t_1^* < \dots < t_j^* = t$  mit  $j \in \{1, \dots, m^*\}$ .

Für die Werte  $a_j$ , mit denen  $\alpha'(t)$  auf den Teilintervallen  $t_{j-1}^* < t \leq t_j^*$ ,  $j = 1, \dots, m^*$ , approximiert werden soll, d.h. für die gilt

$$\alpha'(t) \approx a_j \quad \forall t_{j-1}^* < t \leq t_j^*, \quad j = 1, \dots, m^*, \quad t_0 = 0,$$

lassen sich dann die Schätzer verwenden, die bereits in Kapitel 3.1 verwendet wurden:

$$\hat{a}_1 = \exp(\bar{X}_{\bullet 1}) / t_1^*,$$

$$\hat{a}_j = \frac{\exp(\bar{X}_{\bullet j}) - \exp(\bar{X}_{\bullet j-1})}{(t_j^* - t_{j-1}^*)}, \quad j = 2, \dots, m, \quad \text{mit} \quad \bar{X}_{\bullet j} = \frac{1}{n^*} \sum_{k=1}^{n^*} X_k(t_j^*).$$

Da hier nur Messzeitpunkte eingehen, an denen Beobachtungen für die Freisetzung vorliegen, lassen sich Schätzer für die  $a_j$  direkt angeben, und es ist nicht nötig, z.B. ein Interpolationsverfahren zu verwenden. Ferner passt die Verwendung der Messzeitpunkte der Input-Funktion für die Zerlegung des Intervalls  $[0, t]$  sehr gut mit der Annahme zusammen, dass  $\alpha'(t)$  auf den Teilintervallen stückweise konstant ist. Mathematisch bedeutet diese Annahme, dass wir für  $\alpha(t)$  zwischen den Beobachtungszeitpunkten eine lineare Interpolation durchführen. Aus pharmakokinetischer Sicht lässt sie sich so interpretieren, dass die zwischen zwei Beobachtungszeitpunkten in den Körper eingebrachte Dosis gleichmäßig im Sinne einer Kinetik 0. Ordnung, wie z.B. bei einer Infusion mit konstanter Infusionsrate, eingebracht wird.

Um die aus den beschriebenen Gründen vorteilhafte Zerlegung des Integrationsintervalls  $[0, t]$  entsprechend den Beobachtungszeitpunkten der Input-Funktion (Freisetzung) durchführen zu können, werden wir uns im Folgenden bei der Schätzung der Response-Funktion  $c_{po}(t_j)$  auf Zeitpunkte  $t \in \{t_1^*, \dots, t_{m^*}^*\}$  beschränken.

Um zu einem Schätzer für die Response-Funktion zu gelangen mit

$$c_{po}(t_j^*) = \int_0^{t_j^*} \mu(t_j^* - u) \alpha'(u) du \approx \sum_{i=1}^j a_i \cdot AUC(t_j^* - t_i^*, t_j^* - t_{i-1}^*)$$

(siehe Kapitel 3.1) ist noch zu klären, wie die AUC auf den Intervallen  $(t_j^* - t_i^*, t_j^* - t_{i-1}^*)$ ,  $j = 1, \dots, m^*$ ,  $i = 1, \dots, j$ , geschätzt werden soll, da bei allgemeinen Versuchsdesigns an den Intervallgrenzen in der Regel keine Messungen der Impuls-

---

Response vorliegen. Wie in Kapitel 3, verwenden wir weiterhin die Methode von Gagnon und Peterson (1998) zur Schätzung der AUC. Sollte an den Intervallgrenzen kein Messwert für die Impuls-Response, d.h. die Konzentration nach intravenöser Gabe des Wirkstoffes, vorliegen, wird durch lineare Interpolation der gemessenen Wirkstoffkonzentrationen auf der logarithmischen Skala ein interpolierter Wert ermittelt.

Die erläuterten Schritte zur Definition eines Schätzers für die Response-Funktion werden in der folgenden Definition präzisiert und zusammengefasst.

**Definition 4.1**

Es sei  $t_0 = 0$  und  $t_m \geq t_{m^*}$ . Im Rahmen des im Kapitel 1 beschriebenen Modells kann ein Schätzer für die Response-Funktion zum Zeitpunkt  $t_j^* \in \{t_1^*, \dots, t_{m^*}^*\}$  durch die folgenden Schritte erhalten werden:

i) Zerlege das Intervall  $[0, t_j^*]$  disjunkt und vollständig in Teilintervalle entsprechend den Messzeitpunkten der Input-Funktion (Freisetzung):  
 $0 = t_0^* < t_1^* < \dots < t_j^*$ .

ii) Berechne  $\hat{a}_i$ ,  $i = 1, \dots, j$ , gemäß

$$\hat{a}_1 = \exp(\bar{X}_{\bullet 1})/t_1^*,$$

$$\hat{a}_i = \frac{\exp(\bar{X}_{\bullet i}) - \exp(\bar{X}_{\bullet i-1})}{(t_i^* - t_{i-1}^*)}, i = 2, \dots, j, \quad \text{mit} \quad \bar{X}_{\bullet i} = \frac{1}{n^*} \sum_{k=1}^{n^*} X_k(t_i^*).$$

iii) Für die Differenzen der Zeitpunkte  $t_{j,i}^* = t_j^* - t_i^*$ ,  $i = 1, \dots, j$ , sei

$$t_{j,i}^L = \max\{t_l, l = 0, \dots, m \mid t_l \leq t_j^* - t_i^*\}$$

der letzte Messzeitpunkt der intravenösen Konzentrationen (Impuls-Response) vor und

$$t_{j,i}^U = \min\{t_l, l = 0, \dots, m \mid t_l \geq t_j^* - t_i^*\}$$

---

der erste Messzeitpunkt der intravenöser Konzentrationen nach  $t_{j,i}^*$ . Schätze die Funktionswerte von  $\ln \mu(t)$  zu den Zeitpunkten  $t_{j,i}^*$  durch

$$\ln \hat{\mu}(t_{j,i}^*) = \frac{t_{j,i}^* - t_{j,i}^L}{t_{j,i}^U - t_{j,i}^L} \bar{Y}_\bullet(t_{j,i}^U) + \frac{t_{j,i}^U - t_{j,i}^*}{t_{j,i}^U - t_{j,i}^L} \bar{Y}_\bullet(t_{j,i}^L) \quad \text{mit} \quad \bar{Y}_\bullet(t_i) = \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n Y_j(t_i).$$

iv) Falls zwischen  $t_j^* - t_i^*$  und  $t_j^* - t_{i-1}^*$  keine Messzeitpunkte für die intravenösen Konzentrationen existieren, schätze die  $AUC(t_j^* - t_i^*, t_j^* - t_{i-1}^*)$  für das Intervall  $(t_j^* - t_i^*, t_j^* - t_{i-1}^*)$  durch

$$A\hat{U}C(t_j^* - t_i^*, t_j^* - t_{i-1}^*) = (t_i^* - t_{i-1}^*) \cdot \frac{\hat{\mu}(t_{j,i}^*) - \hat{\mu}(t_{j,i-1}^*)}{\ln \hat{\mu}(t_{j,i}^*) - \ln \hat{\mu}(t_{j,i-1}^*)}.$$

Falls zwischen  $t_j^* - t_i^*$  und  $t_j^* - t_{i-1}^*$  Messzeitpunkte für die intravenösen Konzentrationen existieren, werden diese berücksichtigt, indem das Intervall  $(t_j^* - t_i^*, t_j^* - t_{i-1}^*)$  entsprechend in Teilintervalle zerlegt und dann die AUC auf den Teilintervallen geschätzt wird.

v) Definiere den Schätzer für die Response-Funktion durch

$$\hat{c}_{po}(t_j^*) = \sum_{i=1}^j \hat{a}_i \cdot A\hat{U}C(t_j^* - t_i^*, t_j^* - t_{i-1}^*).$$

Die in die Definition aufgenommenen Bedingungen  $t_0 = 0$  und  $t_m \geq t_{m^*}^*$  stellen sicher, dass die Mengen

$$\{t_l, l = 0, \dots, m \mid t_l \leq t_j^* - t_i^*\}, \quad \{t_l, l = 0, \dots, m \mid t_l \geq t_j^* - t_i^*\}$$

nicht leer und somit die Größen  $t_{j,i}^L$  und  $t_{j,i}^U$  sinnvoll definiert sind.

Für den Spezialfall, in dem Beobachtungen für die Konzentrationen nach intravenöser und oraler Gabe zu gleichen, äquidistanten Zeitpunkten vorliegen, stimmt der in Definition 4.1 definierte Schätzer für die Response-Funktion mit dem in Kapitel 3.1 diskutierten Schätzer überein.

Die Berechnung des Schätzers soll an einem Beispiel demonstriert werden.

---

### Beispiel 4.2

Wir nehmen an, dass Beobachtungen für die Freisetzung (Input-Funktion) zu den Zeitpunkten  $t_j^*, j = 1, \dots, 6$ , vorliegen: 1 h, 2 h, 4 h, 8 h, 16 h, 24 h, und dass Konzentrationsmessungen nach intravenöser Gabe (Impuls-Response) zu den Zeitpunkten  $t_j, j = 0, \dots, 7$ : 0 h, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 12 h, 16 h, 24 h verfügbar sind. Die Response-Funktion, d.h. die zu erwartende Konzentration nach oraler Gabe, soll für den Zeitpunkt  $t_3^* = 4$  h geschätzt werden:

$$\begin{aligned}\hat{c}_{po}(t_3^*) &= \sum_{i=1}^3 \hat{a}_i \cdot A\hat{U}C(t_3^* - t_i^*, t_3^* - t_{i-1}^*) \\ &= \hat{a}_1 \cdot A\hat{U}C(t_3^* - t_1^*, t_3^* - t_0^*) + \hat{a}_2 \cdot A\hat{U}C(t_3^* - t_2^*, t_3^* - t_1^*) + \hat{a}_3 \cdot A\hat{U}C(t_3^* - t_3^*, t_3^* - t_2^*) \\ &= \hat{a}_1 \cdot A\hat{U}C(3, 4) + \hat{a}_2 \cdot A\hat{U}C(2, 3) + \hat{a}_3 \cdot A\hat{U}C(0, 2).\end{aligned}$$

Um die benötigten AUC Flächen schätzen zu können, muss die Konzentration nach intravenöser Gabe des Wirkstoffes zum Zeitpunkt  $t = 3$ h durch Interpolation geschätzt werden:

$$\ln \hat{\mu}(3) = 0.5 \cdot \bar{Y}_*(2) + 0.5 \cdot \bar{Y}_*(4).$$

Mit

$$\hat{a}_1 = \exp(\bar{x}_{*1}) / t_1^*, \hat{a}_i = \frac{\exp(\bar{X}_{*i}) - \exp(\bar{X}_{*i-1})}{(t_i^* - t_{i-1}^*)}, i = 2, 3,$$

ergibt sich damit als Schätzer für  $\hat{c}_{po}(3)$ :

$$\begin{aligned}\hat{c}_{po}(t_3^*) &= \hat{a}_1 \cdot A\hat{U}C(3, 4) + \hat{a}_2 \cdot A\hat{U}C(2, 3) + \hat{a}_3 \cdot A\hat{U}C(0, 2) \\ &= \hat{a}_1 \frac{\hat{\mu}(3) - \hat{\mu}(4)}{\ln \hat{\mu}(3) - \ln \hat{\mu}(4)} + \hat{a}_2 \frac{\hat{\mu}(2) - \hat{\mu}(3)}{\ln \hat{\mu}(2) - \ln \hat{\mu}(3)} + \hat{a}_3 \sum_{i=1}^2 (t_i^* - t_{i-1}^*) \frac{\hat{\mu}(t_i) - \hat{\mu}(t_{i-1})}{\ln \hat{\mu}(t_i) - \ln \hat{\mu}(t_{i-1})}\end{aligned}$$



$$\begin{aligned}
&= \frac{\exp(\bar{X}_\bullet(1))}{1} \cdot \frac{\exp(0.5 \cdot \bar{Y}_\bullet(2) + 0.5 \cdot \bar{Y}_\bullet(4)) - \exp(\bar{Y}_\bullet(4))}{0.5 \cdot \bar{Y}_\bullet(2) - 0.5 \cdot \bar{Y}_\bullet(4)} \\
&+ \frac{\exp(\bar{X}_\bullet(2)) - \exp(\bar{X}_\bullet(1))}{1} \cdot \frac{\exp(\bar{Y}_\bullet(2)) - \exp(0.5 \cdot \bar{Y}_\bullet(2) + 0.5 \cdot \bar{Y}_\bullet(4))}{0.5 \cdot \bar{Y}_\bullet(2) - 0.5 \cdot \bar{Y}_\bullet(4)} \\
&+ \frac{\exp(\bar{X}_\bullet(4)) - \exp(\bar{X}_\bullet(2))}{2} \cdot \left( \frac{\exp(\bar{Y}_\bullet(0)) - \exp(\bar{Y}_\bullet(1))}{\bar{Y}_\bullet(0) - \bar{Y}_\bullet(1)} + \frac{\exp(\bar{Y}_\bullet(1)) - \exp(\bar{Y}_\bullet(2))}{\bar{Y}_\bullet(1) - \bar{Y}_\bullet(2)} \right).
\end{aligned}$$

Mit

$$\bar{X}_\bullet = (\bar{X}_\bullet(1), \bar{X}_\bullet(2), \bar{X}_\bullet(4)),$$

$$\bar{Y}_\bullet = (\bar{Y}_\bullet(0), \bar{Y}_\bullet(1), \bar{Y}_\bullet(2), \bar{Y}_\bullet(4)),$$

der Matrix

$$M = \begin{pmatrix} 1 & & & & \\ & 1 & & & \\ & & 1 & & \\ & & & 0.5 & 0.5 \\ & & & & 1 \end{pmatrix}$$

und den Konstanten

$$k_1 = 1, k_2 = 1, k_3 = 0.5,$$

$$k_{11} = 0, k_{12} = 0, k_{13} = 0, k_{14} = 1,$$

$$k_{21} = 0, k_{22} = 0, k_{23} = 1, k_{24} = 0,$$

$$k_{31} = 1, k_{32} = 1, k_{33} = 0, k_{34} = 0,$$

lässt sich der Schätzer darstellen als

$$\hat{c}_{po}(t_3^*) = f(\bar{X}_\bullet, M \cdot \bar{Y}_\bullet),$$

wobei die Funktion  $f: \mathfrak{R}^8 \rightarrow \mathfrak{R}$  gegeben ist durch

$$f(v_1, \dots, v_3, w_0, \dots, w_4) = \sum_{i=1}^3 \left\{ k_i (\exp(v_i) - \exp(v_{i-1})) \cdot \sum_{j=1}^4 k_{ij} \frac{\exp(w_j) - \exp(w_{j-1})}{w_j - w_{j-1}} \right\}$$

und zur Vereinfachung der Notation vereinbart wird, dass  $\exp(v_0) = 0$  gilt.

Der folgende Satz diskutiert die asymptotischen Eigenschaften des Schätzers  $\hat{c}_{po}(t_j)$ .

---

**Satz 4.3 (Asymptotische Verteilung des Schätzers für die Response-Funktion)**

Unter den Voraussetzungen  $V_1$  und  $V_3$ - $V_5$  besitzt der Schätzer  $\hat{c}_{po}(t_j)$  aus Definition 4.1 die folgenden asymptotischen Eigenschaften

i)  $\hat{c}_{po}(t_j)$  konvergiert fast sicher gegen einen Grenzwert  $\tilde{c}_{po}(t_j)$ , d.h.

$$\lim_{N^* \rightarrow \infty} \hat{c}_{po}(t_j) = \tilde{c}_{po}(t_j) \quad f.s.,$$

ii)  $\hat{c}_{po}(t_j)$  ist asymptotisch normalverteilt, d.h.

$$D\left(\sqrt{N^*}(\hat{c}_{po}(t_j) - \tilde{c}_{po}(t_j))\right) \xrightarrow{N^* \rightarrow \infty} N(0, \text{Var}_A\{\hat{c}_{po}(t_j)\}).$$

Der Grenzwert  $\tilde{c}_{po}(t_j)$  und die asymptotische Varianz  $\text{Var}_A\{\hat{c}_{po}(t_j)\}$  sind im Beweis dieses Satzes angegeben.

Beweis:

i) Nach dem starken Gesetz der großen Zahlen (siehe z.B. Serfling, 1980, S. 27) konvergieren die Vektoren der Mittelwerte

$$\begin{aligned} \bar{X}_{j,n^*} &= (\bar{X}_\bullet(t_1), \dots, \bar{X}_\bullet(t_j)), \\ \bar{Y}_{m,n} &= (\bar{Y}_\bullet(t_0), \dots, \bar{Y}_\bullet(t_m)) \end{aligned}$$

fast sicher gegen ihren Erwartungswert:

$$\begin{pmatrix} \bar{X}_{j,n^*} \\ \bar{Y}_{m,n} \end{pmatrix} \xrightarrow{N \rightarrow \infty} \begin{pmatrix} E\{\bar{X}_{j,n^*}\} \\ E\{\bar{Y}_{m,n}\} \end{pmatrix} \quad f.s.$$

mit

$$\begin{aligned} E\{\bar{X}_{j,n^*}\} &= (\ln \alpha(t_1), \dots, \ln \alpha(t_j))', \\ E\{\bar{Y}_{m,n}\} &= (\ln \mu(t_0), \dots, \ln \mu(t_m))'. \end{aligned}$$

Mit einer geeigneten Interpolationsmatrix  $M \in \mathfrak{R}^{(L+1) \times (m+1)}$ , den Konstanten  $k_i = (t_i^* - t_{i-1}^*)^{-1}$ ,  $i = 1, \dots, j$ , und weiteren von  $t_i^*$ ,  $i = 1, \dots, j$ , und  $t_i$ ,  $i = 1, \dots, m$ , abhängigen Konstanten  $k_{il} \geq 0$ ,  $i = 1, \dots, m$ ,  $l = 1, \dots, L$ , lässt sich der Schätzer  $\hat{c}_{po}(t_j^*)$  darstellen als

---


$$\hat{c}_{po}(t_j^*) = f_{j,M}(\bar{X}_{j,n^*}, \bar{Y}_{m,n}) = f_j(\bar{X}_{j,n^*}, M \cdot \bar{Y}_{m,n}).$$

Dabei ist die Funktion  $f_j$  gegeben durch

$$f_j(v_1, \dots, v_j, w_0, \dots, w_L) = \sum_{i=1}^j \left\{ k_i (\exp(v_i) - \exp(v_{i-1})) \cdot \sum_{l=1}^L k_{il} \frac{\exp(w_l) - \exp(w_{l-1})}{w_l - w_{l-1}} \right\}$$

und für jedes  $i = 1, \dots, j$  ist für wenigstens ein  $l = 1, \dots, L$ ,  $k_{il} > 0$  (jede Inputrate wird mit wenigstens einer AUC-Fläche multipliziert). Die Funktion  $f_{j,M}$  erfüllt die

Voraussetzungen des Satzes A.1 im Anhang A und mit

$$\tilde{c}_{po}(t_j^*) = f_{j,M}(E\{\bar{X}_{j,n^*}\}, E\{\bar{Y}_{m,n}\}),$$

folgt die Behauptung durch Anwendung dieses Satzes.

ii) Wegen der Unabhängigkeit der Mittelwertsvektoren  $\bar{X}_{j,n^*}, \bar{Y}_{m,n}$  und der Annahme  $V_5$  folgt aus der multivariaten Version des zentralen Grenzwertsatzes

$$D \left( \sqrt{N} \left( \begin{pmatrix} \bar{X}_{j,n^*} \\ \bar{Y}_{m,n} \end{pmatrix} - E \left\{ \begin{pmatrix} \bar{X}_{j,n^*} \\ \bar{Y}_{m,n} \end{pmatrix} \right\} \right) \right) \xrightarrow{N \rightarrow \infty} N \left( \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} \lambda^{*-1} \Sigma_j^* & 0 \\ 0 & \lambda^{-1} \Sigma \end{pmatrix} \right).$$

Weiter unten wird dargelegt, dass die Funktion  $f_{j,M}$  aus Teil i) des Beweises die Voraussetzungen des Satzes A.2 im Anhang A erfüllt. Wegen

$$\begin{pmatrix} I_j & 0 \\ 0 & M \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} E\{\bar{X}_{j,n^*}\} \\ E\{\bar{Y}_{m,n}\} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} E\{\bar{X}_{j,n^*}\} \\ M \cdot E\{\bar{Y}_{m,n}\} \end{pmatrix}$$

gilt

$$f_{j,M}(E\{\bar{X}_{j,n^*}\}, E\{\bar{Y}_{m,n}\}) = f_j \left( \begin{pmatrix} I_j & 0 \\ 0 & M \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} E\{\bar{X}_{j,n^*}\} \\ E\{\bar{Y}_{m,n}\} \end{pmatrix} \right)$$

und es folgt

$$\nabla f_{j,M}(E\{\bar{X}_{j,n^*}\}, E\{\bar{Y}_{m,n}\}) = \nabla f_j(E\{\bar{X}_{j,n^*}\}, M \cdot E\{\bar{Y}_{m,n}\}) \cdot \begin{pmatrix} I_j & 0 \\ 0 & M \end{pmatrix}.$$

Da weiterhin gilt

$$\hat{c}_{po}(t_j^*) = f_{j,M}(\bar{X}_{j,n^*}, \bar{Y}_{m,n}),$$

$$\tilde{c}_{po}(t_j^*) = f_{j,M}(E\{\bar{X}_{j,n^*}\}, E\{\bar{Y}_{m,n}\}),$$

ergibt die Anwendung des Satzes:

$$D\left(\sqrt{N^*}(\hat{c}_{po}(t_j) - \tilde{c}_{po}(t_j))\right) \xrightarrow{N^* \rightarrow \infty} N(0, \text{Var}_A\{\hat{c}_{po}(t_j)\})$$

mit

$$\begin{aligned} & \text{Var}_A\{\hat{c}_{po}(t_j)\} \\ &= \nabla f_{j,M}\left(E\{\bar{X}_{j,n^*}\}, E\{\bar{Y}_{m,n}\}\right) \cdot \begin{pmatrix} \lambda^{*-1}\Sigma_j^* & 0 \\ 0 & \lambda^{-1}\Sigma \end{pmatrix} \\ & \quad \cdot \nabla f_{j,M}\left(E\{\bar{X}_{j,n^*}\}, E\{\bar{Y}_{m,n}\}\right)' \\ &= \nabla f_j\left(E\{\bar{X}_{j,n^*}\}, M E\{\bar{Y}_{m,n}\}\right) \cdot \begin{pmatrix} \lambda^{*-1}\Sigma_j^* & 0 \\ 0 & \lambda^{-1}M\Sigma M' \end{pmatrix} \\ & \quad \cdot \nabla f_j\left(E\{\bar{X}_{j,n^*}\}, M E\{\bar{Y}_{m,n}\}\right)'. \end{aligned}$$

Die partiellen Ableitungen von  $f_j$  sind dabei gegeben durch:

$$\frac{\partial f_j}{\partial v_k} = k_k \exp(v_k) \cdot \sum_{l=1}^L k_{kl} \frac{\exp(w_l) - \exp(w_{l-1})}{w_l - w_{l-1}} - k_{k+1} \exp(v_k) \cdot \sum_{l=1}^L k_{k+1l} \frac{\exp(w_l) - \exp(w_{l-1})}{w_l - w_{l-1}},$$

$$k = 1, \dots, j-1,$$

$$\frac{\partial f_j}{\partial v_j} = k_j \exp(v_j) \cdot \sum_{l=1}^L k_{jl} \frac{\exp(w_l) - \exp(w_{l-1})}{w_l - w_{l-1}},$$

$$\frac{\partial f_j}{\partial w_0} = \sum_{i=1}^j \left\{ k_i (\exp(v_i) - \exp(v_{i-1})) \cdot \left( k_{i1} \frac{-\exp(w_0)(w_1 - w_0) + (\exp(w_1) - \exp(w_0))}{(w_1 - w_0)^2} \right) \right\},$$

$$\frac{\partial f_j}{\partial w_k} = \sum_{i=1}^j \left\{ k_i (\exp(v_i) - \exp(v_{i-1})) \cdot T \right\}$$

$$T = \begin{pmatrix} k_{ik} \frac{\exp(w_k)(w_k - w_{k-1}) - (\exp(w_k) - \exp(w_{k-1}))}{(w_k - w_{k-1})^2} \\ + k_{i,k+1} \frac{-\exp(w_k)(w_{k+1} - w_k) + (\exp(w_{k+1}) - \exp(w_k))}{(w_{k+1} - w_k)^2} \end{pmatrix},$$

$$k = 2, \dots, L-1,$$

$$\frac{\partial f_j}{\partial w_L} = \sum_{i=1}^j \left\{ k_i (\exp(v_i) - \exp(v_{i-1})) \cdot \left( k_{iL} \frac{\exp(w_L)(w_L - w_{L-1}) - (\exp(w_L) - \exp(w_{L-1}))}{(w_L - w_{L-1})^2} \right) \right\}.$$

Die partiellen Ableitungen von  $f_j$  existieren in einer Umgebung von

$(E\{\bar{X}_{j,n^*}\}, M \cdot E\{\bar{Y}_{m,n}\})$  und sind dort stetig, da in dem Vektor  $M \cdot E\{\bar{Y}_{m,n}\}$  zwei

jeweils benachbarte Komponenten nicht identisch sind. Wäre dies der Fall, würde

---

eine nicht definierte Division durch Null erfolgen. Dies folgt aus der strengen Monotonie von  $\mu(t)$  und der verwendeten Interpolationsformel, die linear in den Logarithmen von  $\mu(t)$  und somit monotonieerhaltend ist.

Um die Anwendung des Satzes A.2 zu rechtfertigen, ist noch zu zeigen, dass  $\nabla f_{j,M}$  an der Stelle  $(E\{\bar{X}_{j,n^*}\}, M \cdot E\{\bar{Y}_{m,n}\})$  nicht verschwindet. Dies sieht man am einfachsten an der partiellen Ableitung nach  $v_j$ :

$$\frac{\partial f_j}{\partial v_j} = k_j \exp(v_j) \cdot \sum_{l=1}^L k_{jl} \frac{\exp(w_l) - \exp(w_{l-1})}{w_l - w_{l-1}}.$$

Es gilt  $k_j = (t_j^* - t_{j-1}^*)^{-1} > 0$  und für wenigstens ein  $l=1, \dots, L$  ist  $k_{jl} > 0$  (jede Inputrate wird mit wenigstens einer AUC-Fläche multipliziert). Da zudem wegen der strengen Monotonie von  $\mu(t)$   $(\exp(w_l) - \exp(w_{l-1})) / (w_l - w_{l-1}) > 0$  gilt, folgt, dass die partielle Ableitung nach  $v_j$  an der Stelle  $(E\{\bar{X}_{j,n^*}\}, M \cdot E\{\bar{Y}_{m,n}\})$  positiv ist. ■

Analog zu Lemma 3.1 kann gezeigt werden, dass für eine verfeinerte Zerlegung des Integrationsintervalls der Grenzwert des Schätzers  $\tilde{c}_{po}(t)$  gegen  $c_{po}(t)$  konvergiert.

Wegen der unhandlichen Form der partiellen Ableitungen von  $f_j$  konzentrieren wir uns im Folgenden auf Schätzer für die asymptotische Varianz, die ohne die explizite Angabe der Ableitungen auskommen.

#### **Satz 4.4 (Varianzschätzung für die Response-Funktion mit numerischer Approximation des Gradienten)**

Gegeben sei die Situation von Satz 4.3 mit der dort definierten Funktion  $f_j$ ,  $\Delta_n, n \in \mathbb{N}$ , sei eine Folge reeller Zahlen mit  $\Delta_n \neq 0 \forall n \in \mathbb{N}$  und  $\lim_{n \rightarrow \infty} \Delta_n = 0$ .

Ferner sei

$$\hat{D}_{n,f_j} = \left( \frac{\partial \hat{f}_j}{\partial v_1}, \dots, \frac{\partial \hat{f}_j}{\partial w_L} \right)$$

mit

$$\frac{\partial \hat{f}_j}{\partial v_i} = \frac{f_j(\bar{X}_{j,n^*} + \Delta_n \cdot e_j^i, M \cdot \bar{Y}_{m,n}) - f_j(\bar{X}_{j,n^*} - \Delta_n \cdot e_j^i, M \cdot \bar{Y}_{m,n})}{2\Delta_n}, \quad i = 1, \dots, j,$$

$$\frac{\partial \hat{f}_j}{\partial w_i} = \frac{f_j(\bar{X}_{j,n^*}, M \cdot (\bar{Y}_{m,n} + \Delta_n \cdot e_{m+1}^{i+1})) - f_j(\bar{X}_{j,n^*}, M \cdot (\bar{Y}_{m,n} - \Delta_n \cdot e_{m+1}^{i+1}))}{2\Delta_n}, \quad i = 0, \dots, L,$$

und  $\hat{\Sigma}_j^* = (\hat{\sigma}_{ii'}^{2*})_{i,i'=1,\dots,j}$ ,  $\hat{\Sigma} = (\hat{\sigma}_{ii'}^2)_{i,i'=0,\dots,m}$ .

Dann ist

$$V \hat{a}r_A \{ \hat{c}_{po}(t_j) \} = \hat{D}_{n,f_j} \cdot \begin{pmatrix} \lambda^{*-1} \hat{\Sigma}_j^* & 0 \\ 0 & \lambda^{*-1} M \hat{\Sigma} M' \end{pmatrix} \cdot \hat{D}_{n,f_j}'$$

ein streng konsistenter Schätzer für die asymptotische Varianz von  $Var_A \{ \hat{c}_{po}(t_j) \}$ , d.h. es gilt:

$$\lim_{N^* \rightarrow \infty} V \hat{a}r_A \{ \hat{c}_{po}(t_j) \} = Var_A \{ \hat{c}_{po}(t_j) \} \quad f.s..$$

Beweis:

Im Beweis zu Satz 4.3 wurde bereits gezeigt, dass für die Funktion

$$f_{j,M}(v_1, \dots, v_j, w_0, \dots, w_m) = f_j(v_1, \dots, v_j, M \cdot (w_0, \dots, w_m)),$$

mit  $f_j$  definiert wie im Beweis zu Satz 4.3,  $\nabla f_{j,M}$  in einer Umgebung von

$$(E \{ \bar{X}_{j,n^*} \}, E \{ \bar{Y}_{m,n} \})' = (\ln \alpha(t_1), \dots, \ln \alpha(t_j), \ln \mu(t_0), \dots, \ln \mu(t_m))'$$

existiert, an dem Punkt selbst stetig sind und dort nicht verschwindet. Damit folgt der Satz durch Anwendung von Lemma 3.4. ■

#### **Satz 4.5 (Konsistenz der Jackknife-Varianzschätzung vom Typ I für die Response-Funktion)**

In der Situation von Satz 4.3 sei  $V^I \{ \hat{c}_{po}(t_j) \}$  der entsprechend Definition 3.8 konstruierte Jackknife-Varianzschätzer vom Typ I für  $\hat{c}_{po}(t_j)$ , dann gilt:

i)  $V^I \{ \hat{c}_{po}(t_j) \}$  ist streng konsistent für die asymptotische Varianz  $Var_A \{ \hat{c}_{po}(t_j) \}$

gemäß Satz 4.3 von  $\hat{c}_{po}(t_j)$ , d.h.

---


$$\lim_{N^* \rightarrow \infty} N^* \cdot V^I \{\hat{c}_{po}(t_j)\} = \text{Var}_A \{\hat{c}_{po}(t_j)\} \quad f.s.,$$

$$\text{ii) } D\left(\left(\hat{c}_{po}(t_j) - \tilde{c}_{po}(t_j)\right) / \sqrt{V^I \{\hat{c}_{po}(t_j)\}}\right) \xrightarrow{N^* \rightarrow \infty} N(0, 1).$$

Beweis:

i) Die Behauptung kann durch Anwendung des Satzes 3.10 bewiesen werden. Die entsprechenden Eigenschaften der Ableitungen der Funktion  $f_{j,M}$  wurden bereits im Beweis zu Satz 4.3 diskutiert.

ii) Folgt aus i) durch Anwendung des Lemmas von Slutsky (siehe Serfling, 1980, S. 19). ■

**Satz 4.6 (Konsistenz der Jackknife-Varianzschätzung vom Typ II für die Response-Funktion)**

In der Situation von Satz 4.3 sei  $V^{II} \{\hat{c}_{po}(t_j)\}$  der entsprechend Definition 3.12 konstruierte Jackknife-Varianzschätzer vom Typ II für  $\hat{c}_{po}(t_j)$ , dann gilt:

i)  $V^{II} \{\hat{c}_{po}(t_j)\}$  ist streng konsistent für die asymptotische Varianz  $\text{Var}_A \{\hat{c}_{po}(t_j)\}$  gemäß Satz 4.3 von  $\hat{c}_{po}(t_j)$ , d.h.

$$\lim_{N^* \rightarrow \infty} N^* \cdot V^{II} \{\hat{c}_{po}(t_j)\} = \text{Var}_A \{\hat{c}_{po}(t_j)\} \quad f.s.,$$

$$\text{ii) } D\left(\left(\hat{c}_{po}(t_j) - \tilde{c}_{po}(t_j)\right) / \sqrt{V^{II} \{\hat{c}_{po}(t_j)\}}\right) \xrightarrow{N^* \rightarrow \infty} N(0, 1).$$

Beweis:

Die Behauptungen können durch Anwendung des Satzes 3.13 bewiesen werden. Die entsprechenden Eigenschaften der Ableitungen der Funktion  $f_{j,M}$  wurden bereits im Beweis zu Satz 4.3 diskutiert. ■

---

## 4.2. Schätzung der Input-Funktion

In diesem Kapitel schlagen wir einen Schätzer für die kumulative Input-Funktion, d.h. die kumulative Freisetzung des Wirkstoffes, vor, der nicht auf der Annahme gleicher und äquidistanter Messzeitpunkte für die Impuls-Response (Konzentrationen des Wirkstoffes nach intravenöser Gabe) und die Response-Funktion (Konzentrationen nach oraler Gabe) beruht.

Wie bei der Schätzung der Response-Funktion in Kapitel 4.1 muss auch bei der Schätzung der Input-Funktion  $\alpha(t)$  zum Zeitpunkt  $t$  zunächst eine Zerlegung des Integrationsintervalls  $[0, t]$  angegeben werden. Im Folgenden werden wir uns bei der Schätzung der Input-Funktion auf Zeitpunkte  $t \in \{t_1^{**}, \dots, t_{m^{**}}^{**}\}$  beschränken und das Intervall  $[0, t]$  entsprechend den Messzeitpunkten für die Response-Funktion zerlegen:  $0 = t_0^{**} < t_1^{**} < \dots < t_j^{**} = t$  mit  $j \in \{1, \dots, m^{**}\}$ . Dies ermöglicht es, einen Schätzer für die Input-Funktion zu definieren, der keine Interpolation von Messwerten für die Response-Funktion  $c_{po}(t_j)$  verlangt.

Mit dieser Zerlegung des Integrationsintervalls und der Annahme, dass sich die Freisetzungsrates  $a_j$  auf dem Intervall  $[t_{j-1}^{**}, t_j^{**}]$ ,  $j = 1, \dots, m^{**}$ , durch die Differenz

$$a_j \approx \frac{\alpha(t_j^{**}) - \alpha(t_{j-1}^{**})}{t_j^{**} - t_{j-1}^{**}}$$

approximieren lässt, ergibt sich analog zu Kapitel 3.1

$$c_{po}(t_j^{**}) = \int_0^{t_j^{**}} \mu(t_j^{**} - u) \alpha'(u) du \approx \sum_{i=1}^j \frac{\alpha(t_i^{**}) - \alpha(t_{i-1}^{**})}{t_i^{**} - t_{i-1}^{**}} \cdot AUC(t_j^{**} - t_i^{**}, t_j^{**} - t_{i-1}^{**}).$$

Da Beobachtungen für die Response-Funktion vorliegen, kann durch Auflösen dieser Gleichung nach  $\alpha(t_j^{**})$  ein Schätzer für die kumulative Input-Funktion konstruiert werden. Dabei ist lediglich zu klären, wie die AUC auf den Intervallen  $(t_j^{**} - t_i^{**}, t_j^{**} - t_{i-1}^{**})$ ,  $j = 1, \dots, m^{**}$ ,  $i = 1, \dots, j$ , geschätzt werden soll, da bei allgemeinen Versuchsdesigns an den Intervallgrenzen in der Regel keine Messungen der Impuls-Response vorliegen. Wie in Kapitel 4.1 verwenden wir weiterhin die Methode von Gagnon und Peterson (1998) zur Schätzung der AUC. Sollte an den Intervallgrenzen kein Messwert für die Impuls-Response, d.h. die Konzentration nach intravenöser



Gabe des Wirkstoffes, vorliegen, wird durch lineare Interpolation der gemessenen Wirkstoffkonzentrationen auf der logarithmischen Skala ein interpolierter Wert ermittelt.

Die erläuterten Schritte zur Definition eines Schätzers für die kumulative Input-Funktion werden in der folgenden Definition präzisiert und zusammengefasst.

**Definition 4.7**

Es sei  $t_0 = 0$  und  $t_m \geq t_{m^{**}}$ . Im Rahmen des im Kapitel 1 beschriebenen Modells kann ein Schätzer für die Input-Funktion zum Zeitpunkt  $t_j^{**} \in \{t_1^{**}, \dots, t_{m^{**}}^{**}\}$  durch die folgenden Schritte erhalten werden:

i) Zerlege das Intervall  $[0, t_j^{**}]$  disjunkt und vollständig in Teilintervalle entsprechend den Messzeitpunkten der Response-Funktion (Konzentrationsmessungen nach oraler Gabe):  $0 = t_0^{**} < t_1^{**} < \dots < t_j^{**}$ .

ii) Berechne  $\hat{c}_{po}(t_j^{**})$  gemäß

$$\hat{c}_{po}(t_j^{**}) = \exp(\bar{Z}_\bullet(t_j)) \quad \text{mit} \quad \bar{Z}_\bullet(t_j) = \frac{1}{n^{**}} \sum_{k=1}^{n^{**}} Z_k(t_j^{**}).$$

iii) Für die Differenzen der Zeitpunkte  $t_{j,i}^{**} = t_j^{**} - t_i^{**}$ ,  $i = 0, \dots, j$ , sei

$$t_{j,i}^L = \max\{t_l, l = 0, \dots, m \mid t_l \leq t_j^{**} - t_i^{**}\}$$

der letzte Messzeitpunkt der intravenösen Konzentrationen (Impuls-Response) vor  $t_{j,i}^{**}$  und

$$t_{j,i}^U = \min\{t_l, l = 0, \dots, m \mid t_l \geq t_j^{**} - t_i^{**}\}$$

der erste Messzeitpunkt der intravenösen Konzentrationen nach  $t_{j,i}^{**}$ . Schätze die Funktionswerte von  $\ln \mu(t)$  zu den Zeitpunkten  $t_{j,i}^{**}$  durch

$$\ln \hat{\mu}(t_{j,i}^{**}) = \frac{t_{j,i}^{**} - t_{j,i}^L}{t_{j,i}^U - t_{j,i}^L} \bar{Y}_\bullet(t_{j,i}^U) + \frac{t_{j,i}^U - t_{j,i}^{**}}{t_{j,i}^U - t_{j,i}^L} \bar{Y}_\bullet(t_{j,i}^L) \quad \text{mit} \quad \bar{Y}_\bullet(t_i) = \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n Y_j(t_i).$$

---

iv) Falls zwischen  $t_j^{**} - t_i^{**}$  und  $t_j^{**} - t_{i-1}^{**}$  keine Messzeitpunkte für die intravenösen Konzentrationen existieren, schätze die  $AUC(t_j^{**} - t_i^{**}, t_j^{**} - t_{i-1}^{**})$  für das Intervall  $(t_j^{**} - t_i^{**}, t_j^{**} - t_{i-1}^{**})$  durch

$$A\hat{U}C(t_j^{**} - t_i^{**}, t_j^{**} - t_{i-1}^{**}) = (t_i^{**} - t_{i-1}^{**}) \cdot \frac{\hat{\mu}(t_{j,i}^{**}) - \hat{\mu}(t_{j,i-1}^{**})}{\ln \hat{\mu}(t_{j,i}^{**}) - \ln \hat{\mu}(t_{j,i-1}^{**})}.$$

Falls zwischen  $t_j^{**} - t_i^{**}$  und  $t_j^{**} - t_{i-1}^{**}$  Messzeitpunkte für die intravenösen Konzentrationen existieren, werden diese berücksichtigt, indem das Intervall  $(t_j^{**} - t_i^{**}, t_j^{**} - t_{i-1}^{**})$  entsprechend in Teilintervalle zerlegt und dann die AUC auf den Teilintervallen geschätzt wird.

v) Definiere den Schätzer für die kumulative Freisetzung (kumulative Input-Funktion) durch:

$$\begin{aligned} \hat{\alpha}(t_0^{**}) &= 0, \\ \hat{\alpha}(t_1^{**}) &= \hat{c}_{po}(t_1^{**}) \cdot \frac{t_1^{**}}{A\hat{U}C(0, t_1^{**})}, \\ \hat{\alpha}(t_j^{**}) &= \left( \hat{c}_{po}(t_j^{**}) - \sum_{i=1}^{j-1} \frac{\hat{\alpha}(t_i^{**}) - \hat{\alpha}(t_{i-1}^{**})}{t_i^{**} - t_{i-1}^{**}} \cdot A\hat{U}C(t_j^{**} - t_i^{**}, t_j^{**} - t_{i-1}^{**}) \right) \cdot \frac{t_j^{**} - t_{j-1}^{**}}{A\hat{U}C(0, t_j^{**} - t_{j-1}^{**})} + \hat{\alpha}(t_{j-1}^{**}), \\ & \quad j = 2, \dots, m^{**}. \end{aligned}$$

Wie bereits im Zusammenhang mit Definition 4.1 erläutert, stellen die in die Definition aufgenommenen Bedingungen  $t_0 = 0$  und  $t_m \geq t_{m^{**}}^{**}$  sicher, dass die Mengen

$$\{t_l, l = 0, \dots, m \mid t_l \leq t_j^{**} - t_i^{**}\}, \quad \{t_l, l = 0, \dots, m \mid t_l \geq t_j^{**} - t_i^{**}\}$$

nicht leer und somit die Größen  $t_{j,i}^L$  und  $t_{j,i}^U$  sinnvoll definiert sind.

Für den Spezialfall, in dem Beobachtungen für die Konzentrationen nach intravenöser und oraler Gabe zu gleichen, äquidistanten Zeitpunkten vorliegen, stimmt der in Definition 4.7 definierte Schätzer für die Input-Funktion mit dem in Kapitel 3.2 diskutierten Schätzer überein.

Die Berechnung des Schätzers soll an einem Beispiel demonstriert werden.

---

### Beispiel 4.8

Wir nehmen an, dass für die erste Stunde nach intravenöser Applikation des Wirkstoffes Konzentrationsmessungen, d.h. Beobachtungen für die Impuls-Response, zu den Zeitpunkten  $t_j, j = 0, \dots, 4$ , vorliegen: 0 h, 0.1 h, 0.25 h, 0.5 h und 1 h. Ferner seien Konzentrationsmessungen nach oraler Applikation des Wirkstoffes, d.h. Beobachtungen für die Response-Funktion, zu den Zeitpunkten  $t_j^{**}, j = 1, \dots, 3$ , verfügbar: 0.25 h, 0.5 h und 1 h.

Die kumulative Freisetzung, d.h. die Input-Funktion, soll für den Zeitpunkt  $t_3^{**} = 1$  h geschätzt werden:

$$\begin{aligned}\hat{\alpha}(0.25) &= \hat{c}_{po}(0.25) \cdot \frac{0.25}{A\hat{U}C(0, 0.25)}, \\ \hat{\alpha}(0.5) &= \left( \hat{c}_{po}(0.5) - \frac{\hat{\alpha}(0.25)}{0.25} \cdot A\hat{U}C(0.25, 0.5) \right) \cdot \frac{0.25}{A\hat{U}C(0, 0.25)} + \hat{\alpha}(0.25), \\ \hat{\alpha}(1) &= \left( \hat{c}_{po}(1) - \frac{\hat{\alpha}(0.25)}{0.25} A\hat{U}C(0.75, 1) - \frac{\hat{\alpha}(0.5) - \hat{\alpha}(0.25)}{0.25} A\hat{U}C(0.5, 0.75) \right) \frac{0.5}{A\hat{U}C(0, 0.5)} + \hat{\alpha}(0.5).\end{aligned}$$

Um die benötigten AUC Flächen schätzen zu können, muss die Konzentration nach intravenöser Gabe des Wirkstoffes zum Zeitpunkt  $t = 0.75$  h durch Interpolation geschätzt werden:

$$\ln \hat{\mu}(0.75) = 0.5 \cdot \bar{Y}_\bullet(0.5) + 0.5 \cdot \bar{Y}_\bullet(1).$$

Ferner ist zu beachten, dass z.B. bei der Berechnung von  $A\hat{U}C(0, 0.25)$  nicht nur die intravenösen Konzentrationsmessungen an den Randpunkten  $t_0 = 0$  h und  $t_2 = 0.25$  h eingehen, sondern auch die Messung zum Zeitpunkt  $t_1 = 0.1$  h berücksichtigt werden muss. Mit

$$\hat{c}_{po}(t_j^{**}) = \exp(\bar{Z}_\bullet(t_j^{**})), \quad \bar{Z}_\bullet(t_j^{**}) = \frac{1}{n^{**}} \sum_{k=1}^{n^{**}} Z_k(t_j^{**})$$

und

$$\hat{\mu}(t_i) = \exp(\bar{Y}_\bullet(t_i)), \quad \bar{Y}_\bullet(t_i) = \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n Y_k(t_i), \quad i = 0, \dots, j,$$

ergibt sich als Schätzer für  $\hat{\alpha}(1)$ :

$$\hat{\alpha}(0.25) = \hat{c}_{po}(0.25) \cdot 0.25 \cdot \left( 0.1 \frac{\hat{\mu}(0) - \hat{\mu}(0.1)}{\ln \hat{\mu}(0) - \ln \hat{\mu}(0.1)} + 0.15 \frac{\hat{\mu}(0.1) - \hat{\mu}(0.25)}{\ln \hat{\mu}(0.1) - \ln \hat{\mu}(0.25)} \right)^{-1},$$

$$\hat{\alpha}(0.5) = \left( \hat{c}_{po}(0.5) - \frac{\hat{\alpha}(0.25)}{0.25} \cdot 0.25 \frac{\hat{\mu}(0.25) - \hat{\mu}(0.5)}{\ln \hat{\mu}(0.25) - \ln \hat{\mu}(0.5)} \right) \cdot 0.25 \cdot \left( 0.1 \frac{\hat{\mu}(0) - \hat{\mu}(0.1)}{\ln \hat{\mu}(0) - \ln \hat{\mu}(0.1)} + 0.15 \frac{\hat{\mu}(0.1) - \hat{\mu}(0.25)}{\ln \hat{\mu}(0.1) - \ln \hat{\mu}(0.25)} \right)^{-1} + \hat{\alpha}(0.25),$$

$$\hat{\alpha}(1) = \left( \hat{c}_{po}(1) - \frac{\hat{\alpha}(0.25)}{0.25} \cdot 0.25 \frac{\hat{\mu}(0.75) - \hat{\mu}(1)}{\ln \hat{\mu}(0.75) - \ln \hat{\mu}(1)} - \frac{\hat{\alpha}(0.5) - \hat{\alpha}(0.25)}{0.25} \cdot 0.25 \frac{\hat{\mu}(0.5) - \hat{\mu}(0.75)}{\ln \hat{\mu}(0.5) - \ln \hat{\mu}(0.75)} \right) \cdot 0.5 \cdot \left( 0.1 \frac{\hat{\mu}(0) - \hat{\mu}(0.1)}{\ln \hat{\mu}(0) - \ln \hat{\mu}(0.1)} + 0.15 \frac{\hat{\mu}(0.1) - \hat{\mu}(0.25)}{\ln \hat{\mu}(0.1) - \ln \hat{\mu}(0.25)} + 0.25 \frac{\hat{\mu}(0.25) - \hat{\mu}(0.5)}{\ln \hat{\mu}(0.25) - \ln \hat{\mu}(0.5)} \right)^{-1} + \hat{\alpha}(0.5).$$

Mit

$$\bar{Y}_\bullet = (\bar{Y}_\bullet(0), \bar{Y}_\bullet(0.1), \bar{Y}_\bullet(0.25), \bar{Y}_\bullet(0.5), \bar{Y}_\bullet(1))',$$

der Matrix

$$M = \begin{pmatrix} 1 & & & & \\ & 1 & & & \\ & & 1 & & \\ & & & 1 & \\ & & & & 0.5 & 0.5 \\ & & & & & & 1 \end{pmatrix},$$

und den Konstanten

$$\begin{aligned} k_1 &= 0.25^{-1}, k_2 = 0.25^{-1}, \\ k_{11} &= 0, k_{12} = 0, k_{13} = 0, k_{14} = 0, k_{15} = 0.25, \\ k_{21} &= 0, k_{22} = 0, k_{23} = 0, k_{24} = 0.25, k_{25} = 0, \\ k_0^* &= 0.5, \\ k_1^* &= 0.1, k_2^* = 0.15, k_3^* = 0.25, k_4^* = 0, k_5^* = 0, \end{aligned}$$

lässt sich der Schätzer darstellen als

$$\hat{\alpha}(t_3^{**}) = \hat{\alpha}(1) = f(M \cdot \bar{Y}_\bullet, \bar{Z}_\bullet(t_j^{**}), \hat{\alpha}(0.25), \hat{\alpha}(0.5)).$$

Dabei ist die Funktion  $f: \mathfrak{R}^9 \rightarrow \mathfrak{R}$  gegeben durch

$$f(u_0, \dots, u_5, v, w_1, w_2) = \left( \exp(v) - \sum_{i=1}^2 \left\{ k_i (w_i - w_{i-1}) \cdot \sum_{j=1}^5 k_{ij} \frac{\exp(u_j) - \exp(u_{j-1})}{u_j - u_{j-1}} \right\} \right) \cdot k_0^* \cdot \left( \sum_{j=1}^5 k_j^* \frac{\exp(u_j) - \exp(u_{j-1})}{u_j - u_{j-1}} \right)^{-1} + w_2,$$

wobei zur Vereinfachung der Notation vereinbart wird, dass  $w_0 = 0$  gilt.

Der folgende Satz diskutiert die asymptotischen Eigenschaften des Schätzers  $\hat{\alpha}(t_j^{**})$ .

**Satz 4.9 (Asymptotische Verteilung des Schätzers für die Input-Funktion)**

Es sei  $c_{\rho\alpha}(t_j) > 0$  und es gelten die Modellannahmen V<sub>2</sub>-V<sub>5</sub>. Dann besitzt der Schätzer  $\hat{\alpha}(t_j^{**})$  aus Definition 4.7 die folgenden asymptotischen Eigenschaften:

i)  $\hat{\alpha}(t_j^{**})$  konvergiert fast sicher gegen einen Grenzwert  $\tilde{\alpha}(t_j^{**})$ , d.h.

$$\lim_{N^{**} \rightarrow \infty} \hat{\alpha}(t_j^{**}) = \tilde{\alpha}(t_j^{**}) \quad f.s.,$$

ii)  $\hat{\alpha}(t_j^{**})$  ist asymptotisch normalverteilt, d.h.

$$D\left( \sqrt{N^{**}} \left( \hat{\alpha}(t_j^{**}) - \tilde{\alpha}(t_j^{**}) \right) \right) \xrightarrow{N^{**} \rightarrow \infty} N(0, \text{Var}_A \{ \hat{\alpha}(t_j^{**}) \}).$$

Der Grenzwert  $\tilde{\alpha}(t_j^{**})$  und eine Formel für die asymptotische Varianz  $\text{Var}_A \{ \hat{\alpha}(t_j^{**}) \}$  sind im Beweis dieses Satzes angegeben.

Beweis:

i) Dieser Teil des Satzes kann analog zu Teil i) von Satz 4.3 durch vollständige Induktion nach  $i$  unter Anwendung des Satzes A.1 im Anhang A bewiesen werden.

ii) Mit Hilfe der multivariaten Version des zentralen Grenzwertsatzes (siehe z.B. Serfling, 1980, S. 28), wegen der stochastischen Unabhängigkeit der Mittelwertsvektoren

$$\begin{aligned} \bar{Y}_{m,n} &= (\bar{Y}_\bullet(t_0), \dots, \bar{Y}_\bullet(t_m))', \\ \bar{Z}_{m^{**}, n^{**}} &= (\bar{Z}_\bullet(t_1), \dots, \bar{Z}_\bullet(t_{m^{**}}))', \end{aligned}$$

und der Annahme  $V_5$  folgt

$$D\left(\sqrt{N^{**}}\left(\begin{pmatrix} \bar{Y}_{m,n} \\ \bar{Z}_{m^{**},n^{**}} \end{pmatrix} - E\left\{\begin{pmatrix} \bar{Y}_{m,n} \\ \bar{Z}_{m^{**},n^{**}} \end{pmatrix}\right\}\right)\right) \xrightarrow{N^{**} \rightarrow \infty} N\left(\begin{pmatrix} 0 \\ 0 \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} \lambda^{-1}\Sigma & 0 \\ 0 & \lambda^{**-1}\Sigma^{**} \end{pmatrix}\right)$$

mit

$$E\{\bar{Y}_{m,n}, \bar{Z}_{m^{**},n^{**}}\} = (\ln \mu(t_0), \dots, \ln \mu(t_m), \text{lnc}_{po}(t_1), \dots, \text{lnc}_{po}(t_{m^{**}}))'.$$

Um den Schätzer  $\hat{a}(t_j)$ ,  $j \in \{1, \dots, m^{**}\}$ , berechnen zu können, müssen auch die Schätzer  $\hat{a}(t_i)$ ,  $i = 1, \dots, j-1$ , bestimmt werden. Für die Berechnung der Schätzer  $\hat{a}(t_i)$ ,  $i = 1, \dots, j$ , sind gegebenenfalls Schätzwerte für  $\ln \mu(t)$  an den Stellen  $t = t_i^{**} - t_k^{**}$ ,  $i = 1, \dots, j$ ,  $k = 0, \dots, i-1$ , durch lineare Interpolation aus  $\bar{Y}_{m,n}$  zu ermitteln. Für  $\hat{a}(t_i)$ ,  $i = 1, \dots, j$ , bezeichnen wir die Matrix, mit der die interpolierten Werte für  $\ln \mu(t)$  aus  $\bar{Y}_{m,n}$  ermittelt werden, als  $M_i \in \mathfrak{R}^{(L_i+1) \times (m+1)}$ .

Wie im Beispiel 4.8 kann mit geeigneten (von  $t_i$ ,  $i = 0, \dots, m$ , und  $t_i^{**}$ ,  $i = 1, \dots, m^{**}$ , abhängigen) Konstanten  $k_i, k_{il}$ ,  $i = 1, \dots, j-1$ ,  $l = 1, \dots, L_j$ , und  $k_l^*$ ,  $l = 1, \dots, L_j$ , der Schätzer  $\hat{a}(t_j)$  als Funktion der Mittelwerte  $\bar{Y}_{m,n}, \bar{Z}_{m^{**},n^{**}}$  dargestellt werden. Dazu definieren wir die Funktionen  $\bar{f}_j: \mathfrak{R}^{m+m^{**}+1} \rightarrow \mathfrak{R}$  und  $f_j: \mathfrak{R}^{L_j+j+1} \rightarrow \mathfrak{R}$  wie folgt:

$$\bar{f}_1(u, v) = f_1(M_1 u, v_1), \quad u = (u_0, \dots, u_m)', \quad v = (v_1, \dots, v_{m^{**}})',$$

$$\bar{f}_j(u, v) = f_j(M_j u, v_j, \bar{f}_1(u, v), \dots, \bar{f}_{j-1}(u, v)),$$

und

$$f_0 = 0,$$

$$f_1(\bar{u}_0, \dots, \bar{u}_{L_1}, \bar{v}) = \exp(\bar{v}) \cdot \left( \sum_{l=1}^{L_1} k_l^* \phi(\bar{u}_l, \bar{u}_{l-1}) \right)^{-1} \quad \text{mit} \quad \phi(\bar{u}_l, \bar{u}_{l-1}) = \frac{\exp(\bar{u}_l) - \exp(\bar{u}_{l-1})}{\bar{u}_l - \bar{u}_{l-1}},$$

$$f_j(\bar{u}_0, \dots, \bar{u}_{L_j}, \bar{v}, w_1, \dots, w_{j-1})$$

$$= \left( \exp(\bar{v}) - \sum_{i=1}^{j-1} \left\{ k_i (w_i - w_{i-1}) \cdot \sum_{l=1}^{L_j} k_{il} \phi(\bar{u}_l, \bar{u}_{l-1}) \right\} \right) \cdot \left( \sum_{l=1}^{L_j} k_l^* \phi(\bar{u}_l, \bar{u}_{l-1}) \right)^{-1} + w_{j-1}, \quad j = 2, \dots, m^{**}.$$

Bei der Definition der Funktionen  $f_j$  ist zu beachten, dass die Konstanten  $k_i, k_{il}$  und  $k_l^*$  von  $j$  abhängen können, also z.B. für  $f_j$  und  $f_{j-1}$  evt. unterschiedlich sind. Im

Sinne einer übersichtlichen Notation soll aber darauf verzichtet werden, dies durch die Einführung eines weiteren Index kenntlich zu machen.

Es gilt:

$$\begin{aligned}\bar{f}_1(\bar{Y}_{m,n}, \bar{Z}_{m^{**}, n^{**}}) &= f_1(M_1 \cdot \bar{Y}_{m,n}, \bar{Z}_\bullet(t_1^{**})) = \hat{\alpha}(t_1^{**}) \\ \bar{f}_j(\bar{Y}_{m,n}, \bar{Z}_{m^{**}, n^{**}}) &= f_j(M_j \cdot \bar{Y}_{m,n}, \bar{Z}_\bullet(t_j^{**}), \bar{f}_1(\bar{Y}_{m,n}, \bar{Z}_{m^{**}, n^{**}}), \dots, \bar{f}_{j-1}(\bar{Y}_{m,n}, \bar{Z}_{m^{**}, n^{**}})) \\ &= f_j(M_j \cdot \bar{Y}_{m,n}, \bar{Z}_\bullet(t_j^{**}), \hat{\alpha}(t_1^{**}), \dots, \hat{\alpha}(t_{j-1}^{**})), \\ &= \hat{\alpha}(t_j^{**}), \quad j = 2, \dots, m^{**}.\end{aligned}$$

Der Grenzwert  $\tilde{\alpha}(t_j^{**})$  des Schätzers  $\hat{\alpha}(t_j^{**})$  ist gegeben durch

$$\tilde{\alpha}(t_j^{**}) = \bar{f}_j(E\{\bar{Y}_{m,n}, \bar{Z}_{m^{**}, n^{**}}\}), \quad j = 1, \dots, m^{**}.$$

Die Anwendung des Fehlerfortpflanzungsgesetzes (Anhang A, Satz A.2) mit  $\bar{f}_j$  ergibt:

$$D\left(\sqrt{N^{**}}(\hat{\alpha}(t_j^{**}) - \tilde{\alpha}(t_j^{**}))\right) \xrightarrow{N \rightarrow \infty} N(0, \text{Var}_A\{\hat{\alpha}(t_j^{**})\}).$$

mit

$$\begin{aligned}\text{Var}_A\{\hat{\alpha}(t_j^{**})\} &= D_{\bar{f}_j} \cdot \begin{pmatrix} \lambda^{-1} \Sigma_j & 0 \\ 0 & \lambda^{** -1} \Sigma_j^{**} \end{pmatrix} \cdot D_{\bar{f}_j}', \\ D_{\bar{f}_j} &= \left( \frac{\partial \bar{f}_j(u, v)}{\partial u_0}, \dots, \frac{\partial \bar{f}_j(u, v)}{\partial v_{m^{**}}} \right)_{(u, v) = E\{\bar{Y}_{m,n}, \bar{Z}_{m^{**}, n^{**}}\}}.\end{aligned}$$

Die Ableitungen von  $\bar{f}_j$  können mit der Kettenregel berechnet werden. Auf eine explizite Angabe der Ableitungen soll hier verzichtet werden. Analog zu Satz 4.3 kann gezeigt werden, dass die Ableitungen an der Stelle  $E\{\bar{Y}_{m,n}, \bar{Z}_{m^{**}, n^{**}}\}$  existieren und stetig sind. Dass die Ableitungen an dieser Stelle nicht verschwinden, sieht man am einfachsten an der partiellen Ableitung nach  $v_j$ :

$$\left. \frac{\partial \bar{f}_j(u, v)}{\partial v_j} \right|_{(u, v) = E\{\bar{Y}_{m,n}, \bar{Z}_{m^{**}, n^{**}}\}} = \exp(\text{In} c_{p_0}(t_j)) \left( \sum_{l=1}^{L_j} k_l^* \phi(\bar{u}_l, \bar{u}_{l-1}) \right)^{-1}$$

mit

$$(\bar{u}_0, \dots, \bar{u}_{L_j}) = M_j \cdot E\{\bar{Y}_{m,n}\} = M_j \cdot (\ln \mu(t_0), \dots, \ln \mu(t_m)).$$

Wegen der strengen Monotonie von  $\mu(t)$  und der verwendeten Interpolationsformel, die linear in den Logarithmen von  $\mu(t)$  und somit monotonieerhaltend ist, gilt  $\bar{u}_l < \bar{u}_{l-1}$ ,  $l = 1, \dots, L_j$  und somit  $\phi(\bar{u}_l, \bar{u}_{l-1}) > 0$ . Aus Definition 4.7 ist ersichtlich, dass der Term

$$\left( \sum_{l=1}^{L_j} k_l^* \phi(\bar{u}_l, \bar{u}_{l-1}) \right)^{-1}$$

ein Teilstück der Fläche unter der Kurve von  $\mu(t)$ , approximiert aus den Funktionswerten an den Messzeitpunkten, beschreibt und somit wegen  $\mu(t) > 0$  echt positiv ist. Da zudem nach Voraussetzung  $c_{\rho\sigma}(t_j) > 0$  gilt, ist die beschriebene partielle Ableitung nach  $v_j$  ebenfalls größer null. ☺

Im Folgenden werden Schätzer für die asymptotische Varianz von  $\hat{a}(t_j)$  angegeben, die ohne die explizite Angabe der Ableitungen auskommen.

#### **Satz 4.10 (Varianzschätzung für die Input-Funktion mit numerischer Approximation des Gradienten)**

Gegeben sei die Situation von Satz 4.9 mit der dort definierten Funktion  $\bar{f}_j$ ,  $\Delta_n$ ,  $n \in N$ , sei eine Folge reeller Zahlen mit  $\Delta_n \neq 0 \forall n \in N$  und  $\lim_{n \rightarrow \infty} \Delta_n = 0$ .

Ferner sei

$$\hat{D}_{n,f_j} = \left( \frac{\partial \hat{f}_j}{\partial u_0}, \dots, \frac{\partial \hat{f}_j}{\partial v_{m^{**}}} \right)$$

mit

$$\frac{\partial \hat{f}_j}{\partial u_i} = \frac{\bar{f}_j(\bar{Y}_{m,n} + \Delta_n \cdot e_{m+1}^{i+1}, \bar{Z}_{m^{**},n^{**}}) - \bar{f}_j(\bar{Y}_{m,n} - \Delta_n \cdot e_{m+1}^{i+1}, \bar{Z}_{m^{**},n^{**}})}{2\Delta_n}, \quad i = 0, \dots, m,$$

$$\frac{\partial \hat{f}_j}{\partial v_i} = \frac{\bar{f}_j(\bar{Y}_{m,n}, \bar{Z}_{m^{**},n^{**}} + \Delta_n \cdot e_{m^{**}}^i) - \bar{f}_j(\bar{Y}_{m,n}, \bar{Z}_{m^{**},n^{**}} - \Delta_n \cdot e_{m^{**}}^i)}{2\Delta_n}, \quad i = 1, \dots, m^{**},$$



---

und  $\hat{\Sigma} = (\hat{\sigma}_{ij}^2)_{i,j=0,\dots,m}$ ,  $\hat{\Sigma}^{**} = (\hat{\sigma}_{ij}^{2**})_{i,j=1,\dots,m^{**}}$ .

Dann ist

$$V \hat{a}_{r_A} \{ \hat{a}(t_j^{**}) \} = \hat{D}_{n, \bar{f}_j} \cdot \begin{pmatrix} \lambda^{-1} \hat{\Sigma} & 0 \\ 0 & \lambda^{** -1} \hat{\Sigma}^{**} \end{pmatrix} \cdot \hat{D}_{n, \bar{f}_j}'$$

ein streng konsistenter Schätzer für die asymptotische Varianz  $Var_A \{ \hat{a}(t_j^{**}) \}$ , d.h. es gilt:

$$\lim_{N^{**} \rightarrow \infty} \hat{V}ar_A \{ \hat{a}(t_j^{**}) \} = Var_A \{ \hat{a}(t_j^{**}) \} \quad f.s..$$

Beweis:

Durch Anwendung von Lemma 3.4. ■

**Satz 4.11 (Konsistenz der Jackknife-Varianzschätzung vom Typ I für die Input-Funktion)**

In der Situation von Satz 4.9 sei  $V^I \{ \hat{a}(t_j^{**}) \}$  der entsprechend Definition 3.8 konstruierte Jackknife-Varianzschätzer vom Typ I für  $\hat{a}(t_j^{**})$ , dann gilt:

i)  $V^I \{ \hat{a}(t_j^{**}) \}$  ist streng konsistent für die asymptotische Varianz  $Var_A \{ \hat{a}(t_j^{**}) \}$  gemäß Satz 4.9 von  $\hat{a}(t_j^{**})$ , d.h.

$$\lim_{N^{**} \rightarrow \infty} N^{**} \cdot V^I \{ \hat{a}(t_j^{**}) \} = Var_A \{ \hat{a}(t_j^{**}) \} \quad f.s.,$$

$$ii) D \left( \left( \hat{a}(t_j^{**}) - \tilde{a}(t_j^{**}) \right) / \sqrt{V^I \{ \hat{a}(t_j^{**}) \}} \right) \xrightarrow{N^{**} \rightarrow \infty} N(0, 1).$$

Beweis:

i) Die Behauptung kann durch Anwendung des Satzes 3.10 bewiesen werden.

ii) Folgt aus i) durch Anwendung des Lemmas von Slutsky (siehe Serfling, 1980, S. 19). ■

---

**Satz 4.12 (Konsistenz der Jackknife-Varianzschätzung vom Typ II für die Input-Funktion)**

In der Situation von Satz 4.9 sei  $V''\{\hat{a}(t_j^{**})\}$  der entsprechend Definition 3.12 konstruierte Jackknife-Varianzschätzer vom Typ II für  $\hat{a}(t_j^{**})$ , dann gilt:

i)  $V''\{\hat{a}(t_j^{**})\}$  ist streng konsistent für die asymptotische Varianz  $Var_A\{\hat{a}(t_j^{**})\}$  (siehe Satz 4.9) von  $\hat{a}(t_j^{**})$ , d.h.

$$\lim_{N^{**} \rightarrow \infty} N^{**} \cdot V''\{\hat{a}(t_j^{**})\} = Var_A\{\hat{a}(t_j^{**})\} \quad f.s.,$$

$$ii) D\left(\left(\hat{a}(t_j^{**}) - \tilde{a}(t_j^{**})\right) / \sqrt{V''\{\hat{a}(t_j^{**})\}}\right) \xrightarrow{N^{**} \rightarrow \infty} N(0, 1).$$

Beweis:

i) Die Behauptung kann durch Anwendung des Satzes 3.13 bewiesen werden.

ii) Folgt aus i) durch Anwendung des Lemmas von Slutsky (siehe Serfling, 1980, S. 19). ■

---

## 5 Eine Simulationsstudie

In diesem Kapitel wird das Verhalten des Schätzer  $\hat{c}_{po}(t)$  für die Response-Funktion (siehe Definition 4.1) und des Schätzers für die Input-Funktion  $\hat{\alpha}(t)$  (siehe Definition 4.7) in einigen praxisnahen Situationen untersucht. Da in der Praxis die Messzeitpunkte häufig nicht konstante zeitliche Abstände haben, werden nur die Schätzer betrachtet, die nicht an diese Voraussetzung gebunden sind.

Abweichungen der Schätzer  $\hat{c}_{po}(t)$  und  $\hat{\alpha}(t)$  von ihren Zielgrößen  $c_{po}(t)$  und  $\alpha(t)$  können im Rahmen des in dieser Arbeit betrachteten Modells zwei Ursachen haben. Da es nur endlich viele Messzeitpunkte gibt, wird es in der Regel Differenzen zwischen den numerischen Approximationen  $\tilde{c}_{po}(t)$  und  $\tilde{\alpha}(t)$  (siehe Satz 4.3 und Satz 4.9) der Funktionen und den Funktionen  $c_{po}(t)$  und  $\alpha(t)$  selbst geben. Ferner werden aufgrund des endlichen Stichprobenumfangs auch die Schätzer  $\hat{c}_{po}(t)$  und  $\hat{\alpha}(t)$  von ihren Grenzwerten  $\tilde{c}_{po}(t)$  und  $\tilde{\alpha}(t)$  abweichen. Beide Fehlerquellen werden im Folgenden getrennt untersucht.

Zunächst wird für einige pharmakokinetische Standardmodelle untersucht, wie gut die zu schätzende Response- und Input-Funktion approximiert werden können, wenn keine Messfehler vorhanden sind, d.h. wenn  $Var\{\varepsilon_{ij}\} = Var\{\varepsilon_{ij}^*\} = 0$  bzw.  $Var\{\varepsilon_{ij}\} = Var\{\varepsilon_{ij}^{**}\} = 0$  gilt. Diese Untersuchungen werden im Folgenden als „pharmakokinetische Simulationen“ bezeichnet. Sie erlauben eine Aussage darüber, wie gut die Grenzwerte  $\tilde{c}_{po}(t)$  und  $\tilde{\alpha}(t)$  der Schätzer  $\hat{c}_{po}(t)$  und  $\hat{\alpha}(t)$  die Response- und Input-Funktion  $c_{po}(t)$  bzw.  $\alpha(t)$  approximieren. Anschließend werden in „statistischen Simulationen“ die Eigenschaften von  $\hat{c}_{po}(t)$  und  $\hat{\alpha}(t)$  als Schätzer für  $\tilde{c}_{po}(t)$  und  $\tilde{\alpha}(t)$  untersucht.

---

## 5.1 Pharmakokinetische Simulationen

### 5.1.1 Design

Für die pharmakokinetischen Simulationen wird angenommen, dass der Konzentrationsverlauf nach intravenöser Applikation des Wirkstoffes (Impuls-Response) durch ein offenes Ein- oder Zwei-Kompartiment-Modell beschrieben werden kann (siehe Abbildung 5.1).

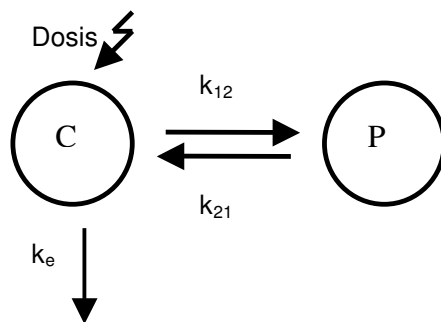


Abbildung 5.1 Zwei-Kompartiment-Modell mit zentralem (C) und peripherem Kompartiment (P), siehe Erläuterungen im Text

Im offenen Zwei-Kompartiment-Modell wird der Wirkstoff als Bolus in das zentrale Kompartiment gegeben, von wo aus er mit der Rate  $k_{12}$  in das periphere Kompartiment verteilt und mit der Rate  $k_e$  eliminiert wird. Der in das periphere Kompartiment gelangte Wirkstoff wird mit der Rate  $k_{21}$  ins zentrale Kompartiment zurücktransportiert. Alle Raten ( $k_e, k_{21}, k_{12}$ ) sind von erster Ordnung. Dies bedeutet z.B., dass die pro Zeiteinheit aus dem zentralen Kompartiment eliminierte Wirkstoffmenge proportional zur Wirkstoffmenge in diesem Kompartiment ist.

Unter diesen Bedingungen lassen sich die Konzentrationsverläufe im zentralen und peripheren Kompartiment  $c_C(t)$  bzw.  $c_P(t)$  mit folgendem Differentialgleichungssystem beschreiben:

---


$$\frac{d c_C(t)}{d t} = -k_e \cdot c_C(t) - k_{12} \cdot c_C(t) + k_{21} \cdot c_P(t),$$

$$\frac{d c_P(t)}{d t} = k_{12} \cdot c_C(t) - k_{21} \cdot c_P(t).$$

Bezeichnen  $D$  und  $V$  die Wirkstoffdosis und das Verteilungsvolumen, ergibt sich mit der Anfangsbedingung  $c_C(0) = D/V$  für den Konzentrationsverlauf im zentralen Kompartiment (siehe z.B. Meier, Rettig, Hess, 1981):

$$\mu(t) = \frac{D}{V(\gamma - \beta)} \cdot \left( (k_{21} - \beta) \cdot \exp(-\beta \cdot t) - (\gamma - k_{21}) \cdot \exp(-\gamma \cdot t) \right),$$

$$\gamma = 0.5 \cdot \left[ (k_e + k_{12} + k_{21}) + \sqrt{(k_e + k_{12} + k_{21})^2 - 4k_{21}k_e} \right],$$

$$\beta = 0.5 \cdot \left[ (k_e + k_{12} + k_{21}) - \sqrt{(k_e + k_{12} + k_{21})^2 - 4k_{21}k_e} \right].$$

Das Ein-Kompartiment-Modell ergibt sich aus dem Zwei-Kompartiment-Modell, indem die Transferraten für das periphere Kompartiment gleich null gesetzt werden:  $k_{12} = k_{21} = 0$ . Es findet dann kein Wirkstofftransport ins periphere Kompartiment statt.

Für die kumulative Freisetzung des Wirkstoffes aus der Formulierung wird in den pharmakokinetischen Simulationen eine Weibull-Funktion unterstellt:

$$\alpha(t) = \begin{cases} 1 - \exp(-(\gamma \cdot t)^\partial), & t \geq 0, \\ 0 & , t < 0. \end{cases}$$

In diesem Modell beschreibt  $\gamma$  die Geschwindigkeit und  $\partial$  die Form der Freisetzungskurve. Es lassen sich sowohl lineare ( $\partial = 1$ ), sigmoidale ( $\partial > 1$ ) als auch konkave Freisetzungskurven ( $\partial < 1$ ) darstellen (siehe Abbildung 5.2). Beim linearen Fall ist zu beachten, dass die Funktion nicht linear in der Zeit ist. Da diesem Modell aber eine Freisetzungsrates erster Ordnung zu Grunde liegt und es dementsprechend mit einer linearen Differentialgleichung beschrieben werden kann, hat es sich in der Pharmakokinetik eingebürgert, dieses Modell als ‚linear‘ zu bezeichnen.

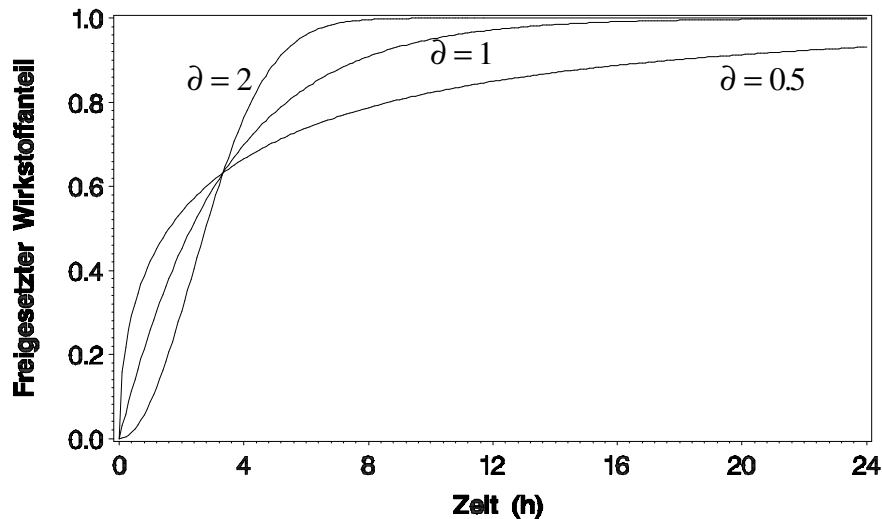


Abbildung 5.2 Weibull-Freisetzungskurven für  $\gamma=0.3$  und verschiedene Werte von  $\delta$

Die Response-Funktion  $c_{po}(t) = \mu(t) * \alpha'(t)$ , die die Konzentrationen nach oraler Gabe des Wirkstoffes beschreibt, wird mittels numerischer Integration aus  $\mu(t)$  und  $\alpha(t)$  bestimmt. Für die Integration wird das SAS (Version 8) IML Modul QUAD mit einer relativen Genauigkeit von  $10^{-7}$  verwendet (SAS Institute Inc., 1999a).

Die in den pharmakokinetischen Simulationen berücksichtigten Parameterkonstellationen können der folgenden Tabelle entnommen werden.

Tabelle 5.1: Modellparameter für pharmakokinetische Simulationen (siehe Erläuterungen im Text)

Modellparameter	In Simulation berücksichtigte Werte
Messzeitpunkte	- $m = 10, (t = 0, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24)$ - $m^* = 10, (t^* = 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24)$
Parameter für $\mu(t)$	- $k_e = 0.15, k_{12} = k_{21} = 0$ (Ein-Kompartiment-Modell) - $k_e = 0.15, k_{12} = k_{21} = 0.1$ (Zwei-Kompartiment-Modell)
Parameter für Freisetzungsfunktion $\alpha(t)$	- $\gamma = 0.3, \delta = 0.5$ (konkave Freisetzungskurve) - $\gamma = 0.3, \delta = 1$ (lineare Freisetzungskurve) - $\gamma = 0.3, \delta = 2$ (sigmoidale Freisetzungskurve)

Die Verteilung der Messzeitpunkte entspricht einem typischen Design einer pharmakokinetischen Studie oder Freisetzungsuntersuchung. Nach Dosierung bzw. zu Beginn der Freisetzung werden zunächst häufiger Proben gezogen, weil dann die größten Veränderungen der Konzentrationen bzw. freigesetzten Wirkstoffmengen zu

---

erwarten sind. Dann werden die zeitlichen Abstände zwischen den Messungen sukzessive vergrößert.

Für die pharmakokinetischen Simulationen werden die drei in Tabelle 5.1 beschriebenen Freisetzungsmodele jeweils mit dem Ein- und Zwei-Kompartiment-Modell kombiniert, so dass insgesamt sechs verschiedene pharmakokinetische Modelle betrachtet werden.

Bei der Schätzung der Response-Funktion (Konvolution) wird aus  $\mu(t)$  und  $\alpha(t)$  die Response-Funktion  $c_{po}(t)$  bestimmt und mit den Werten von  $\tilde{c}_{po}(t)$  verglichen.  $\tilde{c}_{po}(t)$  ist die numerische Approximationen von  $c_{po}(t)$ , die aus den Werten von  $\mu(t)$  und  $\alpha(t)$  an den Messzeitpunkten gewonnen wird (siehe Satz 4.3). Bei der Schätzung der Input-Funktion (Dekonvolution) wird  $\alpha(t)$  mit den Werten von  $\tilde{\alpha}(t)$  verglichen.  $\tilde{\alpha}(t)$  ist die numerische Approximationen von  $\alpha(t)$ , die aus den Werten von  $\mu(t)$  und  $c_{po}(t)$  an den Messzeitpunkten gewonnen wird (siehe Satz 4.9).

### 5.1.2 Ergebnisse

#### *Schätzung der Response-Funktion*

Die Ergebnisse der pharmakokinetischen Simulationen zur Schätzung der Response-Funktion sind für jeden Messzeitpunkt in den Tabellen C.1 und C.2 im Anhang C gelistet.

Deskriptive Statistiken für den Betrag der relativen Differenz zwischen der numerischen Approximation der Response-Funktion  $\tilde{c}_{po}(t)$  und der Response-Funktion  $c_{po}(t)$  sowie Häufigkeitsauszählungen für das Vorzeichen der Differenz finden sich in den Tabellen 5.2 und 5.3.

**Tabelle 5.2: Deskriptive Statistiken für den Betrag der relativen Differenz zwischen der numerischen Approximation der Response-Funktion  $\tilde{c}_{po}(t)$  und der Response-Funktion  $c_{po}(t)$  angegeben in Prozent von  $c_{po}(t)$**

$\mu(t)$	$\alpha(t)^b$	$ \Delta ^a$					
		N	Mean	Std	Min	Median	Max
1+2 Komp.-Modell		60	1.32	0.92	0	1.25	3.5
1 Komp.-Modell		30	1.05	0.83	0	0.95	3.5
2 Komp.-Modell		30	1.58	0.94	0.1	1.5	3.3
1 Komp.-Modell	konkav	10	1.37	0.75	0.9	1.15	3.4
	linear	10	0.94	1.11	0.1	0.45	3.5
	sigmoidal	10	0.85	0.49	0	1.05	1.3
2 Komp.-Modell	konkav	10	1.93	0.59	1.3	1.8	3.2
	linear	10	1.33	1.2	0.2	0.85	3.3
	sigmoidal	10	1.48	0.92	0.1	1.7	2.9

a.  $\Delta = 100 \cdot (\tilde{c}_{po}(t) - c_{po}(t)) / c_{po}(t)$

b. Ist kein Freisetzungsmodell angegeben, werden alle drei Modelle (konkav, linear, sigmoidal) berücksichtigt

**Tabelle 5.3: Häufigkeiten für das Vorzeichen der Differenz zwischen der numerischen Approximation der Response-Funktion  $\tilde{c}_{po}(t)$  und der Response-Funktion  $c_{po}(t)$**

$\mu(t)$	$\alpha(t)^b$	N(%) für $\Delta^a$		
		< 0	= 0	> 0
1+2 Komp.-Modell		8 (13)	1 (2)	51 (85)
1 Komp.-Modell		4 (13)	1 (3)	25 (84)
2 Komp.-Modell		4 (13)	0 (0)	26 (87)
1 Komp.-Modell	konkav	0 (0)	0 (0)	10 (100)
	linear	0 (0)	0 (0)	10 (100)
	sigmoidal	4 (40)	1 (10)	5 (50)
2 Komp.-Modell	konkav	0 (0)	0 (0)	10 (100)
	linear	0 (0)	0 (0)	10 (100)
	sigmoidal	4 (40)	0 (0)	6 (60)

a.  $\Delta = 100 \cdot (\tilde{c}_{po}(t) - c_{po}(t)) / c_{po}(t)$

b. Ist kein Freisetzungsmodell angegeben, werden alle drei Modelle (konkav, linear, sigmoidal) berücksichtigt

Bei den insgesamt 60 Messzeitpunkten der sechs untersuchten pharmakokinetischen Modelle beträgt die Abweichung zwischen der numerischen Approximation der Response-Funktion  $\tilde{c}_{po}(t)$  und der Response-Funktion  $c_{po}(t)$  im Mittel 1.32% mit einem Maximalwert von 3.5%. An 51 von 60 Zeitpunkten (85%) wird die Response-



Funktion überschätzt. Beim Zwei-Kompartiment-Modell ist die mittlere Abweichung mit 1.58% etwas größer als beim Ein-Kompartiment-Modell, bei dem sie im Mittel 1.05% beträgt. Da das Zwei-Kompartiment-Modell im Vergleich zum Ein-Kompartiment-Modell zwei zusätzliche Parameter besitzt und somit die Response-Funktion komplexer ist, ist die etwas schlechtere Approximation nicht überraschend. Die Tendenz, die Response-Funktion zu überschätzen, ist vor allem beim konkaven und linearen Freisetzungsmodell ausgeprägt, während sich bei sigmoidaler Freisetzung die positiven und negativen Abweichungen in etwa die Waage halten.

Die folgende Abbildung zeigt die Response-Funktion und die Approximation der Response-Funktion an den Meßzeitpunkten für das Zwei-Kompartiment-Modell mit linearer Freisetzung. Die mittlere Abweichung in diesem Modell beträgt 1.33% (siehe Tabelle 5.2 und Tabelle C.2, Anhang C). Dies entspricht in etwa dem Wert, der im Mittel über alle Modelle und Zeitpunkte beobachtet wurde.

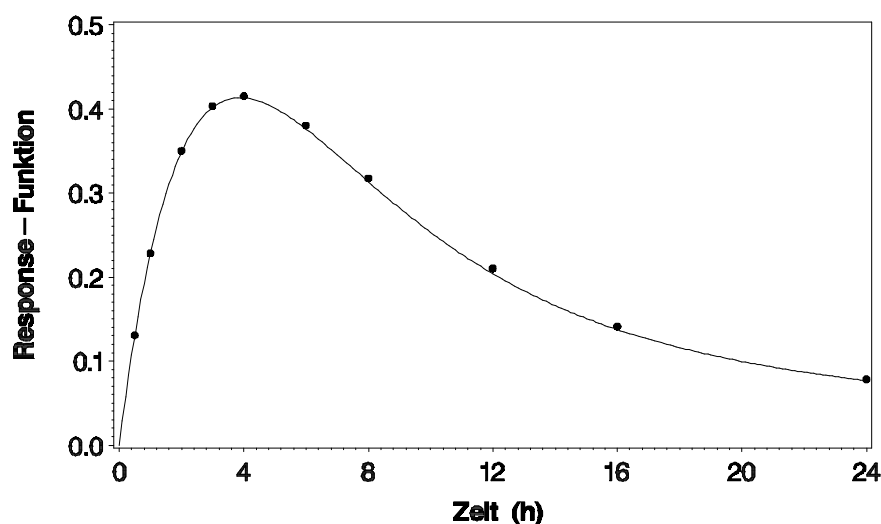


Abbildung 5.3 Response-Funktion  $c_{po}(t)$  und Approximation der Response-Funktion  $\tilde{c}_{po}(t)$  an den Messzeitpunkten für das Zwei-Kompartiment-Modell mit linearer Freisetzung

### Schätzung der Input-Funktion

Die Ergebnisse der pharmakokinetischen Simulationen zur Schätzung der Input-Funktion sind für jeden Messzeitpunkt in den Tabellen C.3 und C.4 im Anhang C gelistet.

Deskriptive Statistiken für den Betrag der relativen Differenz zwischen der numerischen Approximation der Input-Funktion  $\tilde{\alpha}(t)$  und der Input-Funktion  $\alpha(t)$

sowie Häufigkeitsauszählungen für das Vorzeichen der Differenz finden sich in den Tabellen 5.4 und 5.5.

**Tabelle 5.4: Deskriptive Statistiken für den Betrag der relativen Differenz zwischen der numerischen Approximation der Input-Funktion  $\tilde{\alpha}(t)$  und der Input-Funktion  $\alpha(t)$  angegeben in Prozent von  $\alpha(t)$**

$\mu(t)$	$\alpha(t)^b$	$ \Delta ^a$					
		N	Mean	Std	Min	Median	Max
1+2 Komp.-Modell		60	1.02	0.59	0	1	2.4
1 Komp.-Modell		30	0.77	0.4	0.1	0.8	1.5
2 Komp.-Modell		30	1.27	0.65	0	1.5	2.4
1 Komp.-Modell	konkav	10	1.14	0.18	1	1.1	1.5
	linear	10	0.51	0.38	0.1	0.4	1.1
	sigmoidal	10	0.65	0.31	0.1	0.7	1.2
2 Komp.-Modell	konkav	10	1.8	0.28	1.5	1.8	2.4
	linear	10	0.89	0.64	0.2	0.7	1.8
	sigmoidal	10	1.13	0.62	0	1.25	2

a.  $\Delta = 100 \cdot (\tilde{\alpha}(t) - \alpha(t)) / \alpha(t)$

b. Ist kein Freisetzungsmodell angegeben, werden alle drei Modelle (konkav, linear, sigmoidal) berücksichtigt

**Tabelle 5.5: Häufigkeiten für das Vorzeichen der Differenz zwischen der numerischen Approximation der Response-Funktion  $\tilde{\alpha}(t)$  und der Response-Funktion  $\alpha(t)$**

$\mu(t)$	$\alpha(t)^b$	N(%) für $\Delta^a$		
		< 0	= 0	> 0
1+2 Komp.-Modell		50 (83)	1 (2)	9 (15)
1 Komp.-Modell		25 (83)	0 (0)	5 (17)
2 Komp.-Modell		25 (83)	1 (3)	4 (13)
1 Komp.-Modell	konkav	10 (100)	0 (0)	0 (0)
	linear	10 (100)	0 (0)	0 (0)
	sigmoidal	5 (50)	0 (0)	5 (50)
2 Komp.-Modell	konkav	10 (100)	0 (0)	0 (0)
	linear	10 (100)	0 (0)	0 (0)
	sigmoidal	5 (50)	1 (10)	4 (40)

a.  $\Delta = 100 \cdot (\tilde{\alpha}(t) - \alpha(t)) / \alpha(t)$

b. Ist kein Freisetzungsmodell angegeben, werden alle drei Modelle (konkav, linear, sigmoidal) berücksichtigt

Bei den insgesamt 60 Messzeitpunkten der sechs untersuchten pharmakokinetischen Modelle beträgt die Abweichung zwischen der numerischen Approximation der

Input-Funktion  $\tilde{\alpha}(t)$  und der Input-Funktion  $\alpha(t)$  im Mittel 1.02% mit einem Maximalwert von 2.4%. An 50 von 60 Zeitpunkten (83%) wird die Input-Funktion unterschätzt. Wie bei der Schätzung der Response-Funktion ist beim Zwei-Kompartiment-Modell die mittlere Abweichung mit 1.27% etwas größer als beim Ein-Kompartiment-Modell, bei dem sie im Mittel 0.77% beträgt. Die Tendenz, die Input-Funktion zu unterschätzen, ist vor allem beim konkaven und linearen Freisetzungsmodell ausgeprägt, während sich bei sigmoidaler Freisetzung die positiven und negativen Abweichungen in etwa die Waage halten.

Die folgende Abbildung zeigt die Input-Funktion und die Approximation der Input-Funktion an den Meßzeitpunkten für das Ein-Kompartiment-Modell mit konkaver Freisetzung ( $\delta = 0.5$ ). Die mittlere Abweichung in diesem Modell beträgt 1.14% (siehe Tabelle 5.4 und Tabelle C.2, Anhang C). Dies entspricht in etwa dem Wert der im Mittel über alle Modelle und Zeitpunkte beobachtet wurde (1.27%).

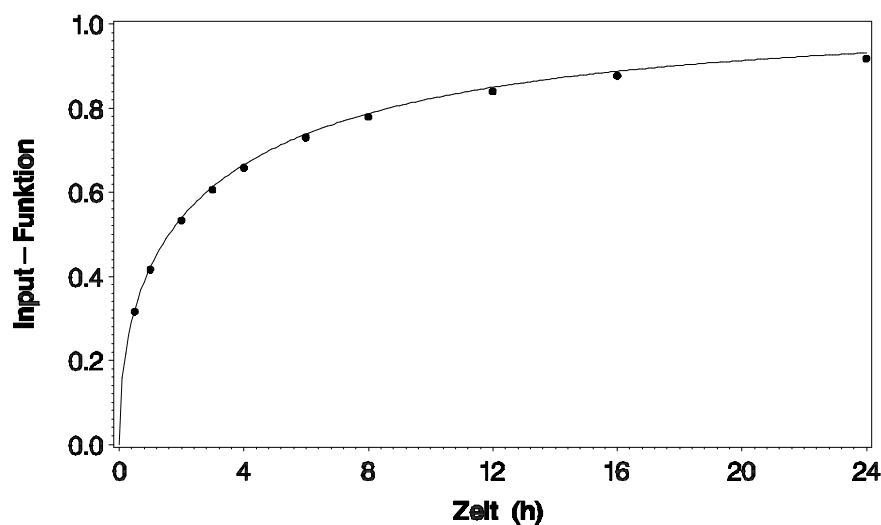


Abbildung 5.3 Input-Funktion  $\alpha(t)$  und Approximation der Input-Funktion  $\tilde{\alpha}(t)$  an den Meßzeitpunkten für das Ein-Kompartiment-Modell mit konkaver Freisetzung ( $\delta=0.5$ )

## 5.2 Statistische Simulationen

Bis jetzt sind ausschließlich die asymptotischen Eigenschaften der vorgestellten Schätzer für die Response- und Input-Funktion diskutiert worden. In diesem Abschnitt wird mittels Simulationen untersucht, wie sich die Schätzer bei Fallzahlen verhalten, wie sie typischerweise in der Praxis auftreten.

---

Der Schwerpunkt dieser Arbeit liegt auf der Schätzung der asymptotischen Varianz der jeweiligen Schätzer. Dementsprechend wird in dieser Simulationsstudie die Schätzung der asymptotischen Varianz in den Vordergrund gestellt. Als wichtigste Anwendung der Varianzschätzung werden ferner die mittels der geschätzten Varianz definierten Konfidenzintervalle untersucht.

### 5.2.1 Design

Für  $\hat{c}_{po}(t)$  und  $\hat{\alpha}(t)$  werden in dieser Simulation die Varianzschätzer basierend auf der Delta-Methode mit numerischer Approximation des Gradienten (Satz 4.4 bzw. Satz 4.10,  $\Delta = 0.001$ ) und die Jackknife-Schätzer vom Typ I und II (Satz 4.5 und Satz 4.6 bzw. Satz 4.11 und Satz 4.12) untersucht. Daneben werden auch Varianzschätzungen nach der Bootstrap-Methode berücksichtigt.

Wie bereits in Kapitel 3.1.2 erläutert, gehört das Bootstrap-Verfahren, wie das Jackknife-Verfahren, zur Klasse der Resampling-Methoden. Im Rahmen dieser Simulation wird eine Monte-Carlo Approximation eines Bootstrap-Varianzschätzers für  $\hat{c}_{po}(t)$  und  $\hat{\alpha}(t)$  betrachtet. Während beim Jackknife-Verfahren Pseudostichproben durch Auslassen einzelner Beobachtungen aus einer vorliegenden Stichprobe gebildet werden, werden bei der Monte-Carlo Approximation des Bootstrap-Varianzschätzers Pseudostichproben durch Ziehen mit Zurücklegen aus dem Originaldatensatz generiert. Aus den Pseudostichproben werden Wiederholungen der Schätzer  $\hat{c}_{po}(t)$  und  $\hat{\alpha}(t)$  berechnet und aus diesen ihre Varianz geschätzt. Eine Beschreibung des in dieser Simulation betrachteten Bootstrap-Varianzschätzers findet sich in Anhang D. Neben dem Bootstrap-Varianzschätzer wird in dieser Simulationsstudie auch ein Bootstrap-Konfidentintervall basierend auf Normalverteilungsquantilen und der geschätzten Standardabweichung betrachtet. Dies entspricht z.B. dem mit der Jackknife-Varianz berechnetem Konfidenzintervall; es wurde lediglich der Jackknife- durch den Bootstrap-Varianzschätzer ersetzt. Daneben gibt es zahlreiche weitere Ansätze zur Konstruktion von Bootstrap-Konfidenzintervallen mit zum Teil günstigeren theoretischen Eigenschaften. Die Betrachtung dieser Konfidenzintervalle würde aber den Rahmen, in dem das Bootstrap-Verfahren in dieser Simulation untersucht werden soll, überschreiten.

---

Wenn Funktionen von Mittelwerten betrachtet werden, hat das Bootstrap-Verfahren, wie bereits in Kapitel 3.1.2 erläutert, im Vergleich zum Jackknife-Verfahren, einige theoretische und numerische Nachteile. Dennoch wird es in dieser Simulation berücksichtigt, um einen Hinweis zu erhalten, ob es ein interessanter Kandidat für die Konstruktion von Varianzschätzern für  $\hat{c}_{po}(t)$  und  $\hat{\alpha}(t)$  ist und ob weitere Untersuchungen in dieser Richtung lohnenswert sind.

Alle Simulationen werden auf Siemens PCs in einem ADS Netzwerk mit dem Betriebssystem Windows 2000 (Version 5.0) oder auf einem SUN Rechner unter UNIX (Solaris 5.8) mittels SAS-IML (Version 8) durchgeführt.

Es werden Daten gemäß den in Kapitel 1.4 beschriebenen Modellen generiert. Für die Beurteilung der statistischen Eigenschaften der untersuchten Varianzschätzer sind weniger die pharmakokinetischen Parameter als die statistischen Parameter (Fallzahl, Größe und Struktur der Meßfehler) von Interesse. Daher werden bei den folgenden Simulationen die pharmakokinetischen Parameter konstant gehalten und nur die statistischen Parameter variiert.

Bei den Simulationen zur Schätzung der Response-Funktion mittels  $\hat{c}_{po}(t)$  werden die in Tabelle 5.6 zusammengestellten Werte berücksichtigt.

**Tabelle 5.6: Modellparameter für die statistischen Simulationen zur Schätzung der Response-Funktion (siehe Erläuterungen im Text)**

Modellparameter §	In Simulation berücksichtigte Werte
Messzeitpunkte (1)	- $m = 10, (t = 0, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24)$ $m^* = 10, (t^* = 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24)$
Pharmakokinetische Parameter (1)	- $\mu(t) = (D/V) \cdot \exp(-k_e \cdot t), D = V = 1, k_e = 0.15$ (Ein-Kompartiment-Modell) $\alpha(t) = 1 - \exp(-k_a \cdot t), k_a = 0.3$ (lineare Freisetzung)
Stichprobengröße (4)	- $n = 6, n^* = 6$ (sehr kleine Stichprobe) - $n = 12, n^* = 12$ (kleine Stichprobe) - $n = 18, n^* = 18$ (mittlere Stichprobe) - $n = 24, n^* = 24$ (große Stichprobe)
Größe der Fehler (1)	- $Var(\varepsilon_{ij}) = \sigma_{ij}^2 = 0.04, j = 0, \dots, m,$ $Var(\varepsilon_{ij}^*) = \sigma_{ij}^{2*} = 0.01, j = 1, \dots, m^* .$
Struktur der Fehler (3)	- $\sigma_{ij}^2 = 0, i, j = 0, \dots, m, i \neq j,$ (Fehler normalverteilt und $\sigma_{ij}^{2*} = 0, i, j = 1, \dots, m^*, i \neq j.$ stochastisch unabhängig) - $\sigma_{ij}^2 = 0.016, i, j = 0, \dots, m, i \neq j,$ (Fehler normalverteilt und $\sigma_{ij}^{2*} = 0.004, i, j = 1, \dots, m^*, i \neq j.$ korreliert) - $\sigma_{ij}^2 = 0, i, j = 0, \dots, m, i \neq j,$ (Fehler $\chi^2$ -verteilt und $\sigma_{ij}^{2*} = 0, i, j = 1, \dots, m^*, i \neq j.$ stochastisch unabhängig)

§) In Klammern ist die Anzahl der in der Simulationsstudie betrachteten Konstellationen für den jeweiligen Parameter dargestellt

In den Simulationen zur Schätzung der Input-Funktion mit  $\hat{\alpha}(t)$  werden als Modellparameter die in Tabelle 5.7 zusammengestellten Werte berücksichtigt.

**Tabelle 5.7: Modellparameter für die statistischen Simulationen zur Schätzung der Input-Funktion (siehe Erläuterungen im Text)**

Modellparameter §	In Simulation berücksichtigte Werte
Messzeitpunkte (1)	- $m = 10, (t = 0, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24)$ $m^{**} = 10, (t^{**} = 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24)$
Pharmakokinetische Parameter (1)	- $\mu(t) = (D/V) \cdot \exp(-k_e \cdot t), D = V = 1, k_e = 0.15$ (Ein-Kompartiment-Modell) $c_{po}(t) = \frac{D}{V} \frac{k_a}{k_e - k_a} \cdot (\exp(-k_a \cdot t) - \exp(-k_e \cdot t)),$ $D = V = 1, k_a = 0.3, k_e = 0.15.$ (Ein- Kompartiment-Modell mit Input 1. Ordnung)
Stichprobengröße (4)	- $n = 6, n^{**} = 6$ (sehr kleine Stichprobe) - $n = 12, n^{**} = 12$ (kleine Stichprobe) - $n = 18, n^{**} = 18$ (mittlere Stichprobe) - $n = 24, n^{**} = 24$ (große Stichprobe)
Größe der Fehler (1)	- $Var(\varepsilon_{ij}) = \sigma_{ij}^2 = 0.04, j = 0, \dots, m,$ $Var(\varepsilon_{ij}^{**}) = \sigma_{ij}^{2**} = 0.09, j = 1, \dots, m^{**}.$
Struktur der Fehler (3)	- $\sigma_{ij}^2 = 0, i, j = 0, \dots, m, i \neq j,$ (Fehler normalverteilt und $\sigma_{ij}^{2**} = 0, i, j = 1, \dots, m^{**}, i \neq j.$ stochastisch unabhängig) - $\sigma_{ij}^2 = 0.016, i, j = 1, \dots, m, i \neq j,$ (Fehler normalverteilt und $\sigma_{ij}^{2**} = 0.03, i, j = 1, \dots, m^{**}, i \neq j.$ korreliert) - $\sigma_{ij}^2 = 0, i, j = 0, \dots, m, i \neq j,$ (Fehler $\chi^2$ -verteilt und $\sigma_{ij}^{2**} = 0, i, j = 1, \dots, m^{**}, i \neq j.$ stochastisch unabhängig)

§) In Klammern ist die Anzahl der in der Simulationsstudie betrachteten Konstellationen für den jeweiligen Parameter dargestellt

Es werden jeweils die vier Stichprobengrößen mit den drei Fehlerstrukturen kombiniert, so dass in den Simulation für die Schätzung der Response- und Input-Funktion jeweils 12 verschiedene Szenarien mit je zehn Messzeitpunkten betrachtet werden.

Die Verteilung der Messzeitpunkte entspricht der in den pharmakokinetischen Simulationen.

Für die pharmakokinetischen Funktionen  $\mu(t)$  und  $\alpha(t)$ , die die Elimination und die Freisetzung des Wirkstoffes beschreiben, werden die Funktionen aus Beispiel 2.1 benutzt. Die Elimination wird mit einem Ein-Kompartiment-Modell beschrieben und

---

es wird eine lineare Freisetzung erster Ordnung unterstellt. Die Eliminations- bzw. Freisetzungsraten werden auf  $k_e = 0.15$  und  $k_a = 0.3$  festgelegt. Dies entspricht einer Eliminationshalbwertszeit von 4.6 h und bedeutet, dass nach 2.3 h 50% der in der Formulierung enthaltenen Wirkstoffmenge freigesetzt sind. Die Response-Funktion  $c_{po}(t)$  ergibt sich als  $c_{po}(t) = \mu(t) * \alpha'(t)$ .

Bei den Stichprobengrößen werden insgesamt vier verschiedene Szenarien betrachtet. In den Simulationen zur Schätzung der Response-Funktion wird zunächst der Fall  $n = n^* = 6$  betrachtet. Dies ist eine sehr kleine Fallzahl, wie sie z.B. in einer Pilotstudie zur Planung weiterer Untersuchungen verwendet werden könnte. Dann werden die Fallzahlen über  $n = n^* = 12$  und  $n = n^* = 18$  bis hin zu  $n = n^* = 24$  gesteigert. Diese Situationen decken die meisten der in der Praxis vorkommenden Fälle ab. Laut FDA Guideline (FDA, 1997a) soll für eine IVIVC das Freisetzungsverhalten von mindestens  $n^* = 12$  Untersuchungseinheiten ermittelt werden, während die Fallzahlen bei der Schätzung von  $\mu(t)$  für "prior acceptable data sets" im Bereich von  $n = 12$  bis  $n = 36$  lagen. Der Fall  $n = 36$  wird in der Simulation allerdings nicht mehr betrachtet, da so große Studien im Rahmen von *in vitro* / *in vivo* Korrelationen eher die Ausnahme sind. In den Simulationen zur Schätzung der Input-Funktion werden bezüglich der Fallzahlen dieselben Szenarien wie bei der Schätzung der Response-Funktion untersucht.

Die Varianz der Konzentrationen nach intravenöser Wirkstoffgabe auf der logarithmischen Skala wird auf  $\sigma_{jj}^2 = \text{Var}(\varepsilon_{ij}) = 0.04, j = 0, \dots, m$ , festgelegt. Nach der Modellannahme  $V_3$  (siehe Kapitel 1.4) gilt

$$Y_{ij} = \ln(C_{ij}) = \ln(\mu(t_j)) + \varepsilon_{ij}$$

$$\Leftrightarrow C_{ij} = \mu(t_j) \cdot \exp(\varepsilon_{ij}).$$

Aus der Reihenentwicklung der Exponentialfunktion ergibt sich unter Vernachlässigung der Terme zweiter und höherer Ordnung  $\exp(\varepsilon_{ij}) \approx 1 + \varepsilon_{ij}$ . Damit erhält man

$$C_{ij} \approx \mu(t_j) \cdot (1 + \varepsilon_{ij}),$$

woraus sich für den Variationskoeffizienten (CV) von  $c_{ij}$  ergibt



---


$$CV\{C_{ij}\} = \frac{\sqrt{\text{Var}\{C_{ij}\}}}{E\{C_{ij}\}} \approx \frac{\mu(t_j)\sqrt{\text{Var}\{\varepsilon_{ij}\}}}{\mu(t_j)} = \sqrt{\text{Var}\{\varepsilon_{ij}\}} = \sqrt{0.04} = 0.2.$$

Der Varianz von 0.04 auf der logarithmischen Skala entspricht also ungefähr ein Variationskoeffizient von 20% auf der Originalskala. In den Simulationen zur Schätzung der Response-Funktion wird für die kumulative Freisetzung auf der logarithmischen Skala eine Varianz von  $\sigma_{jj}^{2*} = \text{Var}(\varepsilon_{ij}^*) = 0.01, j = 1, \dots, m^*$ , angenommen. Dies entspricht einem Variationskoeffizient von 10% auf der Originalskala. Gemäß FDA Richtlinie (FDA, 1997a) soll dieser Wert bei Freisetzungsstudien zu *in vitro* / *in vivo* Korrelationen nicht überschritten werden.

In den Simulationen zur Schätzung der Input-Funktion wird für die Konzentrationen nach oraler Gabe des Wirkstoffes auf der logarithmischen Skala eine Varianz von  $\sigma_{jj}^{2**} = \text{Var}(\varepsilon_{ij}^{**}) = 0.09, j = 1, \dots, m^{**}$ , unterstellt. Dies entspricht einem Variationskoeffizienten von 30% auf der Originalskala. Dieser Wert trägt der Beobachtung Rechnung, dass die Streuung nach oraler Gabe eines Wirkstoffes in der Regel höher ist als nach intravenöser Gabe, weil hierbei zusätzlich zur Varianz der Elimination auch die Varianz der Freisetzung eine Rolle spielt.

In dieser Simulationsstudie wird für die Varianz der Fehler immer nur ein einziger Wert festgelegt, der nicht variiert wird. Alle in dieser Studie untersuchten Schätzer hängen von den Beobachtungen nur über ihre Mittelwerte ab. Daher ist für die Varianz der Schätzer auch nur die Varianz der Mittelwerte relevant. Diese hängt von der Varianz der Beobachtungen und von der Stichprobengröße ab. Um redundante Simulationen, die keinen Informationsgewinn bringen, zu vermeiden, wird deshalb die Varianz der Beobachtungen fixiert und durch Variation der Stichprobengröße werden verschiedene Szenarien für die Varianzen der Mittelwerte generiert.

Wie bereits früher erläutert, wird in der Praxis in der Regel mit logarithmierten Konzentrationsdaten gerechnet, um die Schiefe der Verteilung zu reduzieren. Dabei führt die Transformation allerdings nicht immer zu einer völlig symmetrischen Verteilung der Messwerte. Daher ist es von Interesse zu untersuchen, ob sich die Schätzer bei einer symmetrischen Verteilung der Fehler anders verhalten, als bei einer leicht schiefen. In der Simulation wird für die Verteilung der Fehler entweder eine Normalverteilung oder eine standardisierte  $\chi^2$ -Verteilung angenommen, d.h. es wird

---

sowohl eine symmetrische als auch eine schiefe Verteilung berücksichtigt. Im Falle der  $\chi^2$ -Verteilung gilt z.B. für  $\varepsilon_{ij}, i = 1, \dots, n, j = 1, \dots, m$ ,

$$\varepsilon_{ij} \sim Z, \quad Z = c \frac{X - E\{X\}}{\sqrt{\text{Var}\{X\}}} \quad \text{mit} \quad c \in \mathfrak{R}, X \sim \chi_3^2.$$

Erwartungswert, Varianz und Schiefe von  $Z$  sind gegeben durch (Hartung, 1995):

$$E\{Z\} = 0, \quad \text{Var}\{Z\} = c^2, \quad \text{Skew}\{Z\} = 2 \cdot \sqrt{2/3} = 1.63,$$

d.h. die Verteilung von  $Z$  ist rechtsschief. Die Konstante  $c \in \mathfrak{R}$  wird so festgelegt, dass die Variable  $Z$  und damit der Fehler für die betrachtete Parameterkonstellation die im Simulationsdesign festgelegte Varianz haben.

Bei der statistischen Analyse von pharmakokinetischen Daten wird im einfachsten Fall unterstellt, dass alle Konzentrationsmessungen stochastisch unabhängig sind. Häufig wird aber auch angenommen, dass Messungen, die von demselben Probanden oder derselben Versuchseinheit stammen, korreliert sind. Im Rahmen des in dieser Arbeit betrachteten statistischen Modells wird die Korrelation zweier Messwerte durch die Korrelation der entsprechenden Messfehler bestimmt. Zum Beispiel ist die Korrelation zweier Konzentrationsmessungen, die an demselben Probanden zu zwei verschiedenen Zeitpunkten  $t_j$  und  $t_{j'}$  erhoben wurden, auf der logarithmischen Skala gleich der Korrelation der entsprechenden Messfehler, d.h. es gilt

$$\rho(y_{ij}, y_{ij'}) = \rho(\ln(\mu(t_j)) + \varepsilon_{ij}, \ln(\mu(t_{j'})) + \varepsilon_{ij'}) = \rho(\varepsilon_{ij}, \varepsilon_{ij'}).$$

Daher werden in dieser Simulation sowohl stochastisch unabhängige als auch korrelierte Fehler berücksichtigt. Während die  $\chi^2$ -verteilten Fehler stets unabhängig sind, werden bei den normalverteilten Fehlern, sowohl unkorrelierte als auch korrelierte Fehler berücksichtigt. Im letzteren Fall wird für alle Messungen an demselben Probanden bzw. derselben Versuchseinheit zu verschiedenen Zeitpunkten die gleiche Kovarianz unterstellt. Die genauen Werte der in der Simulation benutzten Kovarianzen können den Tabellen 5.6 und 5.7 entnommen werden, sie entsprechen Korrelationen von 30-40%. Die Fehler werden simuliert, indem zunächst mit dem

---

IML Befehl NORMAL stochastisch unabhängige, standard-normalverteilte Zufallsvariablen generiert werden. Diese werden dann geeignet transformiert.

Um die Anzahl der für jede Parameterkonstellation durchzuführenden Simulationsläufe zu bestimmen, wurde mittels nQuery Advisor<sup>®</sup> 4.0 (Elashoff, 2001) eine Fallzahlschätzung durchgeführt. Sie orientiert sich an den zu schätzenden Überdeckungswahrscheinlichkeiten für die in der Simulation untersuchten asymptotischen 95% Konfidenzintervalle. Soll ein zweiseitiges 90% Konfidenzintervall für die Überdeckungswahrscheinlichkeit, die als 95% angenommen wird, berechnet werden, dessen Abstand vom Mittelpunkt zum Rand nicht größer als 0.011 ist, sind 1000 Simulationsläufe nötig.

Die Anzahl der in jedem Simulationslauf zu ziehenden Bootstrap-Stichproben wurde mittels folgender Formel, die der Monographie von Shao und Tu (1995, Seite 208) entnommen ist, festgelegt:

$$N_{BOOT} \approx \frac{\hat{\partial}_n + 2}{4\varepsilon_0^2}.$$

Hierbei steht  $N_{BOOT}$  für die Anzahl der zu ziehenden Bootstrap-Stichproben,  $\varepsilon_0^2$  für die gewünschte Genauigkeit der Monte-Carlo Approximation des Bootstrap-Varianzschätzers und  $\hat{\partial}_n$  für die bedingte Kurtosis (gegeben die Originalstichprobe) der Bootstrap-Verteilung des untersuchten Schätzers. Als Maß für die Genauigkeit der Monte-Carlo Approximation wird dabei der bedingte Variationskoeffizient der Approximation (gegeben die Originalstichprobe) benutzt. Für die Simulationsstudie wird  $\varepsilon_0 = 0.05$  festgelegt und in Testläufen wurde stets  $|\hat{\partial}_n| < 1$  beobachtet, so dass  $N_{BOOT} = 3/4 \cdot 0.05^{-2} = 300$  Bootstrap-Stichproben ausreichend erscheinen.

Die verschiedenen Schätzer für die asymptotische Varianz von  $\hat{c}_{po}(t)$  und  $\hat{\alpha}(t)$  werden in der Simulationsstudie nach folgenden Kriterien beurteilt (jeweils ermittelt aus 1000 Simulationsläufen für 12 verschiedene Situationen mit je 10 Beobachtungszeitpunkten):

- die relative Abweichung der geschätzten Standardabweichung (Quadratwurzel der Varianz) von der durch Simulation ermittelten Standardabweichung von  $\hat{c}_{po}(t)$  und  $\hat{\alpha}(t)$ ,
- die Überdeckungswahrscheinlichkeit der mit Hilfe der Varianzschätzer ermittelten 95% Konfidenzintervalle (Abweichung des tatsächlichen vom nominalen Niveau).

Alle in der Simulation betrachteten Konfidenzintervalle basieren auf Normalverteilungsquantilen (siehe Satz 3.3 iii und 3.16 iii). Sie unterscheiden sich lediglich in dem verwendeten Schätzer für die asymptotische Varianz.

### 5.2.2 Ergebnisse

#### *Schätzung der Response-Funktion*

Die Ergebnisse der statistischen Simulationen zur Schätzung der Response-Funktion sind mittels deskriptiver Statistiken über die Messzeitpunkte in den Tabellen D.1 bis D.6 im Anhang D zusammengefasst.

Deskriptive Statistiken für den Betrag der relativen Differenz zwischen der geschätzten und simulierten Standardabweichung der Response-Funktion und Häufigkeiten für das Vorzeichen der Differenz finden sich in den Tabellen 5.8 und 5.9.

**Tabelle 5.8: Deskriptive Statistiken für den Betrag der relativen Differenz zwischen geschätzter und simulierter Standardabweichung der Response-Funktion**

Varianzschätzer	$ \Delta ^a$					
	N <sup>b</sup>	Mean	Std	Min	Median	Max
Jackknife Type I	120	2.6	2.4	0	1.7	9.5
Jackknife Type II	120	2.6	2.4	0	1.7	9.5
Delta-Methode	120	2.4	2.2	0	1.7	8.7
Bootstrap	120	5.8	3.9	0.3	4.9	15.9

a.  $\Delta = 100 \cdot (\text{geschätzte Std.} - \text{simulierte Std}) / \text{simulierte Std}$

b. 12 simulierte Situationen mit je 10 Messzeitpunkten

**Tabelle 5.9: Häufigkeiten für das Vorzeichen der Differenz zwischen geschätzter und simulierter Standardabweichung der Response-Funktion**

Varianzschätzer	N(%) für $\Delta^a$	
	< 0	> 0
Jackknife Type I	88 (73)	32 (27)
Jackknife Type II	88 (73)	32 (27)
Delta-Methode	87 (73)	33 (27)
Bootstrap	113 (94)	7 (6)

a. 12 simulierte Situationen mit je 10 Messzeitpunkten

Für die Jackknife-Schätzer vom Typ I und II und die Delta-Methode ist die mittlere Abweichung zwischen der geschätzten und simulierten Standardabweichung der Response-Funktion vergleichbar und beträgt im Mittel über alle simulierten Situationen und Zeitpunkte etwa 2.6% für die Jackknife-Schätzer und 2.4% für die Delta-Methode. Die Schätzung der Standardabweichung mit der Bootstrap-Methode führt mit einer mittleren Abweichung von 5.8% zu schlechteren Ergebnissen. In der Regel wird die Standardabweichung von allen Schätzern unterschätzt. Während die Jackknife-Schätzer I und II und die Delta-Methode die Standardabweichung in 73% der Fälle zu gering schätzen, ist dies beim Bootstrap-Schätzer in 94% der betrachteten Situationen der Fall.

Bemerkenswerterweise können bei normalverteilten Fehlern mit den Jackknife-Schätzern und der Delta-Methode auch bei sehr geringen Fallzahlen gute Schätzungen der Standardabweichung erzielt werden. So beträgt für diese drei Schätzer z.B. schon bei einer Fallzahl von  $n = n^* = 6$  die mittlere Abweichung von der simulierten Standardabweichung lediglich 2.7% bei normalverteilten, unabhängigen Fehlern und 2.1% bei normalverteilten, korrelierten Fehlern. In der Situation mit  $\chi^2$ -verteilten Fehlern ist die Abweichung größer, sie beträgt 6.6% für die Jackknife-Schätzer und 5.7% für die Delta-Methode (siehe Tabellen D1 - D3, Anhang D).

Die folgende Tabelle zeigt die Abweichung zwischen simulierter und geschätzter Standardabweichung für die verschiedenen Fehlermodelle.

**Tabelle 5.10: Deskriptive Statistiken für den Betrag der relativen Differenz zwischen geschätzter und simulierter Standardabweichung der Response-Funktion für verschiedene Fehlermodelle**

Fehlermodell	Varianzschätzer	N <sup>b</sup>	$\Delta$   <sup>a</sup>				
			Mean	Std	Min	Median	Max
Normal, st.u.	Jackknife Type I	40	1.8	1.8	0	1.3	7.7
	Jackknife Type II	40	1.8	1.8	0	1.3	7.7
	Delta-Methode	40	1.8	1.8	0	1.3	7.8
	Bootstrap	40	5.1	3.7	0.3	3.7	15.4
Normal, korr.	Jackknife Type I	40	1.6	1.4	0.1	1.1	4.9
	Jackknife Type II	40	1.6	1.4	0.1	1.1	4.9
	Delta-Methode	40	1.6	1.4	0.1	1.1	4.9
	Bootstrap	40	5.1	3.3	0.9	3.9	12.3
$\chi^2$ -verteilt, st.u.	Jackknife Type I	40	4.4	2.6	0.2	4.2	9.5
	Jackknife Type II	40	4.4	2.6	0.2	4.3	9.5
	Delta-Methode	40	3.9	2.4	0.2	3.5	8.7
	Bootstrap	40	7.1	4.4	0.3	6.8	15.9

a.  $\Delta = 100 \cdot (\text{geschätzte Std.} - \text{simulierte Std.}) / \text{simulierte Std.}$

b. 4 simulierte Situationen mit je 10 Messzeitpunkten

Für alle Schätzer ist zu beobachten, dass die Abweichung der geschätzten von der simulierten Standardabweichung bei nicht normalverteilten Fehlern größer ist als bei normalverteilten.

In der folgenden Tabelle sind die simulierten Überdeckungswahrscheinlichkeiten der nominalen 95% Konfidenzintervalle für  $\tilde{c}_{p\alpha}(t)$  zusammengefasst.

**Tabelle 5.11: Deskriptive Statistiken für die simulierten Überdeckungswahrscheinlichkeiten der nominalen 95% Konfidenzintervalle für die Response-Funktion**

Varianzschätzer	N <sup>a</sup>	Mean	Std	Min	Median	Max
Jackknife Type I	120	92.9	1.6	88.2	93.2	95.8
Jackknife Type II	120	92.9	1.6	88.2	93.2	95.8
Delta-Methode	120	92.9	1.6	88.4	93.2	95.8
Bootstrap	120	91.7	2.1	86.4	92.2	94.5

a. 12 simulierte Situationen mit je 10 Messzeitpunkten

Wie schon bei der Schätzung der Standardabweichung zeigt sich auch hier, dass die beiden Jackknife-Schätzer und die Delta-Methode sehr ähnliche Ergebnisse liefern, während der Bootstrap-Schätzer abfällt. Im Mittel über alle simulierten Situationen und Messzeitpunkte war für die Jackknife-Schätzer und die Delta-Methode die simulierte Überdeckungswahrscheinlichkeit 92.9% und für die Bootstrap-Methode 91.7%. Da mit der Bootstrap-Methode die Standardabweichung des Schätzers für die

Response-Funktion in der Regel um einen größeren Betrag unterschätzt wird als mit den anderen Methoden, ist dieses Ergebnis nicht überraschend.

Die folgende Tabelle zeigt die simulierten Überdeckungswahrscheinlichkeiten der nominalen 95% Konfidenzintervalle für die verschiedenen Fehlermodelle.

**Tabelle 5.12: Deskriptive Statistiken für die simulierten Überdeckungswahrscheinlichkeiten der nominalen 95% Konfidenzintervalle für die Response-Funktion für verschiedene Fehlermodelle**

Fehlermodell	Varianzschätzer	N <sup>a</sup>	Mean	Std	Min	Median	Max
Normal, st.u.	Jackknife Type I	40	93.4	1.5	89.5	93.7	95.8
	Jackknife Type II	40	93.4	1.5	89.6	93.7	95.8
	Delta-Methode	40	93.4	1.5	89.6	93.7	95.8
	Bootstrap	40	92	2.1	86.9	92.7	94.5
Normal, korr.	Jackknife Type I	40	93.2	1.3	89	93.5	95.1
	Jackknife Type II	40	93.2	1.3	89	93.5	95.1
	Delta-Methode	40	93.2	1.3	89	93.5	95.1
	Bootstrap	40	92.1	1.9	86.4	92.6	94.4
$\chi^2$ -verteilt, st.u.	Jackknife Type I	40	92	1.7	88.2	92.1	94.7
	Jackknife Type II	40	92	1.7	88.2	92.1	94.7
	Delta-Methode	40	92.1	1.6	88.4	92.2	94.8
	Bootstrap	40	90.9	2.2	86.4	91.6	94.2

a. 4 simulierte Situationen mit je 10 Messzeitpunkten

Für alle Schätzer liegen die simulierten Überdeckungswahrscheinlichkeiten näher beim nominalen Niveau von 95%, wenn die Fehler normalverteilt sind.

Wird es als akzeptabel angesehen, wenn bei einem nominalem Niveau von 95% die Überdeckungswahrscheinlichkeit der asymptotischen Konfidenzintervalle mindestens 94% beträgt, sind bei normalverteilten Fehlern für die Jackknife-Schätzer oder die Delta-Methode in den in dieser Simulationsstudie betrachteten Situationen  $n = n^* = 18$  Beobachtungen notwendig, um dieses Niveau zu erreichen (siehe Tabellen D.4 – D.6, Anhang D). Bei nicht normalverteilten Fehlern liegt auch mit der höchsten in dieser Simulation berücksichtigten Fallzahl für alle Schätzer die Überdeckungswahrscheinlichkeit unter 94%.

### *Schätzung der Input-Funktion*

Die Ergebnisse der statistischen Simulationen zur Schätzung der Input-Funktion sind mittels deskriptiver Statistiken über die Messzeitpunkte in den Tabellen D.7 bis D.12 im Anhang D zusammengefasst.

Deskriptive Statistiken für den Betrag der relativen Differenz zwischen der geschätzten und simulierten Standardabweichung der Input-Funktion und Häufigkeiten für das Vorzeichen der Differenz finden sich in den Tabellen 5.13 und 5.14.

**Tabelle 5.13: Deskriptive Statistiken für den Betrag der relativen Differenz zwischen geschätzter und simulierter Standardabweichung der Input-Funktion**

Varianzschätzer	N <sup>b</sup>	$\Delta$   <sup>a</sup>				
		Mean	Std	Min	Median	Max
Jackknife Type I	120	2.9	2.8	0	2.1	14.1
Jackknife Type II	120	2.9	2.8	0	2.1	14.1
Delta-Methode	120	2.6	2.4	0.1	2	12
Bootstrap	120	5.3	3.5	0.1	4.3	16.3

a.  $\Delta = 100 \cdot (\text{geschätzte Std.} - \text{simulierte Std.}) / \text{simulierte Std.}$   
 b. 12 simulierte Situationen mit je 10 Messzeitpunkten

**Tabelle 5.14: Häufigkeiten für das Vorzeichen der Differenz zwischen geschätzter und simulierter Standardabweichung der Input-Funktion**

Varianzschätzer	N(%) für $\Delta$ <sup>a</sup>	
	< 0	> 0
Jackknife Type I	92 (77)	28 (23)
Jackknife Type II	92 (77)	28 (23)
Delta-Methode	90 (75)	30 (25)
Bootstrap	108 (90)	12 (10)

a. 12 simulierte Situationen mit je 10 Messzeitpunkten

Für die Jackknife-Schätzer vom Typ I und II und die Delta-Methode ist die mittlere Abweichung zwischen der geschätzten und simulierten Standardabweichung der Input-Funktion vergleichbar und beträgt im Mittel über alle simulierten Situationen und Zeitpunkte etwa 2.9% für die Jackknife-Schätzer und 2.6% für die Delta-Methode. Die Schätzung der Standardabweichung mit der Bootstrap-Methode führt mit einer mittleren Abweichung von 5.3% zu schlechteren Ergebnissen. In der Regel wird die Standardabweichung von allen Schätzern unterschätzt. Während die Jackknife-Schätzer I und II und die Delta-Methode die Standardabweichung in 77% bzw. 75% der Fälle zu gering schätzen, war dies beim Bootstrap-Schätzer in 90% der betrachteten Situationen der Fall.

Bei normalverteilten Fehlern können mit den Jackknife-Schätzern und der Delta-Methode auch bei sehr geringen Fallzahlen gute Schätzungen der asymptotischen Standardabweichung erzielt werden. So beträgt für diese drei Schätzer z.B. schon bei



einer Fallzahl von  $n = n^{**} = 6$  die mittlere Abweichung von der simulierten Standardabweichung lediglich 1.8-1.9% bei normalverteilten, unabhängigen Fehlern und 1.1-1.2% bei normalverteilten, korrelierten Fehlern. In der Situation mit  $\chi^2$ -verteilten Fehlern ist die Abweichung wesentlich größer, sie beträgt 9.6% für die Jackknife-Schätzer und 7.7% für die Delta-Methode (siehe Tabellen D.7 – D.9, Anhang D).

Die folgende Tabelle zeigt die Abweichung zwischen simulierter und geschätzter Standardabweichung für die verschiedenen Fehlermodelle.

**Tabelle 5.15: Deskriptive Statistiken für den Betrag der relativen Differenz zwischen geschätzter und simulierter Standardabweichung der Input-Funktion für verschiedene Fehlermodelle**

Fehlermodell	Varianzschätzer	$ \Delta ^a$					
		N <sup>b</sup>	Mean	Std	Min	Median	Max
Normal, st.u.	Jackknife Type I	40	1.6	1.3	0.1	1.4	6.2
	Jackknife Type II	40	1.6	1.3	0.1	1.4	6.2
	Delta-Methode	40	1.6	1.3	0.1	1.4	6.2
	Bootstrap	40	5.2	2.9	1.3	4.3	11.2
Normal, korr.	Jackknife Type I	40	2.2	1.8	0	1.8	7.4
	Jackknife Type II	40	2.2	1.8	0	1.8	7.4
	Delta-Methode	40	2.2	1.8	0.1	1.8	7.4
	Bootstrap	40	4.8	2.9	0.1	4.4	10.8
$\chi^2$ -verteilt, st.u.	Jackknife Type I	40	4.9	3.6	0.2	3.9	14.1
	Jackknife Type II	40	4.9	3.6	0.2	3.9	14.1
	Delta-Methode	40	3.9	3.1	0.1	3.1	12
	Bootstrap	40	6.1	4.5	0.2	4.3	16.3

a.  $\Delta = 100 \cdot (\text{geschätzte Std.} - \text{simulierte Std.}) / \text{simulierte Std}$   
b. 4 simulierte Situationen mit je 10 Messzeitpunkten

Für alle Schätzer ist zu beobachten, dass die Abweichung der geschätzten von der simulierten Standardabweichung bei nicht normalverteilten Fehlern größer ist als bei normalverteilten. Während bei normalverteilten Fehlern die Jackknife- und die Delta-Methode vergleichbare Ergebnisse liefern, ergibt bei  $\chi^2$ -verteilten Fehlern die Delta-Methode etwas genauere Ergebnisse. Für sie beträgt die Abweichung zwischen geschätzter und simulierter Standardabweichung 3.9% im Vergleich zu 4.9% beim Jackknife.

In der folgenden Tabelle sind die simulierten Überdeckungswahrscheinlichkeiten der nominalen 95% Konfidenzintervalle für  $\tilde{\alpha}(t)$  zusammengefasst.

**Tabelle 5.16: Deskriptive Statistiken für die simulierten Überdeckungswahrscheinlichkeiten der nominalen 95% Konfidenzintervalle für die Input-Funktion**

Varianzschätzer	N <sup>a</sup>	Mean	Std	Min	Median	Max
Jackknife Type I	120	93	1.8	87.6	93.4	96.5
Jackknife Type II	120	93	1.8	87.5	93.4	96.5
Delta-Methode	120	93.1	1.8	87.5	93.5	96.4
Bootstrap	120	92	2.3	85.3	92.5	96.3

a. 12 simulierte Situationen mit je 10 Messzeitpunkten

Wie schon bei der Schätzung der Standardabweichung zeigt sich auch hier, dass die beiden Jackknife-Schätzer und die Delta-Methode sehr ähnliche Ergebnisse liefern, während der Bootstrap-Schätzer leicht abfällt. Im Mittel über alle simulierten Situationen und Messzeitpunkte war für die Jackknife-Schätzer und die Delta-Methode die simulierte Überdeckungswahrscheinlichkeit 93%, und für die Bootstrap-Methode 92%.

Die folgende Tabelle zeigt die simulierten Überdeckungswahrscheinlichkeiten der nominalen 95% Konfidenzintervalle für die verschiedenen Fehlermodelle.

**Tabelle 5.17: Deskriptive Statistiken für die simulierten Überdeckungswahrscheinlichkeiten der nominalen 95% Konfidenzintervalle für die Input-Funktion für verschiedene Fehlermodelle**

Fehlermodell	Varianzschätzer	N <sup>a</sup>	Mean	Std	Min	Median	Max
Normal, st.u.	Jackknife Type I	40	93.2	1.3	90.4	93.7	95.8
	Jackknife Type II	40	93.2	1.3	90.4	93.7	95.8
	Delta-Methode	40	93.2	1.3	90.4	93.7	95.7
	Bootstrap	40	92	2	87.7	92.6	95.2
Normal, korr.	Jackknife Type I	40	94.1	1.5	90.6	94.2	96.5
	Jackknife Type II	40	94.1	1.5	90.6	94.2	96.5
	Delta-Methode	40	94.1	1.5	90.6	94.2	96.4
	Bootstrap	40	92.9	2.1	88.8	93.1	96.3
$\chi^2$ -verteilt, st.u.	Jackknife Type I	40	91.8	1.9	87.6	92.5	94.4
	Jackknife Type II	40	91.8	1.9	87.5	92.5	94.4
	Delta-Methode	40	92	1.9	87.5	92.6	94.6
	Bootstrap	40	91.1	2.5	85.3	92	94.1

a. 4 simulierte Situationen mit je 10 Messzeitpunkten

Für alle Schätzer liegen die simulierten Überdeckungswahrscheinlichkeiten näher beim nominalen Niveau von 95%, wenn die Fehler normalverteilt sind. Unter Normalverteilungsannahme sind bei korrelierten Fehlern die Überdeckungswahrscheinlichkeiten noch etwas höher als bei unabhängigen.

---

Wird es als akzeptabel angesehen, wenn bei einem nominalem Niveau von 95% die Überdeckungswahrscheinlichkeit der asymptotischen Konfidenzintervalle mindestens 94% beträgt, sind bei normalverteilten Fehlern für die Jackknife-Schätzer oder die Delta-Methode in den in dieser Simulationsstudie betrachteten Situationen  $n = n^{**} = 18$  Beobachtungen notwendig, um dieses Niveau zu erreichen (siehe Tabellen D.10 – D.12, Anhang D). Bei nicht normalverteilten Fehlern liegt auch mit der höchsten in dieser Simulation berücksichtigten Fallzahl für alle Schätzer die Überdeckungswahrscheinlichkeit unter 94%.

---

## 6. Ein Beispiel

Zur Illustration der in dieser Arbeit diskutierten Methoden wird in diesem Kapitel beispielhaft die Schätzung der Wirkstofffreisetzung aus einer Theophyllin Retardformulierung beschrieben.

In dem in Frankfurt 1696 erschienenen “Neuen Vollkommenen Kräuterbuch” heißt es über den Gebrauch von Tee „Hast Du Dich bei einer Mahlzeit an Wein berauscht, bist Du mit einer Migräne oder auch einer Schlafsucht beladen, trinke wacker Tee, so wird Dir die Trunkenheit geschwind weichen, die Migräne sich setzen und die Schlafsucht vergehen, daher es auch den nachtstudierenden Gelehrten ein sehr bequemes Mittel ist, den Schlaf etwas zu brechen“ (Wettengel, 1998).

Die beschriebenen Effekte des Tees sind auf seinen Inhaltsstoff Theophyllin zurückzuführen, das 1888 von Albrecht Kossel als ein Bestandteil des Tees beschrieben wurde. Nachdem um die Jahrhundertwende die chemische Synthese des Wirkstoffes gelang, wurde er zunächst als Diuretikum eingesetzt. Obwohl bereits 1922 die bronchospasmolytische Wirkung des Theophyllins beschrieben wurde, trat erst in den 70er Jahren die Erforschung des Wirkstoffes in eine entscheidende Phase sein. Sein Metabolismus wurde aufgeklärt, die Kinetik beschrieben und die Dosis-Wirkungsbeziehung erforscht. Durch eine Relaxation der glatten Bronchialmuskulatur und eine Steigerung der mukoziliären Clearance führt Theophyllin bei Patienten mit chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung zu einer Abnahme der Atembeschwerden.

Mit der Entwicklung von Retardformulierungen wurde es möglich, Theophyllin-Konzentrationen in der Langzeittherapie von Asthmapatienten in dem relativ engen therapeutischen Fenster von 8-15 mg/l zu halten. Der Wirkstoff fand eine große Verbreitung und wurde lange Zeit in nationalen und internationalen Therapierichtlinien des Asthmas an erster Stelle genannt. Erst als in den 80er Jahren die entzündliche Komponente des Asthmas besser verstanden wurde, verlor er diese Position an die topischen Steroide. Bei ca. 25% der Asthmapatienten, bei denen die Steroide allein zur Kontrolle der Symptome nicht ausreichen, wird Theophyllin aber immer noch ergänzend gegeben.

---

In dem folgenden Beispiel wird die Freisetzung des Wirkstoffes Theophyllin aus einer Retardformulierung untersucht. Die Formulierung besteht aus Mikrokapseln, die 500 mg Wirkstoff enthalten. Die Retardformulierung wurde in einer klinischen Studie 18 Probanden als einfache orale Dosis verabreicht (Abbott GmbH & Co KG, 1993). Theophyllin-Konzentrationen wurden in den ersten 30 Stunden nach Gabe zu 20 verschiedenen Zeitpunkten gemessen (0.08 h, 0.17 h, 0.25 h, 0.5 h, 1 h, 1.5 h, 2 h, 2.5 h, 3 h, 3.5 h, 4 h, 5 h, 6 h, 7 h, 8 h, 10 h, 12 h, 16 h, 24 h, 30 h). Als intravenöse Referenz werden Theophyllin Konzentrationsdaten aus einer zweiten klinischen Studie herangezogen, in denen 250 mg des Wirkstoffes als intravenöse Kurzzeitinfusion über 10 min gegeben wurden (Abbott GmbH & Co. KG, 1992). Hier wurden die Theophyllin-Konzentrationen in den ersten 30 Stunden nach Beendigung der Infusion zu 23 verschiedenen Zeitpunkten gemessen (0.03 h, 0.08 h, 0.17 h, 0.25 h, 0.33 h, 0.5 h, 0.75 h, 1 h, 1.5 h, 2 h, 2.5 h, 3 h, 3.5 h, 4 h, 5 h, 6 h, 7 h, 8 h, 10 h, 12 h, 16 h, 24 h, 30 h). Für die Zeit 0 h wurde für jeden Proband mittels linearer Regression auf der logarithmischen Skala aus den ersten beiden Messwerten (0.03 h, 0.08 h) ein Konzentrationswert geschätzt. Die Konzentrationsdaten aus den beiden Studien sind, zusammen mit deskriptiven Statistiken, in den Tabellen F.1 und F.2 (Anhang F) gelistet und in Abbildung 6.1 grafisch dargestellt.

Es wird der Frage nachgegangen, ob die Freisetzung des Wirkstoffes aus den Mikrokapseln eher einer Freisetzung nullter oder erster Ordnung entspricht. Im ersten Fall würde man einen linearen Anstieg des kumulativ freigesetzten Wirkstoffanteils beobachten, während im zweiten Fall einen konkaven Verlauf der Freisetzungskurve erwarten würde. Bevorzugt würde eine Freisetzung nullter Ordnung, mit der sich bei einer Dauertherapie geringere Schwankungen zwischen maximalen und minimalen Theophyllin-Konzentrationsspiegeln ergeben würden.

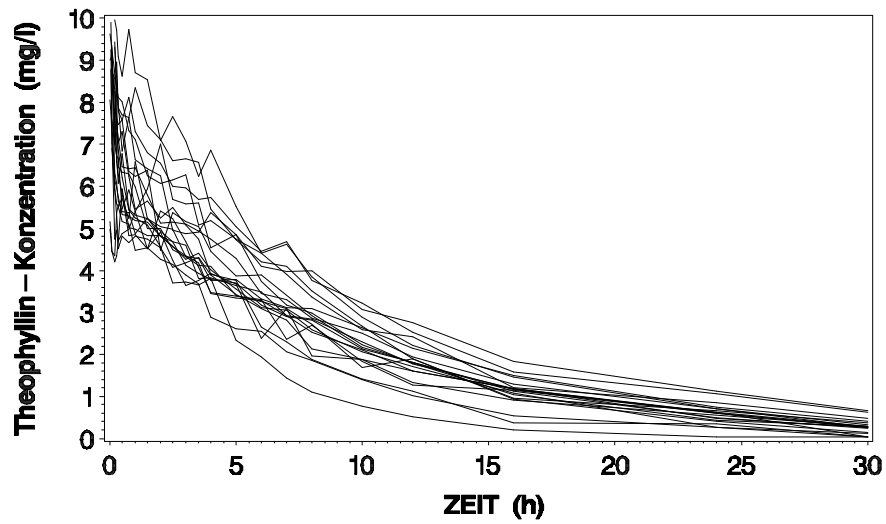


Abbildung 6.1 Theophyllin-Konzentrationen (mg/l) nach intravenöser Kurzzeitinfusion von 250 mg Theophyllin bei 20 Probanden

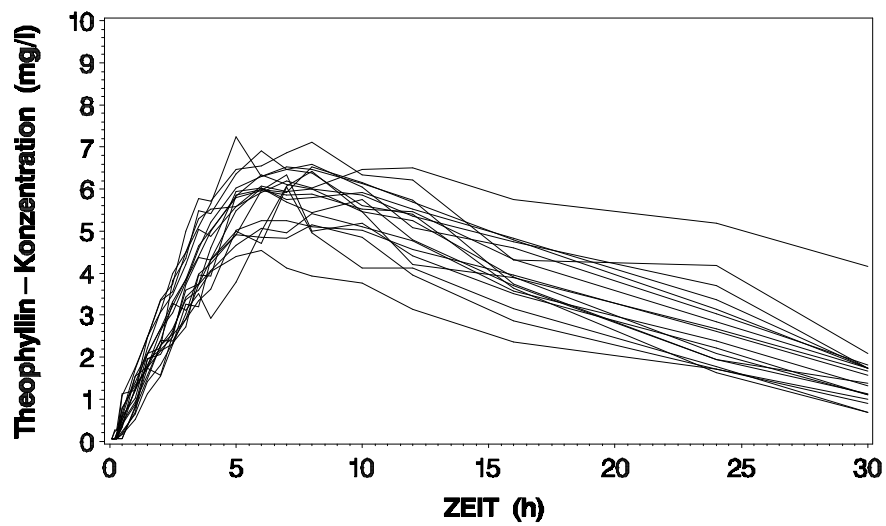
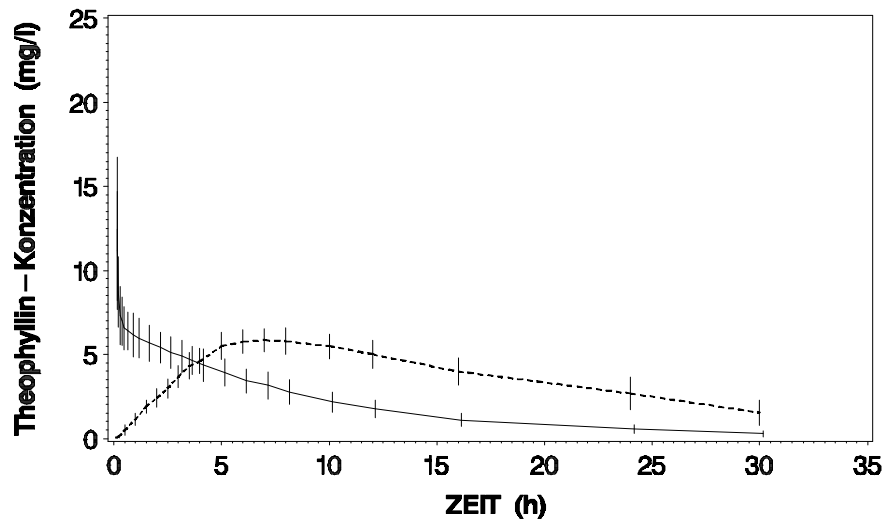


Abbildung 6.2 Theophyllin-Konzentrationen (mg/l) nach oraler Gabe einer 500 mg Theophyllin Retard-formulierung bei 18 Probanden



**Abbildung 6.3** Mittlere Theophyllin-Konzentrationen (mg/l,  $\pm$  Standardabweichung) nach intravenöser Kurzzeitinfusion von 250 mg Theophyllin (n=20) und nach oraler Gabe einer 500 mg Theophyllin Retardformulierung (n=18)

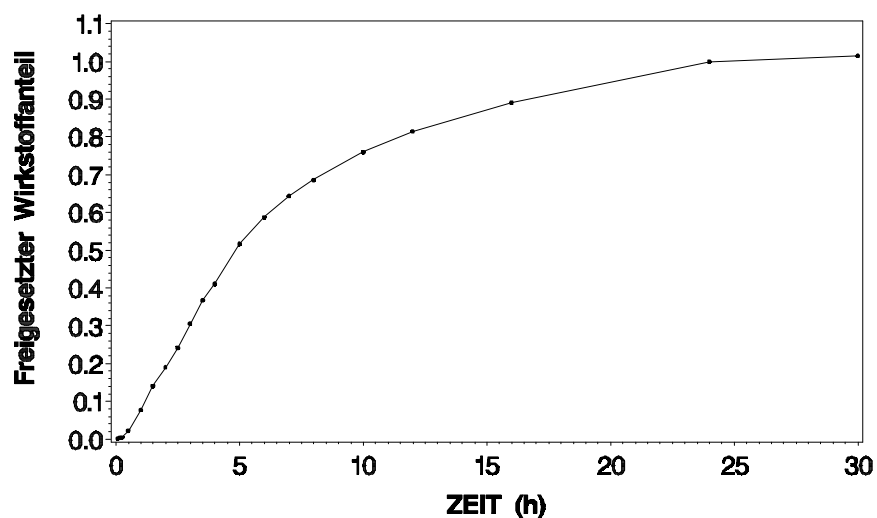
Um die Freisetzung von Theophyllin aus der Retardformulierung zu bestimmen, wird eine Dekonvolution durchgeführt und der Schätzer für die kumulative Input-Funktion aus Definition 4.7 berechnet. Zur Dosiskorrektur werden die nach intravenöser Gabe gemessenen Konzentrationen mit dem Faktor 2 multipliziert. Dieser entspricht dem Verhältnis von oraler zu intravenöser Dosis. Da wir die Gültigkeit des Superpositionsprinzips voraussetzen, ist diese lineare Form der Dosisstandardisierung erlaubt.

Als Varianzschätzer für die Input-Funktion werden die Delta-Methode mit numerischer Approximation des Gradienten (Satz 4.10,  $\Delta = 0.001$ ), die Jackknife-Varianzschätzer vom Typ I und II (Satz 4.11 und Satz 4.12) und der Bootstrap-Varianzschätzer (siehe Anhang E) betrachtet. Die Ergebnisse der Schätzungen sind in Tabelle 6.1 zusammengefasst; das geschätzte Freisetzungsprofil ist zudem in Abbildung 6.4 grafisch dargestellt.

**Tabelle 6.1: Schätzung der Wirkstofffreisetzung (kumulative Input-Funktion) für eine Theophyllin Retardformulierung (siehe Text) und verschiedene Schätzer der Standardabweichung**

Zeit (h)	Freisetzung	Delta-Methode				Jackknife I Std	Jackknife II Std	Bootstrap Std
		Std <sup>a</sup>	CV(%) <sup>b</sup>	L95% <sup>c</sup>	U95% <sup>c</sup>			
0.08	0.002	0.000	9.2	0.002	0.003	0.000	0.000	0.000
0.17	0.004	0.000	10.7	0.003	0.004	0.000	0.000	0.000
0.25	0.005	0.001	13.2	0.003	0.006	0.001	0.001	0.001
0.5	0.023	0.005	21.4	0.013	0.033	0.005	0.005	0.005
1	0.077	0.008	9.7	0.062	0.092	0.008	0.008	0.007
1.5	0.141	0.009	6.7	0.122	0.159	0.009	0.009	0.009
2	0.19	0.013	6.6	0.166	0.215	0.013	0.013	0.011
2.5	0.242	0.014	6.0	0.214	0.271	0.014	0.014	0.013
3	0.306	0.017	5.6	0.272	0.339	0.017	0.017	0.016
3.5	0.368	0.021	5.6	0.328	0.409	0.021	0.021	0.019
4	0.411	0.022	5.5	0.367	0.455	0.023	0.022	0.021
5	0.517	0.027	5.2	0.465	0.570	0.027	0.027	0.026
6	0.588	0.029	4.9	0.532	0.644	0.029	0.029	0.026
7	0.644	0.031	4.8	0.583	0.705	0.031	0.031	0.029
8	0.687	0.035	5.1	0.619	0.755	0.035	0.035	0.031
10	0.761	0.040	5.3	0.682	0.840	0.040	0.040	0.036
12	0.815	0.047	5.7	0.724	0.906	0.047	0.047	0.043
16	0.892	0.055	6.1	0.785	0.999	0.055	0.055	0.049
24	1	0.071	7.1	0.860	1.139	0.071	0.072	0.064
30	1.015	0.077	7.6	0.864	1.167	0.077	0.078	0.069

- a. Std = geschätzte asymptotische Standardabweichung  
 b. CV = Variationskoeffizient =  $100 \cdot (\text{Standardabweichung} / \text{Schätzwert})$   
 c. L95% / U95% = Untere / Obere Grenze des asymptotischen 95% Konfidenzintervalls basierend auf der Standardabweichung der Delta-Methode



**Abbildung 6.4 Geschätzte Wirkstofffreisetzung (kumulative Input-Funktion) für eine Theophyllin Retardformulierung**



---

In den ersten fünf bis sechs Stunden nach Applikation der Retardformulierung lässt sich die Freisetzung des Wirkstoffes gut durch eine lineare Funktion beschreiben. Danach flacht die Freisetzungskurve zunehmend ab und nach 24 Stunden ist die gesamte Wirkstoffmenge freigesetzt.

Wie bereits in der Simulationsstudie beobachtet, führen auch in diesem Beispiel die Delta-Methode und die beiden Jackknife-Schätzer zu sehr ähnlichen Schätzungen der asymptotischen Standardabweichung, während sich der Bootstrap-Schätzer etwas abhebt und geringere Werte liefert. In Tabelle 6.1 sind für die Delta-Methode auch der Variationskoeffizient der Schätzung und das asymptotische 95% Konfidenzintervall für die Input-Funktion angegeben. Für die Jackknife-Schätzer und die Bootstrap-Methode wurden diese Größen nicht berechnet. Für die Jackknife-Schätzer sind der Variationskoeffizient und das Konfidenzintervall praktisch identisch zur Delta-Methode. Für die Bootstrap-Methode wurde auf die Angabe verzichtet, da die Simulationsstudie nahelegt, dass mit dieser Methode der Variationskoeffizient und das Konfidenzintervall weniger gut geschätzt werden als mit der Delta-Methode. Für die Theophyllin-Konzentrationen nach intravenöser und oraler Gabe des Wirkstoffes lagen die Variationskoeffizienten (Standardabweichung / Mittelwert) in der Zeit von 1 h bis 16 h im Bereich von 20 bis 30%. Dennoch konnte die Freisetzung für alle Zeitpunkte ab 1 h mit einem Variationskoeffizienten (asymptotische Standardabweichung des Schätzers / Schätzwert) von unter 10 % geschätzt werden.

---

## 7. Zusammenfassung, Diskussion und Ausblick

Das Thema dieser Arbeit war die Schätzung der Input- und Response-Funktion bei numerischer Konvolution und Dekonvolution im Rahmen pharmakokinetischer Untersuchungen. Ziel war es, Schätzer für die Input- und Response-Funktion anzugeben, ihre asymptotische Verteilung herzuleiten und verschiedene Ansätze zur Schätzung ihrer asymptotischen Varianz zu diskutieren. Ferner sollten asymptotische Konfidenzintervalle für die Zielgrößen angegeben werden.

Nach einer allgemeinen Einführung in die Thematik wurden Schätzer für die Input- und Response-Funktion vorgeschlagen, die sich an in der biopharmazeutischen Literatur bekannten Point-Area Verfahren zur numerischen Berechnung von Konvolutionsintegralen anlehnen.

Die asymptotischen Eigenschaften des Schätzers für die Response-Funktion wurden zunächst unter der vereinfachenden Annahme diskutiert, dass Messungen für die Impuls-Response und die Input-Funktion zu äquidistanten und identischen Zeitpunkten vorliegen. Analog dazu wurde für die Diskussion der asymptotischen Eigenschaften des Schätzers für die Input-Funktion eine entsprechende Annahme bezüglich der Impuls-Response und Response-Funktion getroffen. Unter diesen Annahmen, die bei einem entsprechenden Versuchsdesign erfüllt sind, können die Schätzer in geschlossener Form dargestellt und direkt aus den Daten ohne Interpolation berechnet werden. Dies ermöglicht es, relativ einfache Formeln für die Schätzer und ihre asymptotische Varianz anzugeben. Die Annahme gleicher und äquidistanter Zeitpunkte erscheint dabei weniger einschränkend, wenn man sich klar macht, dass sie nicht für alle Probanden bzw. Versuchseinheiten, sondern lediglich für die Mittelwerte erfüllt sein muss. Anschließend wurde diese Voraussetzung fallen gelassen und die Schätzung der Response- und Input-Funktion in allgemeineren Versuchsdesigns behandelt.

Da stets nur endlich viele Beobachtungszeitpunkte zur Verfügung stehen, können selbst im statistischen Idealfall fehlerfreier Messungen die Response- und Input-Funktion nicht exakt bestimmt werden. Es wurde gezeigt, dass die Schätzer für diese Funktionen jeweils fast sicher gegen einen Grenzwert konvergieren, der als numerische Approximation der Zielfunktionen aufgefasst werden kann.

---

Die im Rahmen dieser Arbeit diskutierten Schätzer hängen von den Ausgangsdaten nur über die Mittelwerte der Beobachtungen an den einzelnen Messzeitpunkten ab. Insbesondere in allgemeinen Designs ist allerdings die explizite funktionale Form dieses Zusammenhangs nicht offensichtlich. Es wurde dargelegt, wie sich die Schätzer als Funktionen der Mittelwerte darstellen lassen, und dass die Funktionen in einer Umgebung der Erwartungswerte ein nicht verschwindendes Differential besitzen. Mit dieser Darstellung der Schätzer werden die zahlreichen Ergebnisse anwendbar, die die statistische Theorie für Funktionen von Mittelwerten unter diesen Umständen bereitstellt. So konnte z.B. gezeigt werden, dass die Schätzer asymptotisch normalverteilt sind, und es konnten asymptotische Konfidenzintervalle für die Zielgrößen angegeben werden.

Zur Schätzung der asymptotischen Varianz der Schätzer für die Response- und Input-Funktion wurden verschiedene Verfahren basierend auf der Delta-Methode und dem Jackknife-Verfahren diskutiert. Für die Delta-Methode wurde ein Satz angegeben, der die numerische Approximation der Gradienten rechtfertigt.

Beim Jackknife-Verfahren wurden zwei verschiedene Ansätze verfolgt. Für den Jackknife-Varianzschätzer vom Typ I wurde auf Pseudowerte zurückgegriffen, die Arvesen schon 1969 für die Zweistichprobensituation vorgeschlagen hat, und gezeigt, dass er streng konsistent für die asymptotischen Varianzen der diskutierten Schätzer ist. Dabei wurde von dem Ergebnis Gebrauch gemacht, dass sich die Schätzer als stetig differenzierbare Funktion von Mittelwerten darstellen lassen. Als Verbesserung zu Arvesen wurde die strenge Konsistenz der Jackknife-Varianzschätzer für Funktionen dieses Typs bewiesen, ohne die Existenz der Ableitungen zweiter Ordnung zu fordern. Insbesondere bei der Schätzung der Input-Funktion, bei der in die Schätzung der Funktion zu einem bestimmten Zeitpunkt auch die Schätzwerte für alle vorherigen Zeitpunkte eingehen und die Ableitungen dementsprechend eine verschachtelte Struktur besitzen, ist schon die Ermittlung der Ableitungen erster Ordnung sehr aufwändig. Mit den Ergebnissen dieser Arbeit werden die Ableitungen zweiter Ordnung nun nicht mehr benötigt.

Als Alternative zum Jackknife-Varianzschätzer vom Typ I wurde vorgeschlagen, die Pseudowerte nicht unter Auslassung ganzer Vektoren, sondern einzelner Komponenten von Vektoren zu bilden. Dies führt im Vergleich zum ersten Ansatz zu einer größeren Anzahl von Pseudowerten, was dazu beitragen könnte, die

---

Eigenschaften des asymptotisch konsistenten Jackknife-Varianzschätzers bei kleinen Stichproben zu verbessern. Mit einem ähnlichen Ansatz konnte Pigeot (1991) einen verbesserten Jackknife-Schätzer für das gemeinsame Odds Ratio in geschichteten Kontingenztafeln herleiten. Für die im Rahmen dieser Arbeit betrachteten Situationen scheint dieser Ansatz besonders vielversprechend, da hier häufig mehr Messzeitpunkte pro Untersuchungseinheit als Untersuchungseinheiten vorliegen. Basierend auf modifizierten Pseudowerten wurde ein neuer Jackknife-Varianzschätzer (Typ II) vorgeschlagen, von dem gezeigt werden konnte, dass er ebenfalls streng konsistent für die asymptotische Varianz der diskutierten Schätzer ist.

In einer Simulationsstudie wurde das Verhalten der Schätzer für die Response- und Input-Funktion in praxisnahen Situationen untersucht. Dabei wurde zunächst in pharmakokinetischen Simulationen der Frage nachgegangen, wie gut die Grenzwerte der Schätzer die Response- und Input-Funktion in einigen pharmakokinetischen Standardmodellen approximieren.

Bei den insgesamt 60 Messzeitpunkten der sechs betrachteten pharmakokinetischen Modelle betrug die Abweichung zwischen der numerischen Approximation der Response-Funktion  $\tilde{c}_{po}(t)$  und der Response-Funktion  $c_{po}(t)$  im Mittel 1.32%. Die Abweichung zwischen der numerischen Approximation der Input-Funktion  $\tilde{\alpha}(t)$  und der Input-Funktion  $\alpha(t)$  betrug im Mittel 1.02%. Mit zehn bis elf Meßzeitpunkten können also gute Approximationen der Zielfunktionen erreicht werden.

In statistischen Simulationen wurde das Verhalten der Schätzer bei verschiedenen Fallzahlen und für unterschiedliche Fehlermodelle betrachtet. Hier zeigte sich, dass die Jackknife-Schätzer und die numerische Delta-Methode sehr ähnliche Ergebnisse lieferten, während mit der Bootstrap-Methode sowohl bei der Schätzung der Standardabweichung als auch bei der Konstruktion von Konfidenzintervallen zum Teil deutlich schlechtere Resultate erzielt wurden.

Mit den Jackknife-Schätzern und der Delta-Methode konnten in den statistischen Simulationen bei normalverteilten Fehlern auch bei sehr geringen Fallzahlen gute Schätzungen der Standardabweichung der Response- und der Input-Funktion erzielt werden. So betrug mit normalverteilten Fehlern für diese drei Schätzer schon bei einer Fallzahl von sechs Beobachtungen pro Stichprobe die mittlere Abweichung von der simulierten Standardabweichung weniger als 3% bei der Schätzung der Response-

---

Funktion und weniger als 2% bei der Schätzung der Input-Funktion. Zur Konstruktion von asymptotischen 95% Konfidenzintervallen, die mindestens eine Überdeckungswahrscheinlichkeit von 94% haben, waren in den in der Simulationsstudie betrachteten Situationen mit normalverteilten Fehlern jeweils 18 Beobachtungen in den beiden Stichproben ausreichend.

Generell lieferten alle Schätzer bei normalverteilten Fehlern bessere Ergebnisse als bei nicht normalverteilten Fehlern.

Als Ergebnis der Simulationsstudie kann die Bootstrap-Methode zur Schätzung der Standardabweichung der Schätzer für die Response- und Input-Funktion nicht empfohlen werden. Die gilt auch für das im Rahmen der Simulationsstudie betrachtete Bootstrap-Konfidenzintervall, wobei allerdings zu beachten ist, dass hier nur ein sehr einfaches Konfidenzintervall basierend auf Normalverteilungsquantilen und der geschätzten Standardabweichung berücksichtigt wurde. In der Theorie der Bootstrap-Verfahren gibt es noch zahlreiche weitere Ansätze zur Konstruktion von Konfidenzintervallen, mit denen sich wahrscheinlich noch Verbesserungen erzielen lassen. Dies könnte ein Ansatz für weitere Untersuchungen sein.

Im Rahmen der in den statistischen Simulationen betrachteten Situationen stellte der Jackknife-Schätzer vom Typ II im Vergleich zum Typ I keine Verbesserung dar, sondern produzierte sehr ähnliche Ergebnisse. Dennoch sollte man diesen Ansatz nicht aus dem Auge verlieren. So ist es z.B. möglich, dass die Vorteile dieses Ansatzes erst bei Situationen zum Tragen kommen, in denen die Anzahl der Messungen pro Untersuchungseinheit in Relation zur Anzahl der Untersuchungseinheiten größer ist als in der Simulationsstudie. Ferner ist die Frage interessant, inwieweit sich mit den Pseudowerten vom Typ II Verbesserungen erzielen lassen, wenn das Jackknife-Verfahren zur Korrektur des Bias eines Schätzers eingesetzt wird.

Zur Illustration der in dieser Arbeit diskutierten Methoden wurde der zeitliche Verlauf der Wirkstofffreisetzung aus einer Theophyllin Retardformulierung geschätzt. Dazu wurden Theophyllin-Konzentrationen nach intravenöser und oraler Gabe des Wirkstoffes aus zwei unterschiedlichen klinischen Studien benutzt, d.h. die Konzentrationsmessungen nach intravenöser und oraler Gabe stammten jeweils von verschiedenen Probanden. Dabei lagen die Variationskoeffizienten (Standardabweichung / Mittelwert) der Theophyllin-Konzentrationen für die meisten

---

Meßzeitpunkte im Bereich von 20 bis 30%. Dennoch wurde der freigesetzte Wirkstoffanteil für alle Zeitpunkte ab 1 h mit einem Variationskoeffizienten (asymptotische Standardabweichung des Schätzers / Schätzwert) von unter 10% geschätzt. In diesem Beispiel konnte also mit historischen intravenösen Daten als Referenz eine recht genaue Schätzung des Freisetzungsprofils erreicht werden. Dies deutet darauf hin, dass es nicht nötig ist, bei jeder Freisetzungsuntersuchung z.B. in einer Cross-Over Studie für jeden Probanden Konzentrationen nach oraler und intravenöser Gabe zu messen, um die Freisetzung intra-individuell schätzen zu können. Auch mit der Verwendung von häufig bereits vorhandenen historischen intravenösen Daten lassen sich gute Ergebnisse erzielen.

Das dieser Arbeit zu Grunde gelegte statistische Modell enthält unter anderem die Voraussetzung einer streng monoton fallenden Impuls-Response (siehe Kapitel 2.2). Diese Annahme ist natürlich, wenn man sich für die Modellierung der Wirkstofffreisetzung interessiert. Als Referenz zur oralen Gabe der Formulierung wird dann üblicherweise eine intravenöse Form verabreicht, wonach die Wirkstoffkonzentrationen in der Regel streng monoton fallen. Bei solchen Profilen ist die Verwendung der log-linearen AUC Regel vorteilhaft, die den in dieser Arbeit diskutierten Schätzern zu Grunde liegt. Interessiert man sich allerdings nicht für die Wirkstofffreisetzung, sondern für den Wirkstofftransport ins Blut, gibt man als Referenz zur oralen Formulierung keine intravenöse Form, sondern eine orale Lösung. Die Funktion  $\mu_L(t)$ , die die Wirkstoffkonzentrationen nach Gabe der Lösung beschreibt, dient dann als Impuls-Response:

$$c_{po}(t) = \mu_L(t) * \alpha'(t),$$

und die Funktion  $\alpha(t)$  beschreibt den zeitlichen Verlauf des Wirkstofftransports ins Blut.

Bei oraler Gabe einer Lösung sind die Wirkstoffkonzentrationen im Blut zum Zeitpunkt der Dosierung null und steigen dann in der Regel monoton an, bis sie ein Maximum erreichen und zu fallen beginnen. Bei einem solchen Profil sind die in dieser Arbeit beschriebenen Verfahren zur Schätzung von Lösungen der Konvolutionsgleichung nicht direkt anwendbar, da die Verwendung der log-linearen AUC Regel bei nicht monoton fallenden Profilen zu nicht definierten Brüchen mit

---

einer null im Nenner führen kann. Benutzt man allerdings eine lineare Regel wie z.B. die Trapezmethode

$$A \hat{U} C_{(t_i, t_j)} = 0.5 \cdot (t_j - t_i) \cdot (\bar{c}_{\bullet}(t_i) + \bar{c}_{\bullet}(t_j)),$$

kann man Schätzer für die Response- und Input-Funktion konstruieren, die auch bei einer Wirkstofflösung als Referenz anwendbar sind. Da sie den in dieser Arbeit diskutierten Schätzern sehr ähnlich sind, können ihre asymptotischen Eigenschaften mit den hier bereitgestellten Methoden leicht abgeleitet werden, indem man die Schätzer als Funktion von Mittelwerten dargestellt. Durch die Verwendung der linearen Regel vereinfachen sich die Ableitungen. Bei der Konvolution könnte es unter gewissen Umständen sogar möglich sein, exakte Formeln für den Erwartungswert und die Varianz des Schätzers für die Response-Funktion anzugeben.

Soll in der pharmazeutischen Praxis das Freisetzungsprofil einer oralen Formulierung *in vivo* bestimmt werden, werden häufig Cross-Over Studien durchgeführt, in denen einer Anzahl von Probanden sowohl die orale Formulierung als auch die intravenöse Referenz appliziert wird. Für jeden Probanden kann dann mittels numerischer Dekonvolution sein individuelles Freisetzungsprofil bestimmt werden. Der Mittelwert dieser Profile wird oft als Schätzer für die Input-Funktion benutzt, und seine Varianz wird mittels der empirischen Varianz der individuellen Profile geschätzt.

Wenn eine orale Formulierung eines Arzneimittels entwickelt wird, ist in der Regel die Elimination des Wirkstoffes nach intravenöser Gabe bereits hinlänglich bekannt, da entsprechende Studien schon in einem sehr frühen Stadium des pharmazeutischen Entwicklungsprozesses durchgeführt werden. Als Alternative zum Cross-Over Design könnten also auch, wie in dem Theophyllin-Beispiel dargelegt, historische intravenöse Daten als Referenz genutzt werden. Bei der Schätzung der Input-Funktion wurde im Rahmen dieser Arbeit ein Modell unterstellt, in dem die Beobachtungen für die Impuls-Response (Konzentrationen nach intravenöser Gabe) und die Response-Funktion (Konzentrationen nach oraler Gabe) stochastisch unabhängig sind. Diese Annahme scheint sehr plausibel bei der Verwendung historischer Referenzen, während sie in Cross-Over Studien im Einzelfall zu prüfen ist.

Für die beschriebenen Cross-Over Studien stellt sich die Frage, inwieweit es überhaupt notwendig ist, noch einmal eine intravenöse Form als Referenz zur oralen Formulierung zu applizieren, oder ob die Verwendung vorhandener historischer

---

Referenzen nicht ausreichend ist. Die in dieser Arbeit entwickelten Methoden bieten die Möglichkeit, auch mit historischen Referenzen Schätzungen für die Varianz der Freisetzungsfunktion anzugeben. Auf dieser Basis könnte in weiteren Überlegungen der Frage nachgegangen werden, ob die Verwendung historischer Referenzen, die durch die Nutzung von bereits vorhandenem Datenmaterial wesentlich kostengünstiger ist, empfehlenswert oder mit einem Effizienzverlust bei der Schätzung der Freisetzungsfunktion verbunden ist. Wie oben bereits erläutert, deutet das diskutierte Theophyllin-Beispiel darauf hin, dass auch mit historischen intravenösen Daten als Referenz recht genaue Schätzungen von Freisetzungsprofilen möglich sind. Zudem werden bei der Entwicklung einer Retard-Formulierung die beschriebenen Cross-Over Studien in der Regel nur für weit fortgeschrittene Entwicklungskandidaten durchgeführt. Bei experimentellen Formulierungen oder frühen Entwicklungskandidaten greift man in der Regel sowieso auf historische Daten als intravenöse Referenz zurück. In diesen Fällen ist die Schätzung der Varianz der Input-Funktion über die Berechnung von individuellen Profilen nicht möglich. Man muss dazu auf Methoden zurückgreifen, wie sie in dieser Arbeit vorgestellt wurden.

Bei der Schätzung der Response-Funktion wurde im Rahmen dieser Arbeit immer angenommen, dass die Input-Funktion (Freisetzung) an den Messzeitpunkten direkt beobachtet werden kann. Dies ist in der Praxis auch für verschiedene Wirkstoffformulierungen der Fall. Bei einem Pflaster lässt sich z.B. prüfen, wieviel Wirkstoff zu verschiedenen Zeitpunkten noch auf dem Pflaster verblieben ist, woraus man rückschließen kann, wieviel bereits abgegeben wurde. Weitaus häufiger sind aber Fälle, in denen die Freisetzung nicht direkt beobachtet werden kann. Dies ist z.B. bei oralen Formulierungen der Fall.

Bei den in Kapitel 2 beschriebenen *in vitro* / *in vivo* Korrelationen wird z.B. die *in vivo* Freisetzung des Wirkstoffes typischerweise geschätzt, indem zunächst die Freisetzung *in vitro* ermittelt wird. Diese wird dann mittels einer geschätzten Regressionsfunktion, die den Zusammenhang zwischen der Freisetzung *in vitro* und der Freisetzung *in vivo* beschreibt, in die *in vivo* Freisetzung übersetzt. In dieser Situation kann der in dieser Arbeit diskutierte Schätzer für die Response-Funktion mit den geschätzten *in vivo* Freisetzungsprofilen als Input-Funktion angewendet werden. Dabei ist allerdings zu beachten, dass man nicht mit beobachteten, sondern mit geschätzten Werten arbeitet und die Varianz der geschätzten Regressionsparameter



---

unterschlägt. Dies kann zu einer Unterschätzung der Varianz des Schätzers der Response-Funktion führen.

Im Rahmen von Experimenten zur Etablierung einer *in vitro* / *in vivo* Korrelation gelingt es häufig, durch Variation der Versuchsparameter *in vitro* Freisetzungsmodele zu identifizieren, mit denen die Korrelation zwischen der *in vivo* Freisetzung und der *in vitro* Freisetzung nahe eins ist. In diesen Fällen sollte der Vorhersagefehler vernachlässigbar sein. Die Entwicklung statistischer Methoden zur Schätzung der Varianz der Response-Funktion, die auch den Vorhersagefehler berücksichtigen, wenn die *in vivo* Freisetzung aus der *in vitro* Freisetzung geschätzt werden muss und die durch diesen Schritt induzierte Variabilität nicht vernachlässigbar ist, ist eine interessante Aufgabe für künftige Forschungen.

In der pharmazeutischen Forschung und Qualitätskontrolle werden numerische Verfahren zur Konvolution und Dekonvolution routinemäßig bei der Entwicklung oraler Formulierungen, bei *in vitro* / *in vivo* Korrelationen und bei anderen Problemen angewendet, die im Zusammenhang mit der Wirkstofffreisetzung und dem Wirkstofftransport stehen. Die in dieser Arbeit definierten Schätzer für die Response- und Input-Funktion orientieren sich an bekannten Point-Area Verfahren zur numerischen Durchführung von Konvolutionen und Dekonvolutionen und basieren auf den mittleren Wirkstoffprofilen. In weiteren Untersuchungen könnten Schätzer von Interesse sein, die auf Medianen oder getrimmten Mittelwerten beruhen. Solche Schätzer sollten im Vergleich zu den in dieser Arbeit diskutierten robuster gegenüber Ausreißern und Verletzungen der Modellannahmen sein.

Neben den Point-Area Verfahren gibt es in der biopharmazeutischen Literatur zahlreiche weitere Ansätze zur numerischen Durchführung von Konvolutionen und Dekonvolutionen. Sehr beliebt sind z.B. auch Methoden, die Splines benutzen (Yu, Hwang, Gupta, 1997) oder auf der Minimierung von Kleinste-Quadrate Zielfunktionen beruhen (Verotta, 1989). Die Betrachtung dieser Verfahren unter statistischen Aspekten stellt eine interessante Aufgabe für weitere Forschungen mit unmittelbarem praktischen Nutzen dar. Da sie auf unterschiedlichen mathematischen Ansätzen basieren, ist z.B. die Frage von großen Interesse, inwieweit aus diesen Verfahren abgeleitete statistische Schätzer vergleichbare Varianzen haben. Mit den in dieser Arbeit vorgestellten Ergebnissen ist ein erster Schritt zur Beantwortung dieser Frage erfolgt, weitere Überlegungen in dieser Richtung sollten folgen.

---

## Literatur

- Abbott GmbH & Co KG (formerly Knoll GmbH). *Study on the absolute bioavailability of a new Theophylline-SR-Formulation (Form 2) compared to Afonilum® Novo Injektionslösung in healthy male nonsmokers after single dose administration*. Knoll Report MPF/HP 9219E, 1992.
- Abbott GmbH & Co KG (formerly Knoll GmbH). *Report on the relative bioavailability of a new Theophylline-SR-500 mg formulation compared to an aqueous Theophyllin solution in fasted healthy male non-smoking volunteers after single dose administration*. Knoll Report MPF/EH 9322E, 1993.
- Ahmad IA. *Multisample Jackknife Statistics*. Proceedings of the Survey Research Methods Section, American Statistical Association 1981; 318-22.
- Apostol T. *Mathematical Analysis*. Addison Wesley, London, 1964
- Arvesen JN. *Jackknifing U-Statistics*. Annals of Mathematical Statistics 1969, 40: 2076-100.
- Breslow NE, Liang KY. *The variance of the Mantel-Haenszel estimator*. Biometrics 1982; 38: 943-52.
- Dunne A, O'Hara T, Devane J. *A new approach to modelling the relationship between in vitro and in vivo drug dissolution/absorption*. Statistics in Medicine 1999, 18: 1865-76.
- Elashoff JD. *nQuery advisor (version 4.0 user's guide)*. Statistical Solution, Boston. 2001.
- FDA (Food and Drug Administration). Center for Drug Evaluation and Research (CDER). *Guidance for Industry. Extended Release Oral Dosage Forms: Development, Evaluation, and Application of In Vitro/In Vivo Correlations*. 1997.
- Gänslers P, Stute W. *Wahrscheinlichkeitstheorie*, Springer Verlag, Berlin. 1977.

- 
- Gagnon RC, Peterson JJ. *Estimation of confidence intervals for area under the curve from destructively obtained pharmacokinetic data.* Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics 1998; 26: 87-102.
- Gather U, Köhne S, Pigeot I. *Jackknife estimators of a relative risk in 2x2 and 2x2xK contingency tables.* Statistica Neerlandica 1999; 53: 178-96.
- Gray HL, Schucany WR. *The generalized jackknife statistic.* Marcel Dekker, New York. 1972.
- Gillespie WR. *Convolution-based approaches for in vivo–in vitro correlation modeling.* Advances in experimental medicine and biology 1997; 423: 53-65.
- Hartung J. *Statistik (10. Auflage).* R. Oldenbourg Verlag, München, Wien. 1995.
- Holzer SM. *Numerische Differentiation und Differenzenverfahren.* Skriptum zur Vorlesung Mathematik. Institut für Mathematik und Bauinformatik, Universität der Bundeswehr, München. 2002.
- Jones HL. *Jackknife estimates of functions of stratum means.* Biometrika 1974; 61: 343-8.
- Langenbucher F. *Improved understanding of convolution algorithms correlating body response with drug input.* Die Pharmazeutische Industrie 1982a; 44: 1275-8.
- Langenbucher F. *Numerical convolution/deconvolution as a tool for correlating in vitro with in vivo drug availability.* Die Pharmazeutische Industrie 1982b; 1: 1166-71.
- Mauger DT, Chinchilli VM. *In vitro-in vivo relationships for oral extended-release drug products.* Journal of Biopharmaceutical Statistics. 1997; 7(4): 565-578.
- Meier J, Rettig H, Hess, H. *Biopharmazie.* Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York. 1981.
- Miller RG. *The jackknife – a review.* Biometrika 1974; 61: 1-15.

- 
- O'Hara T, Hayes S, Davis J, Devane J, Smart T, Dunne A. *In vivo - in vitro correlation (IVIVC) modeling incorporating a convolution step*. Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics 2001; 28: 277-98.
- Pigeot I. *A jackknife estimator of a combined odds ratio*. Biometrics 1991; 47: 373-81.
- Pigeot I. *Asymptotic properties of several jackknife estimators of a common odds ratio*. Journal of Applied Statistical Sciences 1995; 2: 45-59.
- Pigeot I, Strugholtz H. *Jackknife variances and confidence intervals of the Mantel-Haenszel estimator*. Statistical Papers 1994; 35: 255-72.
- Quenouille MH. *Approximate tests of correlation in time series*. Journal of the Royal Statistical Society 1949; B11: 68-84.
- Quenouille MH. *Notes on bias in estimation*. Biometrika 1956; 43: 353-60.
- SAS Institute Inc., *SAS/IML User's Guide, Version 8*. Cary, NC: SAS Institute Inc., 1999a.
- SAS Institute Inc., *SAS/STAT User's Guide, Version 8*. Cary, NC: SAS Institute Inc., 1999b.
- Serfling R. *Approximation theorems of mathematical statistics*. Wiley, New York. 1980.
- Shao J, Tu D. *The jackknife and the bootstrap*. Springer, New York. 1995.
- Shi X. *The approximate independence of jackknife pseudo-values and the bootstrap methods*. J. Wuhan Inst. Hydra. Elect. Engin. 1984; 2: 83-90.
- Thorburn DE. *On the asymptotic normality of the jackknife*. Scandinavian Journal of Statistics 1977; 4: 113-8
- Tukey J. *Bias and confidence in not quite large samples (Abstract)*. Annals of Mathematical Statistics 1958; 29: 614.

- 
- Vaughan D, Dennis M. *Mathematical basis of point-area deconvolution method for determining in vivo input functions*. Journal of Pharmaceutical Sciences 1978; 67: 663-6.
- Veng-Pedersen P. *Linear and nonlinear system approaches in pharmacokinetics: How much do they have to offer? I. General considerations*. Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics 1988a; 16: 413-72.
- Veng-Pedersen P. *System approaches in pharmacokinetics: II. Applications*. Journal of Clinical Pharmacology 1988b; 28: 97-104.
- Verotta D. *An inequality-constraint least-squares deconvolution method*. Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics 1989; 17: 269-89.
- Wettengel R. *Theophyllin – Rückblick, Standortbestimmung und Ausblick*. Arzneimittelforschung 1998; 48 No.5a: 535-39.
- Yu Z, Hwang SH, Gupta SK. *DEMONS – a new deconvolution method for estimating drug absorbed at different time intervals and/or drug disposition model parameters using a monotonic cubic spline*. Biopharmaceutics and Drug Disposition 1997; 18.6: 475-87.

---

## Anhang

### Anhang A: Grenzwertsätze für transformierte Zufallsvektoren und Jackknife-Statistiken

Satz A.1: (siehe *Serfling*, 1980, S. 24)

Sei  $\{X_n\}_{n \in \mathbb{N}}$  eine Folge  $k$ -dimensionaler Zufallsvektoren,  $k \geq 1$  und  $X$  ebenfalls ein  $k$ -dimensionaler Zufallsvektor, definiert auf einem gemeinsamen Wahrscheinlichkeitsraum. Sei weiterhin eine auf dem  $\mathfrak{R}^k$  definierte vektorwertige Borelfunktion  $h: \mathfrak{R}^k \rightarrow \mathfrak{R}^m$  gegeben, wobei  $h$  stetig sei mit  $P_X$ -Wahrscheinlichkeit 1. Es gelte ferner, dass die Folge  $\{X_n\}_{n \in \mathbb{N}}$  fast sicher gegen  $X$  konvergiert für  $n \rightarrow \infty$ , in Zeichen  $\lim_{n \rightarrow \infty} X_n = X$  f.s., dann gilt:  $\lim_{n \rightarrow \infty} h(X_n) = h(X)$  f.s..

Satz A.2: (siehe *Serfling*, 1980, S. 122)

Sei  $\{X_n\}_{n \in \mathbb{N}}$  eine Folge  $k$ -dimensionaler Zufallsvektoren,  $k \geq 1$ , die für  $n \rightarrow \infty$  asymptotisch normalverteilt ist, in Zeichen

$$D\left(\sqrt{n}(X_n - \mu)\right) \xrightarrow{n \rightarrow \infty} N(0, \Sigma)$$

mit  $\mu \in \mathfrak{R}^k$  und  $\Sigma \in \mathfrak{R}^{k \times k}$  eine Kovarianzmatrix. Außerdem sei eine vektorwertige Funktion  $h: \mathfrak{R}^k \rightarrow \mathfrak{R}^m$  gegeben, die in jeder Komponente  $h_i(\mu; t)$ ,  $t \in \mathfrak{R}^k$  ein in  $x = \mu$  nicht verschwindendes Differential besitzt, dann gilt:

$$D\left(\sqrt{n}(h(X_n) - h(\mu))\right) \xrightarrow{n \rightarrow \infty} N(0, D\Sigma D')$$

mit

$$D := \left( \frac{\partial h_i(x)}{\partial x_j} \Big|_{x=\mu} \right) \in \mathfrak{R}^{m \times k} .$$

---

Satz A.3: (siehe *Shao, Tu*, 1995, S. 25)

Sei  $V_1, V_2, \dots$  eine Folge unabhängig und identisch verteilter  $k$ -dimensionaler Zufallsvektoren mit  $\vartheta = E\{V_1\}$ ,  $\Sigma = \text{Var}\{V_1\}$ . Sei  $T_n = h(\bar{V}_n)$  eine Funktion des Mittelwertes mit  $h: \mathfrak{R}^k \rightarrow \mathfrak{R}$  und  $\nabla h$  sei definiert in einer Umgebung von  $\vartheta$ ,  $\nabla h(\vartheta) \neq 0$ , und  $\nabla h(\vartheta)$  stetig an der Stelle  $\mu$ . Ferner sei  $v_{Jack}$  die zu  $T_n$  gehörende Jackknife-Varianz und  $\sigma_n^2 = n^{-1} \nabla h(\vartheta)' \Sigma \cdot \nabla h(\vartheta)$ , dann ist  $v_{Jack}$  streng konsistent für  $\sigma_n^2$

$$v_{jack} / \sigma_n^2 \xrightarrow{n \rightarrow \infty} 1 \quad f.s.$$

und es gilt

$$D\left(\sqrt{n}(T_n - \vartheta) / \sqrt{v_{Jack}}\right) \xrightarrow{n \rightarrow \infty} N(0, 1).$$

---

## Anhang B: Symbolverzeichnis

(siehe auch Kapitel 2.2 „Notation und Modellannahmen“)

$0$	Nullvektor oder – matrix passender Dimension
$N$	Menge der natürlichen Zahlen
$\mathfrak{R}$	Menge der reellen Zahlen
$\mathfrak{R}^k$	$\{(x_1, \dots, x_k) \mid x_i \in \mathfrak{R}\}$
$N(\mu, \sigma^2)$	Normalverteilung mit Erwartungswert $\mu$ und Varianz $\sigma^2$
$\lim_{n \rightarrow \infty} X_n = X \text{ f.s.}$	die Folge der Zufallsvariablen $X_n$ konvergiert fast sicher gegen $X$
$X_n \xrightarrow{n \rightarrow \infty} X \text{ f.s.}$	ebenfalls: die Folge der Zufallsvariablen $X_n$ konvergiert fast sicher gegen $X$
$D(X_n) \xrightarrow{n \rightarrow \infty} X$	die Folge der Zufallsvariablen $X_n$ konvergiert nach Verteilung gegen $X$
$u_{1-\alpha}$	$1 - \alpha$ Quantil der Standard-Normalverteilung
$1_j$	Spaltenvektor mit $j$ Einsen: $\underbrace{(1, \dots, 1)}_j$
$e_k^i$	$i$ -ter Einheitsvektor der Länge $k$ $e_k^i = \underbrace{(0, \dots, 1, \dots, 0)}_k$
$I_m$	$m \times m$ Einheitsmatrix
$\ x\ $	euklidische Norm eines Vektors $\ x\ ^2 = x' \cdot x$
$\nabla h(x)$	Gradient der Funktion $h(x)$



---

$\frac{\partial h}{\partial x_i}$	erste partielle Ableitung der Funktion $h(x)$
$\frac{\partial^2 h}{\partial x_i \partial x_j}$	zweite partielle Ableitung der Funktion $h(x)$
$O(h)$	Landau-Symbol: $u(h) = O(h)$ wenn $ u(h)/h  < M$ für $h \rightarrow 0$
$\min\{A\}, \max\{A\}$	Minimum und Maximum einer endlichen, nichtleeren Menge $A$
$tr(\Sigma)$	Spur (trace) einer Matrix $\Sigma$
$\rho(X, Y)$	Korrelation zweier Zufallsvariablen $X$ und $Y$
■	Ende eines Beweises

## Anhang C: Ergebnisse der pharmakokinetischen Simulationen

**Tabelle C.1: Ergebnisse der pharmakokinetischen Simulationen zur Schätzung der Response-Funktion im Ein-Kompartiment-Modell**

Zeit (h)	Freisetzungsmodell								
	konkav ( $\gamma = 0.3, \delta = 0.5$ )			linear ( $\gamma = 0.3, \delta = 1$ )			sigmoidal ( $\gamma = 0.3, \delta = 2$ )		
	$c_{po}(t)$	$\tilde{c}_{po}(t)$	$\Delta^a$	$c_{po}(t)$	$\tilde{c}_{po}(t)$	$\Delta^a$	$c_{po}(t)$	$\tilde{c}_{po}(t)$	$\Delta^a$
0.5	0.3	0.31	1.5	0.13	0.13	0.1	0.02	0.02	-1.2
1	0.38	0.38	1.2	0.24	0.24	0.1	0.08	0.08	-0.6
2	0.43	0.44	1.1	0.38	0.38	0.2	0.27	0.27	-0.5
3	0.44	0.45	1	0.46	0.46	0.3	0.47	0.47	-0.2
4	0.43	0.43	0.9	0.5	0.5	0.3	0.6	0.6	0
6	0.38	0.38	0.9	0.48	0.49	0.6	0.61	0.61	0.9
8	0.32	0.33	0.9	0.42	0.42	0.7	0.48	0.48	1.2
12	0.22	0.23	1.3	0.28	0.28	1.6	0.26	0.27	1.3
16	0.15	0.15	1.5	0.16	0.17	2	0.15	0.15	1.3
24	0.07	0.07	3.4	0.05	0.06	3.5	0.04	0.04	1.3

a. 
$$\Delta = 100 \cdot \left( \tilde{c}_{po}(t) - c_{po}(t) \right) / c_{po}(t)$$

**Tabelle C.2: Ergebnisse der pharmakokinetischen Simulationen zur Schätzung der Response-Funktion im Zwei-Kompartiment-Modell**

Zeit (h)	Freisetzungsmodell								
	konkav ( $\gamma = 0.3, \delta = 0.5$ )			linear ( $\gamma = 0.3, \delta = 1$ )			sigmoidal ( $\gamma = 0.3, \delta = 2$ )		
	$c_{po}(t)$	$\tilde{c}_{po}(t)$	$\Delta^a$	$c_{po}(t)$	$\tilde{c}_{po}(t)$	$\Delta^a$	$c_{po}(t)$	$\tilde{c}_{po}(t)$	$\Delta^a$
0.5	0.29	0.3	2.5	0.13	0.13	0.2	0.02	0.02	-2
1	0.35	0.36	1.9	0.23	0.23	0.2	0.08	0.08	-0.9
2	0.38	0.39	1.7	0.35	0.35	0.4	0.26	0.25	-0.8
3	0.37	0.38	1.5	0.4	0.4	0.5	0.43	0.42	-0.3
4	0.34	0.35	1.3	0.41	0.42	0.5	0.52	0.52	0.1
6	0.29	0.29	1.5	0.38	0.38	1.2	0.48	0.49	1.9
8	0.24	0.24	1.4	0.31	0.32	1.4	0.35	0.36	2.4
12	0.17	0.17	2.3	0.2	0.21	3.3	0.19	0.19	2.9
16	0.13	0.13	2	0.14	0.14	2.9	0.12	0.12	2
24	0.08	0.09	3.2	0.08	0.08	2.7	0.07	0.07	1.5

a. 
$$\Delta = 100 \cdot \left( \tilde{c}_{po}(t) - c_{po}(t) \right) / c_{po}(t)$$

**Tabelle C.3: Ergebnisse der pharmakokinetischen Simulationen zur Schätzung der Input-Funktion im Ein-Kompartiment-Modell**

Zeit (h)	Freisetzungsmodell								
	konkav ( $\gamma = 0.3, \delta = 0.5$ )			linear ( $\gamma = 0.3, \delta = 1$ )			sigmoidal ( $\gamma = 0.3, \delta = 2$ )		
	$\alpha(t)$	$\tilde{\alpha}(t)$	$\Delta^a$	$\alpha(t)$	$\tilde{\alpha}(t)$	$\Delta^a$	$\alpha(t)$	$\tilde{\alpha}(t)$	$\Delta^a$
0.5	0.32	0.32	-1.5	0.14	0.14	-0.1	0.02	0.02	1.2
1	0.42	0.42	-1.2	0.26	0.26	-0.1	0.09	0.09	0.6
2	0.54	0.53	-1.1	0.45	0.45	-0.2	0.3	0.3	0.5
3	0.61	0.61	-1	0.59	0.59	-0.3	0.56	0.56	0.3
4	0.67	0.66	-1	0.7	0.7	-0.3	0.76	0.76	0.1
6	0.74	0.73	-1	0.83	0.83	-0.5	0.96	0.95	-0.6
8	0.79	0.78	-1	0.91	0.9	-0.6	1	0.99	-0.8
12	0.85	0.84	-1.1	0.97	0.96	-0.9	1	0.99	-0.8
16	0.89	0.88	-1.1	0.99	0.98	-1	1	0.99	-0.8
24	0.93	0.92	-1.4	1	0.99	-1.1	1	0.99	-0.8

a.  $\Delta = 100 \cdot (\tilde{\alpha}(t) - \alpha(t)) / \alpha(t)$

**Tabelle C.4: Ergebnisse der pharmakokinetischen Simulationen zur Schätzung der Input-Funktion im Zwei-Kompartiment-Modell**

Zeit (h)	Freisetzungsmodell								
	konkav ( $\gamma = 0.3, \delta = 0.5$ )			linear ( $\gamma = 0.3, \delta = 1$ )			sigmoidal ( $\gamma = 0.3, \delta = 2$ )		
	$\alpha(t)$	$\tilde{\alpha}(t)$	$\Delta^a$	$\alpha(t)$	$\tilde{\alpha}(t)$	$\Delta^a$	$\alpha(t)$	$\tilde{\alpha}(t)$	$\Delta^a$
0.5	0.32	0.31	-2.4	0.14	0.14	-0.2	0.02	0.02	2
1	0.42	0.41	-2	0.26	0.26	-0.2	0.09	0.09	1
2	0.54	0.53	-1.8	0.45	0.45	-0.4	0.3	0.3	0.8
3	0.61	0.6	-1.6	0.59	0.59	-0.5	0.56	0.56	0.3
4	0.67	0.66	-1.5	0.7	0.7	-0.5	0.76	0.76	0
6	0.74	0.73	-1.6	0.83	0.83	-0.9	0.96	0.95	-1.1
8	0.79	0.78	-1.5	0.91	0.9	-1	1	0.98	-1.4
12	0.85	0.83	-1.8	0.97	0.96	-1.7	1	0.98	-1.6
16	0.89	0.87	-1.8	0.99	0.97	-1.7	1	0.98	-1.6
24	0.93	0.91	-2	1	0.98	-1.8	1	0.98	-1.5

a.  $\Delta = 100 \cdot (\tilde{\alpha}(t) - \alpha(t)) / \alpha(t)$

## Anhang D: Ergebnisse der statistischen Simulationen

**Tabelle D.1: Deskriptive Statistiken für den Betrag der relativen Differenz zwischen geschätzter und simulierter Standardabweichung des Schätzers der Response-Funktion (normalverteilte, unabhängige Fehler)**

$n = n^*$	Varianzschätzer	$ \Delta ^a$					
		N <sup>b</sup>	Mean	Std	Min	Median	Max
6	Jackknife I	10	2.7	2.4	0	1.8	7.7
	Jackknife II	10	2.7	2.4	0	1.8	7.7
	Delta-Methode	10	2.7	2.4	0	1.8	7.8
	Bootstrap	10	10.4	2.5	7.2	9.9	15.4
12	Jackknife I	10	2	1.7	0.1	1.7	4.8
	Jackknife II	10	2	1.7	0.1	1.7	4.8
	Delta-Methode	10	2	1.7	0.1	1.7	4.8
	Bootstrap	10	4.7	2.2	0.6	4.5	7.8
18	Jackknife I	10	0.9	1	0	0.6	3.4
	Jackknife II	10	0.9	1	0	0.6	3.4
	Delta-Methode	10	0.9	1	0.1	0.6	3.4
	Bootstrap	10	2.6	1.1	0.5	3	4.1
24	Jackknife I	10	1.5	1.4	0.1	1.5	4.1
	Jackknife II	10	1.5	1.4	0.1	1.5	4.1
	Delta-Methode	10	1.5	1.4	0.1	1.5	4.1
	Bootstrap	10	2.6	1.4	0.3	2.2	5.3

a.  $\Delta = 100 \cdot (\text{geschätzte Std.} - \text{simulierte Std}) / \text{simulierte Std}$

b. Anzahl der Messzeitpunkte

**Tabelle D.2: Deskriptive Statistiken für den Betrag der relativen Differenz zwischen geschätzter und simulierter Standardabweichung des Schätzers der Response-Funktion (normalverteilte, korrelierte Fehler)**

$n = n^*$	Varianzschätzer	$ \Delta ^a$					
		N <sup>b</sup>	Mean	Std	Min	Median	Max
6	Jackknife I	10	2.1	1.3	0.4	1.8	4.3
	Jackknife II	10	2.1	1.3	0.4	1.8	4.4
	Delta-Methode	10	2.1	1.3	0.4	1.8	4.4
	Bootstrap	10	9.6	2	5.2	9.9	12.3
12	Jackknife I	10	2.2	1.9	0.3	1.2	4.9
	Jackknife II	10	2.2	1.9	0.3	1.2	4.9
	Delta-Methode	10	2.2	1.9	0.3	1.2	4.9
	Bootstrap	10	5.4	2.4	2.6	4.7	8.6
18	Jackknife I	10	1	0.8	0.2	0.7	2.5
	Jackknife II	10	1	0.8	0.2	0.7	2.5
	Delta-Methode	10	1	0.8	0.1	0.7	2.4
	Bootstrap	10	3.1	1.3	1.6	2.7	5.3
24	Jackknife I	10	0.9	1	0.1	0.6	3.2
	Jackknife II	10	0.9	1	0.1	0.6	3.2
	Delta-Methode	10	0.9	1	0.1	0.6	3.2
	Bootstrap	10	2.3	0.9	0.9	2.2	4

a.  $\Delta = 100 \cdot (\text{geschätzte Std.} - \text{simulierte Std}) / \text{simulierte Std}$

b. Anzahl der Messzeitpunkte

**Tabelle D.3: Deskriptive Statistiken für den Betrag der relativen Differenz zwischen geschätzter und simulierter Standardabweichung des Schätzers der Response-Funktion ( $\chi^2$ -verteilte, unabhängige Fehler)**

$n = n^*$	Varianzschätzer	$ \Delta ^a$					
		N <sup>b</sup>	Mean	Std	Min	Median	Max
6	Jackknife I	10	6.6	2.1	2.4	6.8	9.5
	Jackknife II	10	6.6	2.1	2.4	6.8	9.5
	Delta-Methode	10	5.7	2.2	1.3	5.9	8.7
	Bootstrap	10	12.9	2	8.9	12.9	15.9
12	Jackknife I	10	4.8	2.8	0.2	5.5	8.8
	Jackknife II	10	4.8	2.8	0.2	5.5	8.8
	Delta-Methode	10	4.3	2.7	0.4	4.9	8.3
	Bootstrap	10	7.5	2.8	2.9	8.2	11.3
18	Jackknife I	10	3.6	1.9	0.7	3.8	6.6
	Jackknife II	10	3.6	1.9	0.7	3.8	6.6
	Delta-Methode	10	3.3	1.9	0.2	3.4	6.3
	Bootstrap	10	5.1	2.4	0.6	5.7	8.7
24	Jackknife I	10	2.4	1.9	0.4	1.9	5.8
	Jackknife II	10	2.4	1.9	0.4	1.9	5.8
	Delta-Methode	10	2.3	1.7	0.2	1.9	5.5
	Bootstrap	10	3	2.6	0.3	2.7	7.1

a.  $\Delta = 100 \cdot (\text{geschätzte Std.} - \text{simulierte Std}) / \text{simulierte Std}$

b. Anzahl der Messzeitpunkte

**Tabelle D.4: Deskriptive Statistiken für die simulierten Niveaus der nominalen 95% Konfidenzintervalle für die Response-Funktion (normalverteilte, unabhängige Fehler)**

$n = n^*$	Varianzschätzer	N <sup>a</sup>	Mean	Std	Min	Median	Max
6	Jackknife I	10	91.3	1.2	89.5	91.5	93.1
	Jackknife II	10	91.4	1.2	89.6	91.5	93.1
	Delta-Methode	10	91.4	1.2	89.6	91.5	93.1
	Bootstrap	10	88.8	1.2	86.9	88.7	90.5
12	Jackknife I	10	93.6	0.9	92.9	93.2	95.8
	Jackknife II	10	93.6	0.9	92.9	93.2	95.8
	Delta-Methode	10	93.6	0.9	92.9	93.2	95.8
	Bootstrap	10	92.3	1	91.6	92	94.5
18	Jackknife I	10	94.2	0.7	93	94.3	95.3
	Jackknife II	10	94.2	0.7	93	94.3	95.3
	Delta-Methode	10	94.2	0.7	93	94.2	95.2
	Bootstrap	10	93.2	0.7	92.4	93	94.3
24	Jackknife I	10	94.4	0.5	93.7	94.6	94.9
	Jackknife II	10	94.4	0.5	93.7	94.6	94.9
	Delta-Methode	10	94.4	0.5	93.7	94.6	94.9
	Bootstrap	10	93.7	0.4	93.1	93.8	94.2

a. Anzahl der Messzeitpunkte

**Tabelle D.5: Deskriptive Statistiken für die simulierten Niveaus der 95% Konfidenzintervalle für die Response-Funktion (normalverteilte, korrelierte Fehler)**

$n = n^*$	Varianzschätzer	N <sup>a</sup>	Mean	Std	Min	Median	Max
6	Jackknife I	10	91.8	1.3	89	91.9	93.7
	Jackknife II	10	91.8	1.3	89	91.8	93.7
	Delta-Methode	10	91.7	1.3	89	91.8	93.7
	Bootstrap	10	89.5	1.5	86.4	89.6	91.9
12	Jackknife I	10	92.9	0.8	91.5	93	94.4
	Jackknife II	10	92.9	0.8	91.5	93	94.4
	Delta-Methode	10	92.9	0.7	91.6	93	94.4
	Bootstrap	10	92.1	0.8	90.8	92.1	93.4
18	Jackknife I	10	94	0.5	93	94.2	94.7
	Jackknife II	10	94	0.5	93	94.2	94.7
	Delta-Methode	10	94	0.5	93	94.2	94.7
	Bootstrap	10	93.1	0.7	91.9	93.4	94
24	Jackknife I	10	94.2	0.5	93.4	94.3	95.1
	Jackknife II	10	94.2	0.5	93.4	94.3	95.1
	Delta-Methode	10	94.2	0.5	93.4	94.3	95.1
	Bootstrap	10	93.8	0.5	92.7	94	94.4

a. Anzahl der Messzeitpunkte

**Tabelle D.6: Deskriptive Statistiken für die simulierten Niveaus der 95% Konfidenzintervalle für die Response-Funktion ( $\chi^2$ -verteilte, unabhängige Fehler)**

$n = n^*$	Varianzschätzer	N <sup>a</sup>	Mean	Std	Min	Median	Max
6	Jackknife I	10	89.9	0.8	88.2	90.1	91
	Jackknife II	10	89.9	0.8	88.2	90.1	91
	Delta-Methode	10	90	0.8	88.4	90.2	91.1
	Bootstrap	10	87.8	0.9	86.4	87.7	89.3
12	Jackknife I	10	91.8	1.3	90.3	91.3	94.1
	Jackknife II	10	91.8	1.3	90.3	91.3	94.1
	Delta-Methode	10	92	1.3	90.4	91.5	94.2
	Bootstrap	10	90.9	1.3	89.4	90.6	92.9
18	Jackknife I	10	92.4	0.9	90.4	92.5	93.6
	Jackknife II	10	92.4	0.9	90.4	92.5	93.6
	Delta-Methode	10	92.6	0.9	90.6	92.8	93.6
	Bootstrap	10	91.8	0.9	90	91.8	93.2
24	Jackknife I	10	93.7	0.7	92.7	93.5	94.7
	Jackknife II	10	93.7	0.7	92.7	93.5	94.7
	Delta-Methode	10	93.7	0.7	92.7	93.6	94.8
	Bootstrap	10	93.2	0.8	92.2	93.1	94.2

a. Anzahl der Messzeitpunkte

**Tabelle D.7: Deskriptive Statistiken für den Betrag der relativen Differenz zwischen geschätzter und simulierter Standardabweichung des Schätzers der Input-Funktion (normalverteilte, unabhängige Fehler)**

$n = n^{**}$	Varianzschätzer	$ \Delta ^a$					
		N <sup>b</sup>	Mean	Std	Min	Median	Max
6	Jackknife I	10	1.8	1.2	0.2	2	3.8
	Jackknife II	10	1.8	1.2	0.2	2	3.8
	Delta-Methode	10	1.9	1.2	0.1	2.1	3.9
	Bootstrap	10	9.4	1.1	7.4	9.5	11.2
12	Jackknife I	10	1.9	1	0.2	2	3.6
	Jackknife II	10	1.9	1	0.2	2	3.6
	Delta-Methode	10	1.9	1	0.2	2	3.6
	Bootstrap	10	5.2	1.6	1.6	5.5	7.3
18	Jackknife I	10	0.9	0.7	0.1	0.8	2
	Jackknife II	10	0.9	0.7	0.1	0.8	2
	Delta-Methode	10	0.9	0.7	0.1	0.9	2
	Bootstrap	10	2.8	1	1.3	2.7	4.5
24	Jackknife I	10	1.8	1.8	0.4	1.4	6.2
	Jackknife II	10	1.8	1.8	0.4	1.4	6.2
	Delta-Methode	10	1.8	1.8	0.4	1.4	6.2
	Bootstrap	10	3.2	0.9	1.4	3.3	4.6

a.  $\Delta = 100 \cdot (\text{geschätzte Std.} - \text{simulierte Std}) / \text{simulierte Std}$   
b. Anzahl der Messzeitpunkte

**Tabelle D.8: Deskriptive Statistiken für den Betrag der relativen Differenz zwischen geschätzter und simulierter Standardabweichung des Schätzers der Input-Funktion (normalverteilte, korrelierte Fehler)**

$n = n^{**}$	Varianzschätzer	$ \Delta ^a$					
		N <sup>b</sup>	Mean	Std	Min	Median	Max
6	Jackknife I	10	1.1	1.1	0	1	3.1
	Jackknife II	10	1.1	1.1	0	1	3.1
	Delta-Methode	10	1.2	1.1	0.1	1	3.2
	Bootstrap	10	8.8	1.2	7	8.7	10.8
12	Jackknife I	10	1.8	0.8	0.6	1.8	3.4
	Jackknife II	10	1.8	0.8	0.7	1.8	3.4
	Delta-Methode	10	1.8	0.8	0.7	1.9	3.4
	Bootstrap	10	5.6	0.9	4.2	5.6	7.2
18	Jackknife I	10	1.4	1.2	0.1	1.4	3.8
	Jackknife II	10	1.4	1.2	0.1	1.4	3.8
	Delta-Methode	10	1.4	1.2	0.1	1.3	3.7
	Bootstrap	10	2	1.3	0.1	1.9	4.2
24	Jackknife I	10	4.5	1.8	0.7	4.7	7.4
	Jackknife II	10	4.5	1.8	0.7	4.7	7.4
	Delta-Methode	10	4.5	1.8	0.7	4.6	7.4
	Bootstrap	10	2.9	1.1	1.1	2.7	5.4

a.  $\Delta = 100 \cdot (\text{geschätzte Std.} - \text{simulierte Std}) / \text{simulierte Std}$   
b. Anzahl der Messzeitpunkte

**Tabelle D.9: Deskriptive Statistiken für den Betrag der relativen Differenz zwischen geschätzter und simulierter Standardabweichung des Schätzers der Input-Funktion ( $\chi^2$ -verteilte, unabhängige Fehler)**

$n = n^{**}$	Varianzschätzer	$ \Delta ^a$					
		N <sup>b</sup>	Mean	Std	Min	Median	Max
6	Jackknife I	10	9.6	2.7	6.3	9	14.1
	Jackknife II	10	9.6	2.7	6.3	9	14.1
	Delta-Methode	10	7.7	2.9	4.1	7.2	12
	Bootstrap	10	12.6	2.9	8.7	12.3	16.3
12	Jackknife I	10	4.4	3.1	0.2	4.7	10.2
	Jackknife II	10	4.3	3.1	0.2	4.7	10.2
	Delta-Methode	10	3.5	2.6	1.2	3.3	9.2
	Bootstrap	10	5.1	3.2	0.7	5.4	11.5
18	Jackknife I	10	2.5	1.7	0.2	2.3	5.2
	Jackknife II	10	2.5	1.7	0.2	2.3	5.2
	Delta-Methode	10	1.8	1.3	0.1	1.6	4.2
	Bootstrap	10	2.9	1.8	0.2	2.8	5.5
24	Jackknife I	10	3.2	0.9	1.7	3.4	4.7
	Jackknife II	10	3.2	0.9	1.7	3.3	4.7
	Delta-Methode	10	2.5	0.9	0.9	2.6	4
	Bootstrap	10	3.6	1	1.9	3.6	5

a.  $\Delta = 100 \cdot (\text{geschätzte Std.} - \text{simulierte Std}) / \text{simulierte Std}$

b. Anzahl der Messzeitpunkte

**Tabelle D.10: Deskriptive Statistiken für die simulierten Niveaus der nominalen 95% Konfidenzintervalle für die Input-Funktion (normalverteilte, unabhängige Fehler)**

$n = n^{**}$	Varianzschätzer	N <sup>a</sup>	Mean	Std	Min	Median	Max
6	Jackknife I	10	91.4	0.6	90.4	91.6	92.4
	Jackknife II	10	91.4	0.6	90.4	91.5	92.4
	Delta-Methode	10	91.4	0.6	90.4	91.4	92.6
	Bootstrap	10	89.1	0.9	87.7	89.5	90.4
12	Jackknife I	10	93.1	0.8	91.8	93.5	93.9
	Jackknife II	10	93.2	0.7	91.8	93.5	93.9
	Delta-Methode	10	93.1	0.8	91.7	93.4	94
	Bootstrap	10	91.9	0.7	90.4	92	92.6
18	Jackknife I	10	94.1	0.4	93.4	94.1	94.5
	Jackknife II	10	94.1	0.4	93.4	94.1	94.5
	Delta-Methode	10	94.1	0.4	93.3	94	94.6
	Bootstrap	10	93.3	0.4	92.7	93.2	93.9
24	Jackknife I	10	94.2	0.9	92.4	94.3	95.8
	Jackknife II	10	94.2	0.9	92.4	94.3	95.8
	Delta-Methode	10	94.2	0.9	92.3	94.3	95.7
	Bootstrap	10	93.7	1	91.7	93.9	95.2

a. Anzahl der Messzeitpunkte



**Tabelle D.11: Deskriptive Statistiken für die simulierten Niveaus der nominalen 95% Konfidenzintervalle für die Input-Funktion (normalverteilte, korrelierte Fehler)**

$n = n^{**}$	Varianzschätzer	N <sup>a</sup>	Mean	Std	Min	Median	Max
6	Jackknife I	10	92.1	1.2	90.6	92.3	93.6
	Jackknife II	10	92.1	1.2	90.6	92.3	93.7
	Delta-Methode	10	92.1	1.2	90.6	92	93.5
	Bootstrap	10	89.9	0.8	88.8	89.6	91.1
12	Jackknife I	10	93.7	0.3	93.3	93.7	94.2
	Jackknife II	10	93.8	0.3	93.3	93.7	94.2
	Delta-Methode	10	93.8	0.4	93.2	93.8	94.3
	Bootstrap	10	92.4	0.2	92.1	92.3	92.7
18	Jackknife I	10	94.8	0.6	93.9	94.7	95.7
	Jackknife II	10	94.8	0.6	93.9	94.7	95.7
	Delta-Methode	10	94.8	0.6	93.9	94.7	95.7
	Bootstrap	10	94	0.5	93.4	94	95.2
24	Jackknife I	10	95.7	0.7	94.4	95.9	96.5
	Jackknife II	10	95.7	0.7	94.4	95.9	96.5
	Delta-Methode	10	95.7	0.7	94.4	95.9	96.4
	Bootstrap	10	95.1	0.7	93.7	95.1	96.3

a. Anzahl der Messzeitpunkte

**Tabelle D.12: Deskriptive Statistiken für die simulierten Niveaus der nominalen 95% Konfidenzintervalle für die Input-Funktion ( $\chi^2$ -verteilte, unabhängige Fehler)**

$n = n^{**}$	Varianzschätzer	N <sup>a</sup>	Mean	Std	Min	Median	Max
6	Jackknife I	10	89.5	1.8	87.6	89	92.6
	Jackknife II	10	89.5	1.8	87.5	89	92.8
	Delta-Methode	10	89.7	2	87.5	89.1	93.2
	Bootstrap	10	87.9	2.3	85.3	87.1	91.9
12	Jackknife I	10	92.2	1.2	89.8	92.4	94.1
	Jackknife II	10	92.2	1.2	89.8	92.3	94.1
	Delta-Methode	10	92.5	1.3	90	92.6	94.6
	Bootstrap	10	91.7	1.3	88.9	92	93.8
18	Jackknife I	10	93.1	0.9	91.4	93.2	94.4
	Jackknife II	10	93.1	0.9	91.4	93.2	94.4
	Delta-Methode	10	93.2	0.9	91.5	93.3	94.6
	Bootstrap	10	92.7	0.9	90.9	92.7	94.1
24	Jackknife I	10	92.4	1.1	90.4	92.8	93.6
	Jackknife II	10	92.4	1.1	90.4	92.8	93.6
	Delta-Methode	10	92.6	1.1	90.9	93	93.8
	Bootstrap	10	92.1	1.4	89.2	92.8	93.5

a. Anzahl der Messzeitpunkte

---

## Anhang E: Definition des Bootstrap-Varianzschätzers

### Definition E.1 (Bootstrap-Varianzschätzer für Zweistichprobensituation)

Es seien  $V_1, V_2, \dots, V_n$  und  $W_1, W_2, \dots, W_{n^*}$  jeweils unabhängig und identisch verteilte  $k_1$  bzw.  $k_2$ -dimensionale Zufallsvektoren mit  $V_1 \sim F_V, \vartheta_1 = E\{V_1\}, \Sigma_1 = \text{Var}\{V_1\}$  und  $W_1 \sim F_W, \vartheta_2 = E\{W_1\}, \Sigma_2 = \text{Var}\{W_1\}$ . Alle  $N = n + n^*$  Zufallsvektoren seien stochastisch unabhängig und  $T_{n,n^*} = h(\bar{V}_n, \bar{W}_{n^*})$  sei eine Funktion der Mittelwerte.

Ferner seien  $\hat{F}_V$  und  $\hat{F}_W$  die empirischen Verteilungsfunktionen zu  $V_1, V_2, \dots, V_n$  bzw.  $W_1, W_2, \dots, W_{n^*}$  und  $V_1^*, V_2^*, \dots, V_n^*$  und  $W_1^*, W_2^*, \dots, W_{n^*}^*$  seien unabhängig, identisch verteilt gemäß  $\hat{F}_V$  bzw.  $\hat{F}_W$ .

In dieser Situation ist der Bootstrap-Varianzschätzer für die asymptotische Varianz von  $T_{n,n^*} = h(\bar{V}_n, \bar{W}_{n^*})$  definiert als  $V_{\text{Boot}} = \text{Var}_*(h(\bar{V}_n^*, \bar{W}_{n^*}^*) \mid V_1, \dots, V_n, W_1, \dots, W_{n^*})$ . Hierbei bezeichnet  $\text{Var}_*(\mid V_1, \dots, V_n, W_1, \dots, W_{n^*})$  die Varianz der bedingten Verteilung gegeben  $V_1, \dots, V_n$  und  $W_1, \dots, W_{n^*}$ .

### Definition E.2 (Monte-Carlo Approximation des Bootstrap-Varianzschätzers)

In der Situation von Definition E.1 seien  $V_{1b}^*, V_{2b}^*, \dots, V_{nb}^*$  und  $W_{1b}^*, W_{2b}^*, \dots, W_{n^*b}^*, b = 1, \dots, B$ , unabhängig und identisch verteilte Stichproben aus  $\hat{F}_V$  bzw.  $\hat{F}_W$  und  $T_{n,n^*}^b = h(\bar{V}_{nb}^*, \bar{W}_{n^*b}^*)$  mit

$$\bar{V}_{nb}^* = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n V_{ib}^* \quad \text{und} \quad \bar{W}_{n^*b}^* = \frac{1}{n^*} \sum_{i=1}^{n^*} W_{ib}^* .$$

Die Monte-Carlo Approximation des Bootstrap-Varianzschätzers ist gegeben durch

$$V_{\text{Boot}}^{(B)} = \frac{1}{B} \sum_{b=1}^B (T_{n,n^*}^b - \bar{T}_{n,n^*}^B)^2 \quad \text{mit} \quad \bar{T}_{n,n^*}^B = \frac{1}{B} \sum_{b=1}^B T_{n,n^*}^b .$$

Nach dem starken Gesetz der großen Zahlen gilt  $\lim_{B \rightarrow \infty} V_{\text{Boot}}^{(B)} = V_{\text{Boot}} \quad f.s..$

**Anhang F: Individuelle Werte und deskriptive Statistiken für Theophyllin-Konzentrationen (mg/l) nach intravenöser Gabe von 250 mg Theophyllin und oraler Gabe einer 500 mg Theophyllin Retardformulierung**

**Tabelle F.1: Individuelle Werte und deskriptive Statistiken für Theophyllin-Konzentrationen (mg/l) nach intravenöser Gabe von 250 mg Theophyllin**

Subject	0 <sup>a</sup> h	0.03 h	0.08 h	0.17 h	0.25 h	0.33 h	0.5 h	0.75 h	1 h	1.5 h	2 h	2.5 h	3 h	3.5 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h	10 h	12 h	16 h	24 h	30 h
1	16.50	14.12	10.89	9.45	8.04	6.46	6.33	6.29	5.98	5.00	4.99	4.50	4.32	4.28	3.76	3.79	3.32	3.12	3.09	2.63	2.15	1.50	0.75	0.41
2	14.38	11.91	8.70	8.34	7.64	7.48	7.58	6.37	6.24	6.38	4.47	5.37	5.16	5.04	4.46	3.87	3.88	3.40	2.92	2.17	1.81	1.12	0.50	0.25
3	16.16	13.57	10.14	8.68	8.36	8.12	8.01	7.32	7.11	6.26	6.06	6.15	6.27	5.08	5.18	4.74	4.41	3.90	3.36	2.58	2.43	1.20	0.84	0.48
4	5.16	4.88	4.45	4.21	4.34	4.68	5.95	5.01	4.98	4.84	4.84	4.59	4.26	4.42	4.01	3.55	3.12	3.06	2.58	2.06	1.70	1.08	0.27	0.12
5	25.10	18.75	11.53	9.31	8.63	7.79	7.57	8.12	7.30	6.80	6.55	6.00	5.96	5.68	5.74	5.05	4.46	4.69	3.76	3.22	2.52	1.58	1.05	0.63
6	21.75	17.06	11.38	8.27	7.49	7.14	6.47	6.43	6.44	5.80	5.12	5.14	5.10	4.94	4.75	4.29	3.45	3.31	2.86	2.50	1.94	1.30	0.71	0.33
7	14.15	12.01	9.14	7.02	7.56	7.03	7.31	6.23	5.45	5.65	5.24	5.50	5.08	4.74	3.91	3.77	2.66	2.29	1.88	1.42	1.13	0.37	0.34	<LOQ <sup>b</sup>
8	15.85	13.93	11.23	9.96	9.72	9.09	8.63	9.73	8.70	8.53	7.10	7.66	7.07	6.23	6.86	5.52	4.42	4.63	3.85	2.88	2.21	1.46	0.71	0.27
9	9.00	9.05	9.14	7.37	6.68	6.07	6.77	5.47	5.31	5.22	5.05	4.98	4.33	4.11	4.09	3.40	3.27	3.09	2.72	1.69	1.90	0.96	0.66	0.36
10	13.82	12.73	11.10	8.69	8.32	7.96	6.84	7.63	8.36	7.46	7.11	6.62	6.66	6.57	5.45	4.72	4.20	4.10	3.51	2.68	1.90	0.94	0.40	0.13
11	9.63	9.49	9.26	8.70	8.95	7.87	7.71	7.64	6.63	6.43	6.25	4.96	4.87	4.92	5.38	4.86	3.74	3.18	2.98	2.23	1.80	1.03	0.44	0.28
12	13.89	11.08	7.60	6.99	6.72	6.67	5.45	5.92	5.40	5.94	7.01	5.69	5.59	5.61	4.54	4.86	4.10	3.98	4.00	3.07	2.76	1.83	1.13	0.66
13	10.68	9.90	8.72	8.56	6.60	6.27	5.83	4.83	4.85	4.52	5.42	5.22	4.69	4.08	3.46	3.39	3.31	2.35	2.70	1.84	1.26	1.15	0.59	0.27
14	17.88	13.72	8.82	6.32	6.06	5.65	5.40	5.37	4.87	5.26	4.80	4.68	4.11	3.94	3.78	3.70	3.17	2.90	2.81	2.12	1.81	1.17	0.63	0.29
15	12.82	10.17	6.91	5.95	5.58	5.52	5.17	5.10	4.47	4.54	4.26	4.13	3.89	3.67	2.88	2.61	2.55	2.07	1.85	1.39	1.02	0.54	0.27	<LOQ
16	11.53	10.66	9.36	7.60	7.21	6.87	6.21	5.43	5.24	5.09	4.55	3.70	3.73	3.66	3.81	2.33	1.93	1.44	1.11	0.77	0.51	0.21	<LOQ	<LOQ
17	8.06	7.75	7.26	4.75	4.95	4.52	4.81	4.67	4.81	4.75	4.53	4.07	4.19	4.30	3.88	3.43	3.09	2.81	2.13	1.88	1.61	1.19	0.59	0.27
18	4.98	4.78	4.46	4.35	5.37	5.55	5.71	5.23	6.60	5.23	4.93	4.68	4.60	3.80	3.82	3.63	3.50	2.92	2.84	2.29	1.78	1.19	0.61	<LOQ
19	10.48	9.25	7.51	6.16	5.96	5.75	5.34	5.29	5.19	5.14	4.81	4.55	4.35	4.19	3.44	3.34	3.29	2.92	2.53	2.11	1.60	1.18	0.48	0.27
120	10.07	8.80	7.03	5.89	5.30	4.70	4.88	4.97	5.39	4.51	4.92	4.25	3.63	3.76	3.94	3.68	2.39	3.09	1.96	1.88	1.33	0.91	0.55	0.28
N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Mean	13.10	11.18	8.73	7.33	6.97	6.56	6.40	6.15	5.97	5.67	5.40	5.12	4.89	4.65	4.36	3.93	3.41	3.16	2.77	2.17	1.76	1.10	0.58	0.27
SD	5.04	3.52	2.08	1.72	1.46	1.27	1.12	1.33	1.19	1.06	0.93	0.96	0.97	0.85	0.95	0.82	0.70	0.81	0.74	0.60	0.54	0.39	0.26	0.18
CV [%]	38.46	31.52	23.81	23.47	20.98	19.35	17.43	21.61	19.95	18.68	17.20	18.66	19.93	18.30	21.83	20.90	20.60	25.72	26.56	27.64	30.47	35.40	45.04	67.22
Min	4.98	4.78	4.45	4.21	4.34	4.52	4.81	4.67	4.47	4.51	4.26	3.70	3.63	3.66	2.88	2.33	1.93	1.44	1.11	0.77	0.51	0.21	0.03	0.03
Median	13.32	10.87	8.98	7.49	6.97	6.57	6.27	5.70	5.43	5.25	5.02	4.97	4.65	4.36	3.98	3.74	3.32	3.09	2.83	2.15	1.81	1.16	0.59	0.27
Max	25.10	18.75	11.53	9.96	9.72	9.09	8.63	9.73	8.70	8.53	7.11	7.66	7.07	6.57	6.86	5.52	4.46	4.69	4.00	3.22	2.76	1.83	1.13	0.66
GeoMean	12.14	10.60	8.46	7.12	6.82	6.44	6.31	6.03	5.86	5.58	5.33	5.04	4.81	4.58	4.27	3.84	3.34	3.06	2.66	2.08	1.66	1.00	0.49	0.19

a. die 0 h Werte wurden durch Interpolation bestimmt

b. <LOQ = Wert unterhalb der Nachweisgrenze (0.06 mg/l). Zur Berechnung der Statistiken wurde der Wert 0.03 angenommen

**Tabelle F.2: Individuelle Werte und deskriptive Statistiken für Theophyllin-Konzentrationen (mg/l) nach oraler Gabe einer Retardformulierung mit 500 mg Theophyllin**

Subject	0.08 h	0.17 h	0.25 h	0.5 h	1 h	1.5 h	2 h	2.5 h	3 h	3.5 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h	10 h	12 h	16 h	24 h	30 h
1	<LOQ <sup>a</sup>	<LOQ	0.17	0.49	1.20	2.46	3.35	3.55	4.50	5.10	5.64	7.24	6.29	6.46	6.60	6.04	5.08	4.60	3.03	1.81
2	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.16	0.52	1.13	1.55	2.29	3.02	3.98	4.23	4.92	4.85	4.83	5.14	4.86	3.95	2.86	1.71	0.89
3	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.19	0.69	1.97	2.06	2.61	3.42	3.73	4.06	4.67	5.07	4.95	5.41	5.10	4.77	3.58	2.37	1.32
4	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.39	0.88	1.94	2.17	2.49	3.72	4.38	4.31	4.91	5.96	6.33	5.00	5.18	4.42	3.52	2.21	1.11
5	<LOQ	<LOQ	0.18	0.78	1.33	1.72	1.57	2.52	2.91	3.34	3.62	5.01	5.26	5.26	5.11	5.02	4.55	3.95	2.60	1.57
6	<LOQ	0.26	0.26	1.13	1.21	1.81	2.38	3.28	3.11	3.52	2.93	3.78	5.00	6.07	6.42	5.46	4.20	3.88	2.68	1.66
7	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.52	1.20	2.21	3.10	4.00	4.49	5.30	5.52	5.58	6.07	5.94	6.00	5.85	5.35	4.74	3.70	1.74
8	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.83	1.73	2.41	2.39	2.91	3.72	4.33	5.00	4.71	6.05	4.96	4.11	4.12	3.16	1.77	0.69
9	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.78	1.48	2.28	2.55	3.60	3.75	4.60	5.94	6.03	5.68	5.44	5.76	4.78	3.71	1.95	1.38
10	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.43	0.93	1.56	2.28	2.68	3.36	3.59	4.04	4.39	4.54	4.12	3.92	3.76	3.14	2.36	1.70	0.99
11	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.35	1.55	1.77	2.62	3.21	3.85	4.39	5.00	5.84	6.35	6.10	6.00	5.46	5.25	3.91	2.09	1.10
12	<LOQ	<LOQ	0.11	0.76	1.39	2.06	2.67	3.04	3.78	4.57	5.21	6.03	6.29	6.53	6.46	6.14	5.74	3.75	1.94	1.13
13	<LOQ	0.23	0.27	0.58	1.55	2.08	2.67	3.33	3.85	4.64	5.01	5.79	5.97	5.86	5.88	5.53	5.46	4.33	2.84	1.74
14	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.60	1.01	2.08	2.22	3.82	4.35	5.49	5.42	6.36	6.90	6.47	6.39	5.60	5.40	3.63	1.63	0.69
15	<LOQ	<LOQ	<LOQ	1.08	1.75	2.47	3.36	3.74	4.99	5.78	5.71	6.46	6.54	6.86	7.12	6.33	6.22	4.31	4.19	2.09
16	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.32	1.26	1.76	2.15	2.31	3.26	3.19	4.33	5.48	6.03	5.76	5.79	5.92	5.52	4.84	3.37	1.74
17	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.64	1.71	2.48	3.08	3.49	4.21	5.05	4.87	5.59	5.93	6.20	6.03	6.47	6.50	5.75	5.19	4.17
18	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.23	0.65	1.41	1.82	2.33	2.72	3.95	3.93	5.85	5.98	5.93	6.52	6.15	5.70	4.79	3.13	1.74
N	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
Mean	<LOQ	0.07	0.09	0.49	1.14	1.90	2.43	2.98	3.67	4.30	4.60	5.49	5.77	5.86	5.79	5.49	5.01	3.98	2.67	1.53
SD	0.00	0.06	0.08	0.31	0.37	0.38	0.54	0.58	0.64	0.78	0.76	0.82	0.68	0.69	0.78	0.73	0.85	0.80	0.97	0.78
CV [%]	0.00	88.28	82.90	64.55	32.67	19.82	22.31	19.50	17.57	18.23	16.49	15.01	11.86	11.70	13.43	13.26	16.93	20.12	36.34	50.73
Min	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.52	1.13	1.55	2.29	2.72	3.19	2.93	3.78	4.54	4.12	3.92	3.76	3.14	2.36	1.63	0.69
Median	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.46	1.20	1.88	2.33	2.86	3.66	4.18	4.47	5.59	5.98	6.00	5.94	5.57	5.17	3.90	2.49	1.48
Max	<LOQ	0.26	0.27	1.13	1.75	2.48	3.36	4.00	4.99	5.78	5.71	7.24	6.90	6.86	7.12	6.47	6.50	5.75	5.19	4.17
GeoMean	<LOQ	0.06	0.07	0.37	1.07	1.86	2.37	2.93	3.62	4.24	4.54	5.43	5.73	5.81	5.74	5.44	4.94	3.90	2.53	1.39

a. <LOQ = Wert unterhalb der Nachweisgrenze (0.1 mg/l). Zur Berechnung der Statistiken wurde der Wert 0.05 angenommen