

UNIVERSITÄT POTSDAM
MATHEMATISCH-NATURWISSENSCHAFTLICHE
FAKULTÄT
INSTITUT FÜR MATHEMATIK
WINTERSEMESTER 2021/2022

MASTERARBEIT

**Stochastische
Differentialgleichungen zur
Behandlung von
Misspezifikationen in der
Pharmakokinetik**

Autor: Tom Rodenhagen

betreut durch
Dr. Niklas HARTUNG

Abgabedatum: 25.10.2021

Inhaltsverzeichnis

1	Einführung	3
2	Theorie und Voraussetzungen	5
2.1	Stochastische Prozesse und Martingale	5
2.2	Die Brownsche Bewegung	7
2.3	Stochastische Differentialgleichungen: Motivation	8
2.4	Das Ito-Integral	9
2.5	Stochastische Differentialgleichungen	11
3	Simulation und Parameterschätzung von stochastischen Differentialgleichungen	13
3.1	Simulation	13
3.2	Parameterschätzung	14
3.2.1	Parameterschätzung mit Kalman-Filtern	15
3.2.2	Zeitunabhängige lineare SDE	17
3.2.3	Nichtlineare Beobachtungsfunktion	18
3.2.4	Zeitlich variierendes und nichtlineares Modell	18
3.3	Goodness of Fit	19
3.3.1	Statistische Tests	19
3.3.2	Monte-Carlo-Verteilungsapproximation einer Teststatistik	20
4	Anwendung	23
4.1	Pharmakokinetik	23
4.1.1	Kompartemente	23
4.1.2	Abbaumodelle	24
4.2	Hypothesentest	25
4.2.1	Testproblem	25
4.2.2	Teststatistik und Monte-Carlo-Verteilungsschätzer	28
4.3	Simulationsstudie	28
4.3.1	Studiendesign	29
4.3.2	Parameterwahl	29
4.3.3	Experimente	30
4.4	Implementierung	34
4.5	Resultate	35

4.6 Zusammenfassung und Ausblick 44

Kapitel 1

Einführung

Stochastische Differentialgleichungen erweitern deterministische dynamische Systeme der Form

$$dx = f(x)dt$$

um einen Diffusionsterm

$$dx = f(x)dt + \sigma dW_t,$$

der eine zufällige Störung des Systems beschreibt und es nichtdeterministisch macht. Dies kann man einerseits klassisch als eine dem System innewohnende Störung interpretieren, wie sie zum Beispiel beim Zerfall von Atomen auftritt. Andererseits kann man den Term σdW_t auch als Abweichung von der von f induzierten Dynamik sehen, zum Beispiel, wenn nicht f , sondern f_{true} das korrekte, die Daten beschreibende Modell ist. Die zweite Interpretation wollen wir uns in dieser Arbeit zu eigen machen und die Abweichung des misspezifizierten Modells f vom wahren Modell f_{true} beschreiben als

$$f - f_{true} \approx \sigma dW_t$$

und untersuchen, ob und wie gut diese Beschreibung helfen kann, misspezifizierte Modelle zu detektieren. Dafür nutzen wir als Untersuchungsfeld die Pharmakokinetik.

Die Pharmakokinetik beschäftigt sich mit der Ausbreitung und Verteilung von Wirkstoffen im menschlichen Organismus. Dabei ist ein zentrales Element die Untersuchung der Konzentration von Wirkstoffen in den diversen Systemen wie Blutkreislauf und Zellinnerem. Diese Konzentration ist kein konstanter Wert, sondern ein variabler Verlauf über die Zeit, siehe Abb. 1.1. Dabei gibt es je nach Wirkstoff unterschiedliche Abbaudynamiken. Diese Abbaudynamiken wollen wir in der eben besprochenen Weise mit stochastischen Differentialgleichungen untersuchen und voneinander unterscheiden.

Wir stellen dazu zunächst in den Kapiteln 2 und 3 die nötige Theorie zu stochastischen Differentialgleichungen sowie die Parameterschätzung vor und schlagen darauf aufbauend einen Monte-Carlo-Hypothesentest für die Detektion von

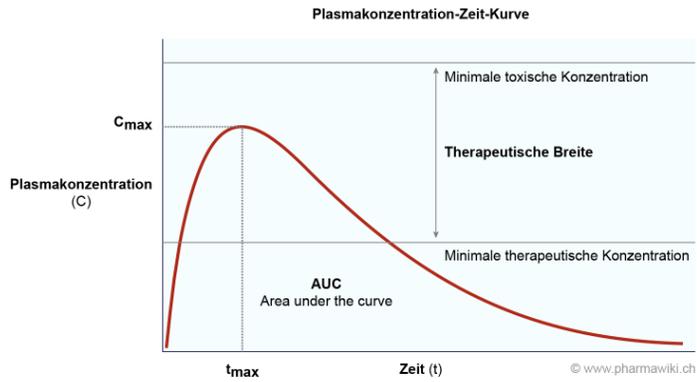


Abbildung 1.1: Konzentrations-Zeit-Profil mit einigen pharmakokinetischen Kenngrößen [3]

misspezifizierten Modellen vor. Im Kapitel 4 beschreiben wir zwei spezielle pharmakokinetische Modelle, wenden den vorgeschlagenen Hypothesentest auf diese an und untersuchen seine Praktikabilität in einer Simulationsstudie.

Kapitel 2

Theorie und Vorraussetzungen

Ziel dieses Kapitels ist es, die mathematischen Grundlagen von stochastischen Differentialgleichungen für unsere Zwecke vorzustellen und zu erklären. Dazu gehören insbesondere die Definition von stochastischem Integral und stochastischen Differentialgleichungen sowie einige Aussagen über diese, die wir für die Parameterschätzung benötigen. Wir verzichten auf eine allzu formale Einführung und versuchen die Konzepte nur grob für das Verständnis anzureißen, ohne alle Details zu nennen und verweisen für den tiefen theoretischen Unterbau auf die Literatur. Die folgenden Ausführungen sind grob [19, Kap. 3] entnommen und für unsere Zwecke modifiziert.

2.1 Stochastische Prozesse und Martingale

Wir beginnen mit der Einführung von einigen für uns wichtigen Objekten aus dem Bereich der stochastischen Prozesse. Wir verstehen unter einem stochastischen Prozess X zu einem Wahrscheinlichkeitsraum (Ω, Σ, P) im Folgenden immer eine messbare Abbildung

$$X : \Omega \times T \rightarrow \mathbb{R} \tag{2.1}$$

mit der Indexmenge $T = [0, \infty)$ und schreiben $X_t(\omega) = X(\omega, t)$. Wir setzen also den Startpunkt immer auf $t = 0$ und bleiben im eindimensionalen Fall. Parallel dazu führen wir kurz den Begriff der Filtration ein.

Definition 1 *Eine Filtration zu einem Wahrscheinlichkeitsraum (Ω, Σ, P) ist eine aufsteigende Familie von Sigmaalgebren $(\mathcal{F}_t)_{t \in T}$, in dem Sinne, dass*

$$\sigma_t \subset \sigma_s \subset \Sigma \quad \text{für } t < s. \tag{2.2}$$

Wir nennen einen stochastischen Prozess adaptiert an eine Filtration $(\mathcal{F}_t)_{t \in T}$, wenn für alle $t \in T$ die reelle Zufallsvariable X_t messbar bezüglich \mathcal{F}_t ist.

Der intuitive Zugang zu dieser relativ sperrigen Definition ist die Vorstellung, dass \mathcal{F}_t die zum Zeitpunkt t zur Verfügung stehende Information repräsentiert und ein adaptierter Prozess nur auf Informationen bis zum Zeitpunkt t zugreifen kann. Eine häufige Wahl für die Filtration zu einem stochastischen Prozess X ist, um ein Beispiel zu geben, die *erzeugte* Filtration

$$\mathcal{F}_t := \sigma(X_s : s < t), \quad (2.3)$$

wobei σ der Sigmaalgebren-generator ist. Der Prozess X ist automatisch adaptiert zu seiner erzeugten Filtration.

Die Motivation für die Filtrierung ist, dass wir stochastische Prozesse M , genannt Martingale, einführen wollen mit der (informalen) Eigenschaft

$$\mathbb{E}[M_t | \text{Information bis } s] = M_s, \quad (2.4)$$

also Prozesse, die in Zukunft im Mittel immer den gegenwärtigen Wert annehmen. Die formale Definition für die Information bis s haben wir mit der Filtrierung bereits gegeben, jedoch ist noch zu klären, was genau $\mathbb{E}[X | \mathcal{F}_t]$, also der Erwartungswert bedingt auf eine Sigmaalgebra bedeutet.

Definition 2 [11, S. 287] Sei X eine Zufallsvariable auf (Ω, Σ, P) und $\mathcal{F} \subset \Sigma$ eine Unter-algebra. Dann ist der bedingte Erwartungswert $\mathbb{E}[X | \mathcal{F}]$ die eindeutige \mathcal{F} -messbare Zufallsvariable, für die für alle $F \in \mathcal{F}$ gilt

$$\int_F \mathbb{E}[X | \mathcal{F}] dP = \int_F X dP. \quad (2.5)$$

Für Y Zufallsvariable definieren wir

$$\mathbb{E}[X | Y] = \mathbb{E}[X | \sigma(Y)] \quad (2.6)$$

Diese implizite und sehr schwer verständliche Definition ist etwas einfacher, wenn man den Spezialfall von zwei Zufallsvariablen X, Y mit gemeinsamer Dichte f_{XY} betrachtet. Dann ist der bedingte Erwartungswert X bedingt Y nämlich explizit gegeben als

$$\mathbb{E}[X | Y] = \frac{1}{f_Y(Y)} \int x f_{XY}(x, Y) dx, \quad (2.7)$$

wobei man hier mit $f_X(x) = \int f_{XY}(x, y) dy$ einfach nachrechnen kann, dass Gleichung 2.5 erfüllt ist. Man beachte, dass dies problematisch ist, wenn die Dichte von Y verschwindet.

Mit dem Begriff der Filtration und des bedingten Erwartungswertes können wir nun Martingale formal korrekt einführen.

Definition 3 Einen zu einer Filtration $(\mathcal{F}_t)_{t \in T}$ adaptierten Prozess X mit $\mathbb{E}[X_t] < \infty$ nennen wir \mathcal{F}_t -Martingal, wenn

$$E[X_s | \mathcal{F}_t] = X_t \quad (2.8)$$

für $t < s$.

Die Motivation, den Martingalbegriff trotz des dafür komplizierten theoretischen Unterbaus hier einzuführen, ist, dass im Folgenden definierte, spezielle stochastische Prozesse Martingale sind.

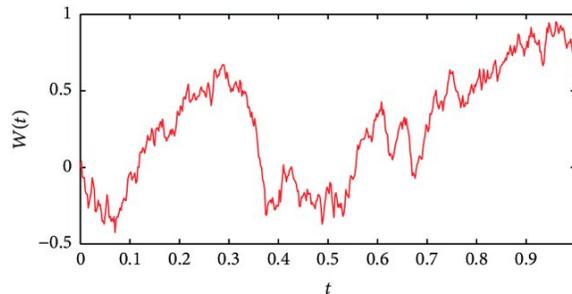


Abbildung 2.1: Beispielpfad einer Brownschen Bewegung [4]

2.2 Die Brownsche Bewegung

Wir fahren fort mit der Vorstellung eines der eben genannten für die stochastische Analysis sehr wichtigen Prozesses, der im Folgenden immer wieder Erwähnung finden wird.

Definition 4 [8, S.53] Sei W ein stochastischer Prozess mit folgenden Eigenschaften:

1. $W_0 = 0$
2. W_t ist stetig
3. Für alle $t_1 < t_2 < s_1 < s_2$ gilt $W_{t_2} - W_{t_1}$ ist unabhängig von $W_{s_2} - W_{s_1}$, die Inkremente sind also unabhängig
4. Für $t < s$ ist $W_s - W_t \sim N(0, s - t)$

Dann nennen wir W eine Brownsche Bewegung.

Wir setzen voraus, dass ein solcher Prozess existiert. Aus Eigenschaften 3 und 4 folgt die Martingal- Eigenschaft. Ebenfalls folgt aus diesen Eigenschaften für eingesetzte, diskrete, äquidistante t_i :

1. W_{t_i} ist ein Random-Walk, man kann sich also die Brownsche Bewegung als eine Art kontinuierliches Äquivalent zu diesem vorstellen.
2. Die Inkremente $W_{t_{i+1}} - W_{t_i}$ sind ein weißes Rauschen, also eine unkorrelierte, gleichverteilte Folge von Zufallsvariablen.

Insbesondere der zweite Punkt ist interessant, da die Ableitung der Brownschen Bewegung sich damit als das natürliche Modell für einen stetigen Störungsprozess anbieten würde. Man kann aber zeigen, dass die Brownsche Bewegung nirgendwo differenzierbar ist [15, S. 304]. Auch ist die totale Variation der einzelnen Pfade, für reelle Funktionen $f : [a, b] \rightarrow \mathbb{R}$ definiert als

$$|f|_{[a,b]} = \sup \left\{ \sum_{i=0}^n |f(t_{i+1}) - f(t_i)| \mid n \in \mathbb{N}, a = t_0 < t_1 < t_2 < \dots < t_n = b \right\}, \quad (2.9)$$

nicht endlich. Wählen wir nämlich äquidistante Stützstellen $(t_1, t_2, \dots, t_n) = (a + h \cdot k)_{k \in \{0, \dots, n\}}$ mit $h = \frac{(b-a)}{n}$, dann ergibt sich für einen Pfad der Brownschen Bewegung (aufgefasst als reelle Funktion $W(\omega)(t) = W_t(\omega)$) die Abschätzung

$$\begin{aligned} |W(\omega)|_{[a,b]} &\geq \sum_{i=0}^{n-1} |W_{t_{i+1}}(\omega) - W_{t_i}(\omega)| \\ &= \sum_{i=0}^{n-1} \sqrt{h} \cdot \frac{|W_{t_{i+1}}(\omega) - W_{t_i}(\omega)|}{\sqrt{h}} \end{aligned} \quad (2.10)$$

und damit für

$$\begin{aligned} \mathbb{E}[|W|_{[a,b]}] &\geq n \cdot \sqrt{h} \cdot \mathbb{E} \left[\frac{|W_{t_{i+1}} - W_{t_i}|}{\sqrt{h}} \right] \\ &= (b-a) \cdot \sqrt{n} \cdot \mathbb{E} \left[\frac{|W_{t_{i+1}} - W_{t_i}|}{\sqrt{h}} \right] \end{aligned} \quad (2.11)$$

Da $W_{t_{i+1}} - W_{t_i} \sim N(0, h)$ ist, ist $\mathbb{E} \left[\frac{|W_{t_{i+1}} - W_{t_i}|}{\sqrt{h}} \right]$ eine positive Konstante und der Erwartungswert ist demnach unendlich. Man kann sich dann überlegen, dass $|W(\omega)|_{[a,b]}$ ebenfalls fast sicher unendlich ist (Die Details sind ein wenig technisch, siehe zum Beispiel [6] für einen ausgeführten Beweis). Die Nichtendlichkeit der totalen Variation ist eine wichtige (fehlende) Regularitätseigenschaft für die Konstruktion des stochastischen Integrals, was wir im nächsten Kapitel wieder aufgreifen.

2.3 Stochastische Differentialgleichungen: Motivation

Betrachten wir zunächst eine gewöhnliche Differentialgleichung

$$dx = f(t, x)dt \quad (2.12)$$

mit Anfangswert x_0 . f könnte zum Beispiel die Zerfallrate von Atomen sein. Um das obige Modell anwenden zu können, muss diese Rate konstant oder einer bekannten Funktion folgen. Wenn aber ein nicht kontrollierbarer physikalischer Prozess (zum Beispiel kosmische Strahlung) Einfluss nimmt, ist die Zerfallrate nicht mehr konstant. Um solche Phänomene zu beschreiben, könnte man annehmen, dass f keine Funktion

$$f : \mathbb{R}^2 \rightarrow \mathbb{R} \quad (2.13)$$

ist, sondern ein stochastischer Prozess

$$f_{random} : \mathbb{R}^2 \times \Omega \rightarrow \mathbb{R} \quad (2.14)$$

Ausgehend von unserer obigen Überlegung, bei der wir uns vorgestellt haben, dass f gestört wird, und wir im vorherigen Abschnitt festgestellt haben, dass die (hypothetische) Ableitung der Brownschen Bewegung dW_t der natürliche Störungsprozess ist, wäre es dann sinnvoll, f_{random} zu schreiben als

$$f_{random} = f + dW_t \quad (2.15)$$

bzw. eingesetzt in die Differentialgleichung

$$dx = f(t, x)dt + dW_t. \quad (2.16)$$

Wir können weiterhin die Verallgemeinerung machen, dass die Störung nicht immer gleich ist, sondern variiert, beschrieben durch eine Funktion

$$\sigma : \mathbb{R}^2 \rightarrow \mathbb{R}, \quad (2.17)$$

und die Differentialgleichung erweitern zu

$$dx = f(t, x)dt + \sigma(t, x)dW_t. \quad (2.18)$$

Da aber wie erwähnt dW_t nicht existiert, ist dies keine vernünftige Gleichung. Wie im Falle von gewöhnlichen Differentialgleichungen können wir aber versuchen, die Differentialgleichung aufzuintegrieren zu

$$x(t) = x_0 + \int_0^t f(s, x(s))ds + \int_0^t \sigma(s, x(s))dW_s, \quad (2.19)$$

was wiederum zu der Frage führt, wie genau man den Ausdruck

$$\int_0^t \sigma(s, x(s))dW_s \quad (2.20)$$

definiert.

2.4 Das Ito-Integral

Der Ausdruck

$$\int_0^t \sigma(s, x(s))dW_s \quad (2.21)$$

hat pfadweise in der klassischen Analysis durchaus eine Entsprechung, nämlich das Stiltjes-Integral. Dieses ist für f, h reelle Funktionen definiert [12] als

$$\int_a^b f dh = \lim_{n \rightarrow \infty} \sum_{i=1}^n f(t_i^{(n)}) (h(t_{i+1}^{(n)}) - h(t_i^{(n)})), \quad (2.22)$$

wobei $t_0^{(n)} < t_1^{(n)} < \dots < t_n^{(n)}$ eine Folge von Partitionen auf $[a, b]$ mit $\lim_{n \rightarrow \infty} \max_{i \in \{1, \dots, n\}} |t_i^{(n)} - t_{i+1}^{(n)}| = 0$ ist. Ähnlich wie für die Ableitung einer reellen Funktion gilt aber, dass

h von endlicher Variation sein muss, damit das Stijles-Integral für alle stetigen Funktionen f existiert. Dies ist, wie wir schon festgestellt haben, für W nicht der Fall. Man kann also das stochastische Integral mit W als Integrator nicht einfach pfadweise definieren.

Um das Integral dennoch zu konstruieren, definieren [19, S. 39 pp.] wir zunächst folgenden Raum von einfach zu behandelnden Prozessen

$$\mathcal{E} = \left\{ X_t(\omega) = \sum_{i=0}^k U(\omega)(s_i) \cdot 1_{(s_{i-1}, s_i]}(t) \mid k \in \mathbb{N}, s_0 < s_1, \dots < s_k, \right. \\ \left. U_i \mathcal{F}_{s_{i-1}}\text{-messbare Zufallsvariable} \right\}. \quad (2.23)$$

\mathcal{E} wird die Menge der elementaren, vorhersagbaren Prozesse genannt und ist eine Entsprechung zu Stufenfunktionen in der klassischen Analysis (Man kann sich überlegen, dass $X(\omega)$ für $X \in \mathcal{E}$ eine Stufenfunktion darstellt). Für $X \in \mathcal{E}$ lässt sich das Integral einfach definieren als

$$I_t(X) := \int_0^t X(s) dW_s = \sum_{i=1}^k U_i(W_{s_j \wedge t} - W_{s_{j-1} \wedge t}), \quad (2.24)$$

mit der Kurznotation $s \wedge t = \min(s, t)$. Weiterhin ist ξ dicht in der (sehr umfangreichen) Klasse $\mathcal{L}^2(W) := \{f \in \mathcal{L}(P) \mid \mathbb{E}[\int_0^T f_s^2 ds] < \infty \quad \forall T < \infty\}$. Damit kann man I_t für $X \in \mathcal{L}^2(W)$ über einen Grenzwert von Folgen in \mathcal{E} definieren.

Definition 5 Für $X \in \mathcal{L}^2(W)$ nennen wir die Zufallsvariable

$$I_t(X) = \int_0^t X(s) dW_s = \lim_{i \rightarrow \infty} I_t(X_i) \quad (2.25)$$

Itointegral von X , wobei der Limes im L^2 -Sinn zu verstehen ist und $(X_i)_{i \in \mathbb{N}}$ eine Folge in \mathcal{E} mit $X_i \rightarrow X$ ist, die wegen der Dichtheit von \mathcal{E} immer existiert.

Es lässt sich zeigen, dass dies tatsächlich eine sinnvolle Definition ist, in dem Sinne, dass der Grenzwert tatsächlich im L^2 -Sinn existiert und von der gewählten Folge $(X_i)_{i \in \mathbb{N}}$ unabhängig ist. Für I gelten einige für uns interessante Eigenschaften:

1. $\int_0^t dW_s = W_t$
2. I_t aufgefasst als stochastischer Prozess ist ein (stetiges) Martingal
3. Itos-Isometrie: $\mathbb{E}[I_t(X)^2] = \mathbb{E}[(\int_0^t X ds)^2]$
4. $I_t(f) \sim N(0, (\int_0^t f ds)^2)$ für deterministische f

Die Eigenschaften kann man für $X \in \mathcal{E}$ einfach nachrechnen und folgen dann für den Grenzübergang und sind noch nützlich, wenn wir uns mit der Parameterschätzung beschäftigen.

Bemerkung 2.4.1 In der Sprache der verschiedenen Konvergenzbegriffe für Zufallsvariablen gilt nun: Setzen wir die Brownsche Bewegung als Integranden in Gleichung 2.22, dann konvergiert der Grenzwert zwar nicht fast sicher, aber in der L^2 - Norm.

2.5 Stochastische Differentialgleichungen

Mit den eben vorgestellten Definitionen kann man nun definieren, was wir konkret mit Lösungen von stochastischen Differentialgleichungen meinen.

Definition 6 [18, Kap.5] Wir nennen einen stochastischen Prozess X_t eine Lösung der stochastischen Differentialgleichung

$$dX_t = f(t, X_t)dt + \sigma(t, X_t)dW_t \quad (2.26)$$

mit reellen Funktionen f und σ und Anfangsbedingung X_0 , wenn folgende Eigenschaften erfüllt sind:

1. $X_0 = X(0)$
2. $X_t = X_0 + \int_0^t f(t, X_t)dt + \int_0^t \sigma(t, X_t)dW_t$

Eine wichtige Hilfe für das Lösen und Umformen von stochastischen Differentialgleichungen ist das folgende Lemma von Ito.

Satz 2.1 [5, S.195] Sei X_t ein stochastischer Prozess der Form

$$dX_t = a_t dt + b_t dW_t \quad (2.27)$$

mit a und b stochastische Prozesse. Dann gilt für $f : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$, zweimal differenzierbar und den transformierten Prozess $Z = f(X)$

$$dZ_t = \left(a_t \frac{d}{dx} f(X_t) + \frac{1}{2} b_t^2 \frac{d^2}{dx^2} f(X_t) \right) dt + b_t \frac{d}{dx} f(X_t) dW_t \quad (2.28)$$

Mit Itos Lemma lässt sich so ausrechnen, wie die Transformierten von Lösungen von stochastischen Differentialgleichungen aussehen, ohne diese exakt zu kennen. Betrachten wir zum Beispiel die geometrische Brownsche Bewegung

$$dX_t = \mu X_t dt + \sigma X_t dW_t \quad (2.29)$$

mit $\mu, \sigma \in \mathbb{R}$ und transformieren mit $f(X) = \ln(X)$, erhalten wir für den transformierten Prozess $Z_t = f(X_t)$

$$\begin{aligned} dZ_t &= \left(\mu X_t \cdot \frac{1}{X_t} - \sigma^2 X_t^2 \frac{1}{2X_t^2} \right) dt + \sigma X_t \frac{1}{X_t} dW_t \\ &= \left(\mu - \sigma^2 \frac{1}{2} \right) dt + \sigma dW_t. \end{aligned} \quad (2.30)$$

Dies ist eine Differentialgleichung nullter Ordnung und mit einfachem (stochastischem) Integrieren folgt $Z_t = (\mu - \sigma^2 \frac{1}{2})t + \sigma W_t + Z_0$ für eine (logarithmierte) Anfangsbedingung Z_0 . Transformieren wir mit e^x zurück, erhalten wir

$$X_t = \exp\left(\left(\mu - \sigma^2 \frac{1}{2}\right)t + \sigma W_t\right) \cdot \exp(Z_0). \quad (2.31)$$

Allgemeiner lässt sich für lineare stochastische Differentialgleichungen [16] der Form

$$dX_t = (a(t)X_t + b(t))dt + (c(t)X_t + \sigma(t))dW_t \quad (2.32)$$

mit reellen Funktionen a, b, c, σ und Startbedingung $X_0 = X(t_0) \sim N(\mu_0, \sigma_0^2)$ die Lösung in folgender, geschlossener Form angeben:

$$X_t = Z_{t,t_0} \cdot \left(X_0 + \int_{t_0}^t \frac{1}{Z_{s,t_0}} b(s) - c(s)\sigma(s) ds + \int_{t_0}^t \frac{\sigma(s)}{Z_{s,t_0}} dW_s \right) \quad (2.33)$$

mit

$$Z_{t,t_0} = \exp\left(\int_{t_0}^t a(s) - \frac{c(s)^2}{2} ds + \int_{t_0}^t c(s) dW_s\right), \quad (2.34)$$

was sich für konstante Koeffizientenfunktionen $A = a(t), B = b(t), C = c(t), \sigma = \sigma(t)$ zu

$$X_t = Z_{t,t_0} \cdot \left(X_0 + B \cdot \int_{t_0}^t \frac{1}{Z_{s,t_0}} ds - (t - t_0) \cdot C\sigma + \sigma \int_{t_0}^t \frac{1}{Z_{s,t_0}} dW_s \right) \quad (2.35)$$

mit

$$Z_{t,t_0} = \exp\left(\left(A - \frac{1}{2}C^2\right)(t - t_0) + C(W_t - W_{t_0})\right), \quad (2.36)$$

ergibt. In Gleichung 2.36 haben wir benutzt, dass $\int_0^t dW_t = W_t$.

Kapitel 3

Simulation und Parameterschätzung von stochastischen Differentialgleichungen

Mit der eben eingeführten Theorie wollen wir nun den mehr praktisch motivierten Teil der Simulation und Parameterschätzung vorstellen.

3.1 Simulation

Die Theorie zur Simulation von stochastischen Differentialgleichungen ist im Gegensatz zu den gewöhnlichen Differentialgleichungen weniger umfangreich, da aufgrund der stochastischen Natur implizite Verfahren nicht naiv angewandt werden können. Außerdem nutzen wir in der Anwendung nur die Simulation von gewöhnlichen Differentialgleichungen, daher wollen wir nur kurz das einfachste Schema zur Simulation der Vollständigkeit halber vorstellen.

h bezeichnet im Folgenden die Schrittweite, $\Delta_h^{(i)} = W_{t_i+h} - W_{t_i}$ ein zugehöriges Inkrement einer Brownschen Bewegung, $t_i = i \cdot h$ und \hat{x}_i die simulierte Lösung der stochastischen Differentialgleichung an der Stelle t_i (Man kann hier natürlich auch eine nicht konstante Schrittweite h wählen). Die Inkremente $\Delta_h^{(i)}$ lassen sich einfach durch das Ziehen aus $N(0, h)$ simulieren.

Das *Euler – Maruyama – Schema* ergibt [20] sich aus dem bekannten Euler-Schema mit addiertem Inkrement als

$$\hat{x}_{i+1} = \hat{x}_i + hf(t_i, \hat{x}_i) + \sigma(t, \hat{x}_i)\Delta_h^{(i)}, i \in \{1, \dots, n\} \quad (3.1)$$

mit deterministischer oder stochastischer Startbedingung x_0 .

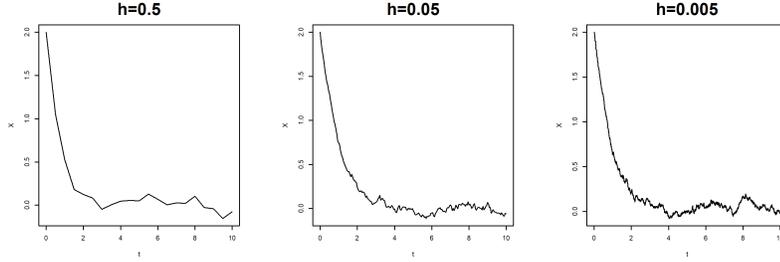


Abbildung 3.1: Simulation der Differentialgleichung $dX = -Xdt + 0.1dW_t$ mit dem Eulerverfahren zu verschiedenen Schrittweiten h

3.2 Parameterschätzung

Wir betrachten nun nicht eine einzige, sondern eine Familie von parameterabhängigen stochastischen Differentialgleichungen mit Parametern $\theta \in \Theta$. Formal bedeutet dies, dass Drift und Diffusion nun Funktionen

$$f : \mathbb{R}^2 \times \Theta \rightarrow \mathbb{R} \quad (3.2)$$

und

$$\sigma : \mathbb{R}^2 \times \Theta \rightarrow \mathbb{R} \quad (3.3)$$

sind, wobei wir das Parameterargument als Subskript $f_\theta(t, x)$ und $\sigma_\theta(t, x)$ schreiben. Dabei ist zunächst zu beachten, dass wir in unserem Fall in der Regel nicht direkt das dynamische System

$$dX_t = f_\theta(t, X_t)dt + \sigma_\theta(t, X_t)dW_t \quad (3.4)$$

beobachten, sondern im allgemeinsten Fall zu Zeitpunkten (t_1, \dots, t_k) nur

$$Y_k = h(X_{t_k}) + \xi_k \quad (3.5)$$

für ein $h : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ und unabhängige, normalverteilte Messfehler $\xi_k \sim N(0, \sigma_\epsilon^2)$ als Daten zur Verfügung haben. σ_ϵ ist hier entweder fixiert oder selbst ein zu schätzender Parameter.

Wir nehmen der Einfachheit halber an, dass wir jeweils nur eine Trajektorie (y_0, y_1, \dots, y_N) messen und führen die Kurznotation $\mathcal{Y}_k = (y_0, y_1, \dots, y_k)$ für die bis t_k gemessenen Daten ein. Wir beschreiben im Folgenden die Herleitung für die Likelihood $p_\theta(\mathcal{Y}_N)$. Für die Likelihood ergibt sich mit der Regel für gemeinsame Dichten $p(X, Y) = p(Y|X) \cdot p(X)$ die Faktorisierung

$$\begin{aligned} p_\theta(y_0, y_1, \dots, y_N) &= p_\theta(y_N | \mathcal{Y}_{N-1}) \cdot p_\theta(\mathcal{Y}_{N-1}) \\ &= p_\theta(y_N | \mathcal{Y}_{N-1}) \cdot p_\theta(y_{N-1} | \mathcal{Y}_{N-2}) \cdot p_\theta(\mathcal{Y}_{N-2}) \\ &= \dots \\ &= p_\theta(y_0) \cdot \prod_{i=1}^N p_\theta(y_i | \mathcal{Y}_{i-1}). \end{aligned} \quad (3.6)$$

Wir benötigen also die Dichten $p_\theta(y_i|\mathcal{Y}_{i-1})$, um die Likelihood zu berechnen.

Bemerkung 3.2.1 *Man beachte, dass der Messfehler dafür sorgt, dass*

$$p(y_i|y_{i-1}, \dots, y_0) \neq p(y_i|y_{i-1}). \quad (3.7)$$

Würden wir die stochastische Differentialgleichung direkt beobachten, würde dies wegen der Markoveigenschaft von Lösungen stochastischer Differentialgleichungen gelten [21] und wir müssten die Übergangsdichten $P(X_{t_{i+1}}|X_{t_i})$ berechnen. Viele Methoden und Publikationen im Bereich der Schätzung von Parametern von stochastischen Differentialgleichungen aus dem Bereich der Finanzmathematik (z.B. [23]) gehen von diesem Szenario aus.

Die Idee für die Berechnung dieser Likelihood ist [13] entnommen, wir nutzen das zu der Publikation [14] gehörende in der Sprache *R* implementierte Softwarepackage im Anwendungsteil und wollen im Folgenden die Theorie dahinter beschreiben.

Bemerkung 3.2.2 *Wir machen einige Änderungen in der Notation im Vergleich zu [14]. Dazu gehören:*

1. f_θ , σ_θ und h_θ hängen zusätzlich zur Zeit t und Zustand x nicht von einer weiteren Komponente u ab. Diese Komponente ist als externer Input zu verstehen, ist aber wegen der Zeitabhängigkeit redundant. Diese Trennung macht zwar für die Implementierung Sinn, wir wollen hier aber hier nur die Theorie beschreiben und lassen diese Komponente daher weg.
2. Wir bleiben im Eindimensionalen, da wir in unserer Anwendung ausschließlich den Fall $X_t \in \mathbb{R}$ behandeln. Einige der Formeln vereinfachen sich dadurch, da nun die etwas komplizierteren Regeln der Matrixmultiplikation etc. entfallen.

3.2.1 Parameterschätzung mit Kalman-Filtern

Wir definieren zunächst folgende Größen:

$$\hat{y}_{k|k-1} = \mathbb{E}_\theta[Y_k|\mathcal{Y}_{k-1}] \quad (3.8)$$

$$R_{k|k-1} = \text{Var}_\theta[Y_k|\mathcal{Y}_{k-1}] \quad (3.9)$$

sowie die Residuen

$$\epsilon_k = y_k - \hat{y}_{k|k-1}. \quad (3.10)$$

Wir verstehen dabei $\mathbb{E}[X|Y]$ und $\text{Var}[X|Y]$ jeweils als Erwartungswert und Varianz bezüglich der bedingten Dichte $p(x|Y = y)$. Machen wir nun die Annahme, dass $y_k|\mathcal{Y}_{k-1}$ normalverteilt ist, können wir die Likelihood berechnen durch

$$p_\theta(\mathcal{Y}_N) \propto p_\theta(y_0) \prod_{k=1}^n \frac{1}{\sqrt{R_{k|k-1}}} e^{-0.5\epsilon_k^2 R_{k|k-1}^{-1}}, \quad (3.11)$$

da die Normalverteilung vollständig durch Erwartungswert und Varianz charakterisiert ist. Mit p_θ können wir dann den Maximum-Likelihood-Schätzer durch ein Optimierungsverfahren finden (siehe [13] für Details). Die Idee ist nun, $\hat{y}_{k|k-1}$ und $R_{k|k-1}$ rekursiv zu berechnen. Dafür benötigen wir noch folgende Größen:

$$\hat{x}_{t|k} = \mathbb{E}_\theta[X_t | \mathcal{Y}_k] \quad (3.12)$$

$$\hat{x}_{l|k} = \mathbb{E}_\theta[X_{t_l} | \mathcal{Y}_k] \quad (3.13)$$

$$P_{t|k} = \text{Var}_\theta[X_t | \mathcal{Y}_k] \quad (3.14)$$

$$P_{l|k} = \text{Var}_\theta[X_{t_l} | \mathcal{Y}_k] \quad (3.15)$$

$$R_{l|k} = \text{Var}_\theta[Y_{t_l} | \mathcal{Y}_k] \quad (3.16)$$

Man beachte, dass die Notation hier überladen ist: $\hat{x}_{t|k}$ und $\hat{x}_{l|k}$ sind hier jeweils einmal für natürliche Zahlen definiert und einmal für reelle, Gleiches gilt für $P_{t|k}$ und $P_{l|k}$.

Es ergeben sich dann folgende Zusammenhänge für ein zunächst linear angenommenes $h(x) = hx + d$:

1.
$$\hat{y}_{k|k-1} = h\hat{x}_{k|k-1} + d \quad (3.17)$$

2.
$$R_{k|k-1} = h^2 \cdot P_{k|k-1} + \sigma_\epsilon^2 \quad (3.18)$$

3.
$$\hat{x}_{k|k} = \hat{x}_{k|k-1} + hP_{k|k-1}R_{k|k-1}^{-1}\epsilon_k \quad (3.19)$$

4.
$$P_{k|k} = P_{k|k-1} - h^2P_{k|k-1}^2R_{k|k-1}^{-1} \quad (3.20)$$

Alle Gleichungen ergeben sich aus der Annahme der Normalverteilung ohne Beachtung, dass es sich um stochastische Differentialgleichungen handelt. 1 und 2 sind einfach aus der Transformation der Erwartungswerte und Varianz unter affinen Abbildungen abzuleiten. Für 3 und 4 benötigt man die Aussage [7], dass aus

$$(x_1, x_2) \sim N\left(\begin{bmatrix} \mu_1 \\ \mu_2 \end{bmatrix}, \begin{bmatrix} \sigma_{11} & \sigma_{12} \\ \sigma_{21} & \sigma_{22} \end{bmatrix}\right) \quad (3.21)$$

für die bedingten Wahrscheinlichkeiten folgt:

$$x_1|x_2 \sim N(\mu_1 + \sigma_{12}\sigma_{22}^{-1}(x_2 - \mu_2), \sigma_{11} - \sigma_{12}\sigma_{22}^{-1}\sigma_{21}) \quad (3.22)$$

Kennen wir also $\hat{x}_{k|k-1}$, $P_{k|k-1}$ und y_k , können wir die obigen Gleichungen anwenden. Wir benötigen aber noch einen Schritt, um von $\hat{x}_{k|k}$ nach $\hat{x}_{k+1|k}$ zu kommen, wobei wir nutzen, dass X Realisierung unseres dynamischen Systems ist.

3.2.2 Zeitunabhängige lineare SDE

Dafür betrachten wir zunächst den Fall einer zeitunabhängigen, linearen SDE

$$dX_t = A_\theta X_t dt + b_\theta(t) + \sigma_\theta dW_t. \quad (3.23)$$

Zeitunabhängig bezieht sich hier auf das A_θ , die Inhomogenität b_θ darf durchaus von der Zeit abhängen.

Um von k nach $k+1$ zu kommen, nehmen wir an, dass $\hat{x}_{k+1|k}$ und $P_{k+1|k}$ sich aus $\hat{x}_{k|k}$ und $P_{k|k}$ als Anfangsbedingungen durch das Lösen folgender (gewöhnlicher) Differentialgleichungen ergeben

$$d\hat{x}_{t|k} = \left(A_\theta \hat{x}_{t|k} + b_\theta(t) \right) dt \quad (3.24)$$

$$dP_{t|k} = \left(2A_\theta P_{t|k} + \sigma_\theta^2 \right) dt \quad (3.25)$$

Dass dies exakt stimmt, können wir leicht verifizieren, wir kennen ja aus Gleichung 2.35 die exakte Lösung von Gleichung 3.23 zur Anfangsbedingung $X_k = X(t_k) \sim N(\hat{x}_{k|k}, P_{k|k})$. Es gilt

$$Z_{t,t_k} = e^{\int_{t_k}^t A_\theta ds} = e^{(t-t_k)A_\theta} \quad (3.26)$$

und damit

$$X_t = e^{(t-t_k)A_\theta} \cdot \left(X_k + \int_{t_k}^t e^{-(s-t_k)A_\theta} b_\theta(s) ds + \int_{t_k}^t e^{-(s-t_k)A_\theta} \sigma_\theta(s) dW_s \right). \quad (3.27)$$

Nehmen wir nun den bedingten Erwartungswert, folgt für $t > t_k$

$$\begin{aligned} \hat{x}_{t|k} &= \mathbb{E}_\theta[X_t | \mathcal{Y}_k] \\ &= e^{(t-t_k)A_\theta} \cdot \mathbb{E}_\theta \left[X_k + \int_{t_k}^t e^{-(s-t_k)A_\theta} b_\theta(s) ds + \int_{t_k}^t e^{-(s-t_k)A_\theta} \sigma_\theta(s) dW_s \mid \mathcal{Y}_k \right] \\ &= e^{(t-t_k)A_\theta} \cdot \left(\mathbb{E}_\theta[X_k | \mathcal{Y}_k] + \int_{t_k}^t e^{-(s-t_k)A_\theta} b_\theta(s) ds \right) \\ &= e^{(t-t_k)A_\theta} \cdot \left(\hat{x}_{k|k} + \int_{t_k}^t e^{-(s-t_k)A_\theta} b_\theta(s) ds \right), \end{aligned} \quad (3.28)$$

was der Lösung der inhomogenen, linearen Differentialgleichung 3.36 entspricht. Wir haben hierbei ausgenutzt, dass im ersten Integral kein Zufall mehr vorhanden ist und das zweite, stochastische Integral immer Erwartungswert 0 hat

(siehe Aufzählung 2.4). Für die Varianz können wir ähnlich folgern:

$$\begin{aligned}
P_{t|k} &= \text{Var}_\theta[X_t|\mathcal{Y}_k] \\
&= \text{Var}_\theta[e^{(t-t_k)A_\theta} X_k + \int_{t_k}^t e^{-(s-t_k)A_\theta} \sigma_\theta(s) dW_s | \mathcal{Y}_k] \\
&= e^{(t-t_k)2A_\theta} \text{Var}_\theta[X_k | \mathcal{Y}_k] + \text{Var}_\theta\left[\int_{t_k}^t e^{-(s-t_k)A_\theta} \sigma_\theta(s) dW_s | \mathcal{Y}_k\right] \\
&= e^{(t-t_k)2A_\theta} P_{k|k} + \mathbb{E}_\theta\left[\left(\int_{t_k}^t e^{-(s-t_k)A_\theta} \sigma_\theta(s) dW_s\right)^2 | \mathcal{Y}_k\right] \\
&= e^{(t-t_k)2A_\theta} P_{k|k} + \mathbb{E}_\theta\left[\int_{t_k}^t e^{-2(s-t_k)A_\theta} \sigma_\theta(s)^2 dt | \mathcal{Y}_k\right] \\
&= e^{(t-t_k)2A_\theta} P_{k|k} + \int_{t_k}^t e^{-2(s-t_k)A_\theta} \sigma_\theta(s)^2 dt,
\end{aligned} \tag{3.29}$$

was wiederum exakt die Lösung von 2.35 ist. Wir nutzen hier im ersten Schritt aus, dass $X(t_k)$ und $\int_{t_k}^t e^{-(s-t_k)A_\theta} \sigma_\theta(s) dW_s$ unkorreliert sind, und wir so die Varianz in die Summe ziehen können. Außerdem nutzen wir Itos Isometrie im Schritt 3 aus.

Setzen wir nun t_{k+1} in $\hat{x}_{t|t_k}$ und $P_{t|k}$, erhalten wir geschlossene Ausdrücke für $\hat{x}_{k+1|k}$ und $P_{k+1|k}$. Wir erinnern uns außerdem daran, dass $\int f(s) dW_s$ normalverteilt für deterministische f ist. Daher ist $N(\hat{x}_{k+1|k}, P_{k+1|k})$ tatsächlich die exakte Verteilung von $X_{k+1} | \mathcal{Y}_k$.

3.2.3 Nichtlineare Beobachtungsfunktion

Wenn h nichtlinear ist, setzen wir

$$\hat{y}_{k|k-1} = h(\hat{x}_{k|k-1}) \tag{3.30}$$

und

$$R_{k|k-1} = H_k^2 P_{k|k-1} + \sigma_\epsilon^2, \tag{3.31}$$

wobei

$$H_k = \frac{d}{dx} h|_{\hat{x}_{k|k-1}}. \tag{3.32}$$

Wir approximieren also h durch die Ableitung an der Stelle $x_{k|k-1}$.

3.2.4 Zeitlich variierendes und nichtlineares Modell

Wir wollen diesen Teil nur kurz der Vollständigkeit halber vorstellen, da wir diesen in unserer Anwendung nicht nutzen. Die Basis für den nichtlinearen, zeitlich variierenden Fall bildet der zeitlich variierende lineare Fall mit zeitabhängigen Funktionen $a_\theta(t), b_\theta(t), \sigma_\theta(t)$.

$$dX_t = \left(a_\theta(t)X + b_\theta(t) \right) dt + \sigma_\theta(t) dW_t \tag{3.33}$$

Die Gleichungen für den Wechsel zwischen Beobachtung y und x bleiben dieselben. Es lässt sich dann mit ähnlichen Argumenten wie für den zeitinvarianten Fall zeigen, dass

$$d\hat{x}_{t|k} = \left(a_\theta(t)\hat{x}_{t|k} + b_\theta(t) \right) dt \quad (3.34)$$

$$dP_{t|k} = \left(2a_\theta(t)P_{t|k} + \sigma_\theta(t)^2 \right) dt \quad (3.35)$$

aus 3.34 eine exakte Lösung für den Schritt $\hat{x}_{k|k}$ nach $\hat{x}_{k+1|k}$ liefert (die Lösung der Differentialgleichung ist dann ein wenig komplizierter), siehe [13] für Details. Motiviert durch eine Taylor-Entwicklung 1. Ordnung, schlagen [13] dann vor, für den Fall eines nichtlinearen Drifts f_θ , die Differentialgleichungen

$$d\hat{x}_{t|k} = f_\theta(t, \hat{x}_{t|k}) dt \quad (3.36)$$

$$dP_{t|k} = \left(2\partial_x f_\theta|_{t, \hat{x}_{t|k}} P_{t|k} + \sigma_\theta^2(t) \right) dt \quad (3.37)$$

zu lösen.

Bemerkung 3.2.3 *Mit dem hier beschriebenen Verfahren (und auch dem Package aus [14]) lassen sich nur vom Zustand X unabhängige Diffusionsterme σ_θ fitten. Der Grund dafür liegt in der Gleichung 2.35: Ist der multiplikative Diffusionsterm $C(t) \cdot X dW_t$ hier ungleich 0, führt dies zu einem nichtdeterministischem Z_{t, t_0} . Damit ist der in der Lösung vorkommende Integrand in $\int \frac{\sigma(s)}{Z_{s, t_0}} dW_s$ nichtdeterministisch und das Integral folgt keiner (einfach zu behandelnden) Normalverteilung mehr.*

3.3 Goodness of Fit

Nach der Parameterschätzung stellen wir nun die Frage, wie gut die geschätzten Parameter bzw. das davon induzierte Modell die Daten Y beschreibt. Dafür wollen wir kurz statistische Tests rekapitulieren, da diese eine wichtige Rolle bei dieser Frage spielen.

3.3.1 Statistische Tests

Das Setting für statistische Tests ist im Folgenden immer

1. Der Raum der Daten $\mathcal{Y} = \mathbb{R}^d$. Im eben beschriebenen Kapitel entspricht dies \mathcal{Y}_N , in dem Sinne das $\mathcal{Y}_N \in \mathcal{Y}$,
2. Der Raum der Parameter Θ mit dadurch induzierten Wahrscheinlichkeitsmaßen $P_\theta : \mathcal{Y} \rightarrow [0, 1]$ auf \mathcal{Y} ,
3. Ein Testproblem der Form

$$H_0 : Y \sim P_\theta, \theta \in \Theta_0 \quad vs \quad H_1 : Y \sim P_\theta, \theta \in \Theta_1 \quad (3.38)$$

mit $\Theta_0 \subset \Theta$ und $\Theta_1 = \Theta \setminus \Theta_0$.

	H_0 is wahr	H_1 ist wahr
Entscheidung für H_0	Spezifität	Typ-II-Fehler
Entscheidung für H_1	Typ-I-Fehler	Power

Tabelle 3.1: Quelle: [1]

Ein statistischer Test zum Signifikanzniveau α ist nun eine Abbildung

$$\phi : \mathcal{Y} \rightarrow \{\text{Annahme, Ablehnung}\} \quad (3.39)$$

von den Daten zu den beiden Möglichkeiten Annahme und Ablehnung (die wir in gewöhnlicher Weise interpretieren), so dass gilt

$$\max_{\theta \in \Theta_0} P_\theta(\phi^{-1}(\text{Ablehnung})) < \alpha. \quad (3.40)$$

Die Wahrscheinlichkeit, im Falle des Zutreffens der Nullhypothese die Nullhypothese abzulehnen, soll also in jedem Fall kleiner als das geforderte Signifikanzniveau sein. Man beachte, dass im Fall eines einelementigen Θ_0 das Maximum wegfällt und die Definition (und damit auch die Konstruktion) deutlich einfacher wird, da wir nur zu einem ganz konkreten Parameter die Signifikanzeigenschaft nachweisen müssen.

Eine (häufig verwendete) Möglichkeit, solch einen Test ϕ zu konstruieren, ist, eine Teststatistik

$$T : \mathcal{Y} \rightarrow \mathbb{R} \quad (3.41)$$

zu betrachten und dann einen Ablehnungsbereich $A \subset \mathbb{R}$ zu bestimmen, so dass der definierte Test $\phi^{-1}(\text{Ablehnung}) = T^{-1}(A)$ die gewünschten Eigenschaften hat. Für die Bezeichnungen Typ-I-Fehler, Typ-II-Fehler und Power siehe Abb. 3.1.

3.3.2 Monte-Carlo-Verteilungsapproximation einer Teststatistik

Haben wir eine Teststatistik T , benötigen wir die Verteilung von T für $\theta \in \Theta_0$ für die korrekte Konstruktion des Ablehnungsbereiches. Sinnvolle Teststatistiken, wie zum Beispiel von geschätzten Parametern $\hat{\theta}$ abgeleitete, haben a priori eine unbekannte Verteilung für stochastische Differentialgleichungen. Für Maximum-Likelihoodschätzer gilt zwar asymptotisch eine Normalverteilungsannahme mit der Fischerinformation als Kovarianzmatrix [13], aber es ist unklar, ab welcher Anzahl von Messungen N eine solche Asymptotik als vernünftige Approximation gelten kann. Um dieses Problem zu umgehen, schlagen wir folgendes Verfahren aus [10] vor: Angenommen, wir kennen zu Daten Y den generierenden Parameter θ , dann können wir neue Datensätze Y generieren und die Verteilung von $T(Y)$ so approximieren. Natürlich kennen wir θ nicht, aber möglicherweise haben wir einen Schätzer $\hat{\theta}_0$ zur Verfügung, für den für $\theta \in \Theta_0$ in guter Näherung:

$$\theta \approx \hat{\theta}_0. \quad (3.42)$$

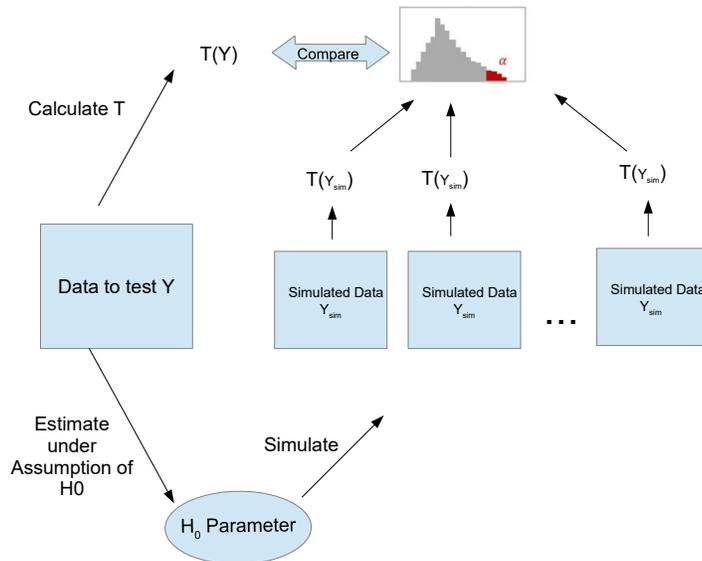


Abbildung 3.2: Schematischer Ablauf des Tests mit simulierter Verteilung einer Teststatistik. Angelehnt an Fig. 1 [10].

Unter der Annahme eines guten Schätzers können wir dann also die Verteilung von T unter H_0 doch (approximativ) angeben. Dann brauchen wir nur noch einen entsprechenden Ablehnungsbereich angeben (zum Beispiel das obere 0.95-Quantil der empirischen Verteilung) und haben einen funktionierenden Test.

Nochmal schematisch aufgeschrieben, läuft der Test folgendermaßen ab:

1. Auf zu testenden Daten Y , schätze Parameter $\hat{\theta}_0$.
2. Simuliere n Datensätze $Y_1^{sim}, \dots, Y_n^{sim}$ mit dem geschätzten Parameter $\hat{\theta}_0$.
3. Zu jedem simulierten Datensatz Y_k^{sim} erhalte die Teststatistik $T_k = T(Y_k^{sim})$ und aus diesen die empirische Verteilung F_{emp}^{-1} von T .
4. Verwerfe H_0 , wenn die Teststatistik $T(Y)$ auf den realen Daten im Ablehnungsbereich liegt, zum Beispiel wenn $T(Y) > F_{emp}^{-1}(1 - \alpha)$.

Das eben beschriebene Verfahren zur Konstruktion eines Testes beschränkt sich natürlich nicht auf unseren konkreten Fall von stochastischen Differentialgleichungen und ist auch nicht die einzige Art, die Goodness-of-Fit zu beschreiben. Die wesentliche Motivation, ausgerechnet diese Art von Test vorzustellen, ist, dass dieser gut zu unserem später im Anwendungsteil beschriebenen Problem passt.

Man beachte, dass bei diesem Test zwei mögliche Fehlerquellen vorliegen können: Zum einen eine mangelnde Anzahl von Simulationen n , was aber durch mehr Rechenleistung behoben werden kann. Zum anderen aber kann die Ungenauigkeit des Schätzers $\hat{\theta}_0$ eine Fehlerquelle sein, weshalb der Typ-I-Fehler immer manuell validiert werden sollte, in dem Sinne, dass dieser um das Signifikanzniveau α schwanken sollte.

Kapitel 4

Anwendung

Dieser Abschnitt ist der Kern dieser Arbeit, in dem wir mit Hilfe der vorher eingeführten Theorie die in der Einführung gestellte Frage, ob stochastische Differentialgleichungen bei der Detektion von misspezifizierten pharmakokinetischen Modellen helfen können, untersuchen. Dazu gehen wir folgende Schritte, die in den nächsten Abschnitten genau beschrieben werden.

1. Wir führen im Abschnitt 4.1 kurz in die Pharmakokinetik ein und stellen zwei (für uns interessante) Modelle der Pharmakokinetik vor.
2. Wir definieren in Abschnitt 4.2 unter Verwendung von stochastischen Differentialgleichungen einen Hypothesentest, dessen Alternativhypothese (H_1) die Interpretation **misspezifiziert** hat.
3. Wir wenden den Test im Rahmen einer Simulationsstudie in Abschnitt 4.3 auf die beiden vorgestellten pharmakokinetischen Modelle an und untersuchen seine Güte im Resultatteil 4.5.

4.1 Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik behandelt und beschreibt die Verstoffwechslung von Wirkstoffen im Körper. In diesem Kapitel wollen wir wesentliche Konzepte der Pharmakokinetik einführen und die für uns relevanten Inhalte näher erläutern.

4.1.1 Kompartemente

Eine wesentliche Modellvorstellung der Pharmakokinetik ist, dass sich Wirkstoffe in verschiedenen Systemen (Kompartemente) des Körpers verteilen und dort abgebaut werden. Kompartemente können dabei zum Beispiel das Blut oder auch das Wasser im Körper sein, welchen ein sogenanntes scheinbares Volumen V zugewiesen wird. Wir interessieren uns nun dafür, den Verlauf von Wirkstoff-

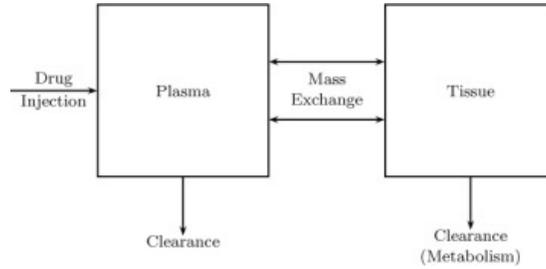


Abbildung 4.1: Schematische Darstellung eines 2-Kompartimentmodells [2]

konzentrationen C oder äquivalent den Verlauf der vorliegenden Masse A

$$C(t) = \frac{A(t)}{V} \quad (4.1)$$

in den einzelnen Kompartementen zu beschreiben. Dies geschieht durch Differentialgleichungssysteme mit mehreren Komponenten, wobei jede Komponente ein Kompartement darstellt. Wir betrachten nur Ein-Kompartementmodelle, daher gehen wir hier nicht weiter darauf ein und betrachten also nur eindimensionale Differentialgleichungen.

4.1.2 Abbaumodelle

Um den zeitlichen Verlauf zu modellieren, führt man den Begriff der Clearance CL ein. Diese beschreibt die Abbaurate des Wirkstoffs im Körper. Das einfachste Modell der Pharmakokinetik geht von einer konstanten Clearance aus [22], damit ergibt sich für die Dynamik des Abbaus die Differentialgleichung

$$dA(t) = -CL \cdot A(t) + D(t)dt, \quad (4.2)$$

bzw. wiederum äquivalent für den Verlauf der Konzentration

$$dC(t) = -k \cdot C(t) + \frac{D(t)}{V}dt, \quad (4.3)$$

wobei D die Dosisgabe beschreibt und $k = \frac{CL}{V}$. Für (konstante) Infusionen ist D einfach $\mathbb{1}_{[a,b]} \cdot d$ mit Start und Endzeit a, b und Infusionsrate d . Im Falle von Einmaldosierungen (Bolusgabe) ist dies etwas komplizierter, wir modellieren dies als eine schnelle Infusion (siehe Abschnitt 4.4 für Details). Im Folgenden schreiben wir die Dosisgabe nicht immer mit. Weiterhin beschreiben wir im Folgenden immer die Konzentration C und nicht die absolute Menge A .

Die Voraussetzung für die eben beschriebene Art des Abbaus mit konstanter Clearance ist eine (idealisiert) unbegrenzte Abbaufähigkeit des biologischen Systems, denn mit höheren Konzentrationen steigt die (absolute) Menge des Abbaus proportional an. Ist dies nicht gegeben, ist die Dynamik für hohe Konzentrationen nicht mehr korrekt. In diesem Fall nimmt man an, dass der Abbau einer Enzym-Reaktion mit sogenannter Michaelis-Menten-Kinetik entspricht [22].

Diese ersetzt k durch die Parameter V_{max} und K_m , wobei diese folgende Interpretation haben:

1. V_{max} ist die maximale Abbaurrate, die die eben erwähnte begrenzte Abbaufähigkeit des biologischen Systems beschreibt.
2. K_m ist die Konzentration, bei der gerade $\frac{1}{2}V_{max}$ der Abbaurrate erreicht wird.

Aus diesen ergibt sich der Verlauf dann [22] durch

$$dC(t) = -\frac{V_{max}}{V} \cdot \frac{C(t)}{K_m + C(t)} dt. \quad (4.4)$$

Man sieht leicht, dass für Konzentrationen $C \gg K_m$ Gleichung 4.4 in die Gleichung nullter Ordnung

$$dC(t) \approx -\frac{V_{max}}{V} dt \quad (4.5)$$

übergeht, während für kleine Konzentrationen $C \ll K_m$ für Gleichung 4.4 gilt

$$dC(t) \approx -\frac{V_{max}}{K_m \cdot V} C(t) dt, \quad (4.6)$$

also in das einfache Modell mit $k = \frac{V_{max}}{K_m \cdot V}$ übergeht, siehe auch die Abb. 4.2. Wegen der proportionalen Abhängigkeit von Dosisgabe und Konzentration zu jedem fixiertem t bezeichnet man Gleichung 4.3 auch als lineares und Gleichung 4.4 als nichtlineares Modell. Man kann das nichtlineare Modell auch anders parametrisiert schreiben als

$$dC(t) = -k \cdot \frac{K_m \cdot C(t)}{K_m + C(t)} \quad (4.7)$$

mit $k = \frac{V_{max}}{K_m \cdot V}$. Wir werden diese Version in der Anwendung nutzen. Der Vorteil hierbei ist, dass man K_m variieren kann, und das approximativ lineare Modell bei kleinen Dosen gleich bleibt.

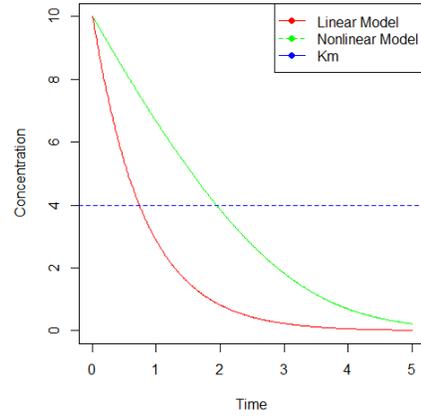
Bemerkung 4.1.1 *Man beachte, dass die zitierten Publikationen Gleichung 4.4 häufig für die Masse A angeben, dann fällt das Volumen V aus der Gleichung.*

4.2 Hypothesentest

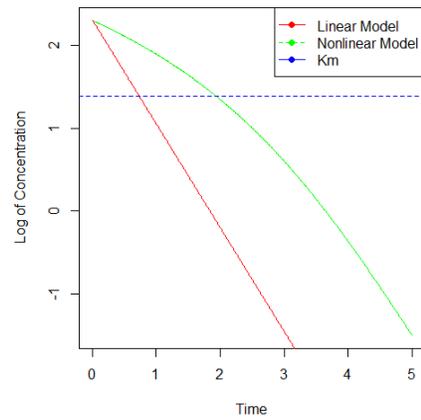
4.2.1 Testproblem

Formal betrachten wir eine Familie von ODE-System induzierenden Funktionen

$$H = \{f_\theta | \theta \in \Theta\}. \quad (4.8)$$



(a)



(b)

Abbildung 4.2: Beispielhafte Verläufe für die beiden Modelle, sowohl für die absolute Konzentration als auch die logarithmierte. Man sieht, dass unterhalb von K_m sich der Verlauf des nichtlinearen Abbaus sich einer Exponentialkurve annähert, was einer Geraden im logarithmierten Plot entspricht. Oberhalb von K_m gleicht der Verlauf der Konzentration im nichtlinearen Modell wiederum einer Geraden im nichtlogarithmierten, im Gegensatz zum linearen Modell.

Ist nun das wahre, datengenerierende Modell f_{true} nicht in H , nennen wir das Modell misspezifiziert. Die Idee ist dann, wie schon in der Einführung angedeutet, die Differenz zwischen dem schlecht geschätzten f_{est} und dem wahren Modell

$$f_{est} - f_{true} \quad (4.9)$$

durch den stochastischen Term

$$\sigma_\theta(t) \cdot dW_t \quad (4.10)$$

zu modellieren, was sich heuristisch motiviert durch

$$\begin{aligned} dX &= f_{true}(t, X)dt \\ &= f_{est}(t, X) + (f_{true}(t, X) - f_{est}(t, X))dt \\ &\approx f_{est}(t, X)dt + \sigma_\theta(t, X)dW_t. \end{aligned} \quad (4.11)$$

Ganz konkret wollen wir hier in dieser Arbeit untersuchen, ob wir das lineare (Gleichung 4.3) vom nichtlinearen Modell (Gleichung 4.4) unterscheiden können. Im oben beschriebenen Setting ist dann

$$H = \{f : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}, f(t, x) = -k \cdot x + \frac{D(t)}{V} \mid k \in \mathbb{R}, V \in \mathbb{R}\}, \quad (4.12)$$

die Funktionenfamilie des eben beschriebenen linearen Modells.

Wir nehmen zu den in Abschnitt 4.1.2 beschriebenen Parametern k und V noch den Parameter σ_τ zur Beschreibung der Stärke des stochastischen Terms. Als Funktion σ_θ verwenden wir damit

$$\sigma_\theta(t, X) = \sigma_\tau \quad (4.13)$$

und

$$\sigma_\theta(t, X) = \sigma_\tau X. \quad (4.14)$$

Die Wahl von $\sigma_\theta(t, X) = \sigma_\tau X$ ist dabei dadurch motiviert, dass hier die Größe der Misspezifikation mit der Konzentration steigt - ganz wie es zu erwarten wäre im nichtlinearen Modell. Wir nennen 4.13 auch konstanter Diffusionsterm und 4.14 multiplikativer Diffusionsterm.

Die Frage ist nun, wie genau wir aus dem Diffusionsterm Kriterien für eine Misspezifikation ableiten. Die wesentliche Idee ist, dass bei einem korrekt spezifiziertem Modell der Diffusionsterm verschwinden sollte, was bei beiden Diffusionstermen äquivalent ist dazu, dass der Parameter σ_τ 0 ist. Wir wollen daher folgendes Testproblem für unsere Parameter $k, V, \sigma_\epsilon, \sigma_\tau$ mit den Mengen $\Theta_0 = (\mathbb{R}^2 \times \mathbb{R}_0^+ \times 0)$ und $\Theta_1 = (\mathbb{R}^2 \times \mathbb{R}_0^+ \times \mathbb{R}^+)$ formulieren:

$$H_0 : (k, V, \sigma_\epsilon, \sigma_\tau) \in \Theta_0 \quad vs \quad H_1 : (k, V, \sigma_\epsilon, \sigma_\tau) \in \Theta_1 \quad (4.15)$$

oder etwas weniger exakt, dafür übersichtlicher:

$$H_0 : \sigma_\tau = 0 \quad vs \quad H_1 : \sigma_\tau \neq 0. \quad (4.16)$$

Dabei ist σ_ϵ die in Abschnitt 3.2 erwähnte Standardabweichung des Messfehlers.

4.2.2 Teststatistik und Monte-Carlo-Verteilungsschätzer

Als Teststatistik verwenden wir das geschätzte $\hat{\sigma}_\tau$. Um daraus einen Test zu entwickeln, benötigen wir die Verteilung von $\hat{\sigma}_\tau$ unter H_0 . Wie bereits angedeutet, ist $\hat{\sigma}_\tau$ das Ergebnis einer komplexen numerischen Optimierung und hat daher eine unbekannte Verteilung. Wir nutzen daher das in Abschnitt 3.3 beschriebene Verfahren, um die Verteilung von $\hat{\sigma}_\tau$ zu approximieren. Wie in 3.3 erwähnt, gehört zu solch einer Approximation noch ein Schätzer $\hat{\theta}_0$ für Parameter der Nullhypothese. Diesen definieren wir als

$$\hat{\theta}_0 := \arg \max_{\theta \in \Theta_0} p_\theta(\mathcal{Y}_N), \quad (4.17)$$

mit den Definitionen aus Abschnitt 3.2 für die Likelihood p_θ und Daten \mathcal{Y}_N . Wir schränken also den Maximum-Likelihood-Schätzer einfach auf den Nullhypothese-raum Θ_0 ein (Ganz konkret entspricht dies hier der Schätzung einer gewöhnlichen, parametrisierten Differentialgleichung). Damit sind alle Komponenten vorhanden, um die Verteilung von $\hat{\sigma}_\tau$ zu approximieren. Noch einmal schematisch, analog zu 3.3.2 aufgeschrieben:

1. Auf zu testenden Daten \mathcal{Y}_N , schätze Nullhypothese-parameter $\hat{\theta}_0 = (\hat{k}, \hat{V}, \hat{\sigma}_\epsilon, 0)$ und $\hat{\sigma}_\tau$.
2. Simuliere n Datensätze $\mathcal{Y}_N^{sim,1}, \dots, \mathcal{Y}_N^{sim,n}$ mit dem geschätzten Nullhypothese-parameter $\hat{\theta}_0$.
3. Zu jedem simulierten Datensatz \mathcal{Y}_k^{sim} erhalte ein geschätztes $\hat{\sigma}_\tau^{(k)}$ und aus diesen die empirische Verteilung F_{emp}^{-1} von $\hat{\sigma}_\tau$.
4. Verwerfe, wenn das in Schritt 1 geschätzte $\hat{\sigma}_\tau$ auf den zu testenden Daten im Ablehnungsbereich liegt, konkret wenn $\hat{\sigma}_\tau > F_{emp}^{-1}(1 - \alpha)$

4.3 Simulationsstudie

Da reale Daten nicht vorliegen, versuchen wir durch eine Simulationsstudie mit verschiedenen Experimenten die eben gestellte Frage zu beantworten. Dabei simulieren wir eine pharmakokinetische Studie mit gestörten Beobachtungen und multiplen Dosismengen jeweils mit linearem Modell und nichtlinearem Modell und untersuchen, wie sich unser oben definierter Test bezüglich empirisch ermitteltem Typ-I- und Typ-II-Fehler verhält.

Wir nutzen dabei den Wirkstoff Phenytoin als Orientierung sowohl für die Wahl eines realistischen Studiendesigns, d.h. für Messpunkte, Dosismenge etc., als auch für die Wahl von Parametern für die Simulation und stellen diese im Folgenden vor.

Phenytoin ist ein Medikament zur Behandlung [17] von Epilepsie und hat ein nichtlineares Abbauverhalten. Damit entspricht es grob dem Fall, den wir untersuchen wollen.

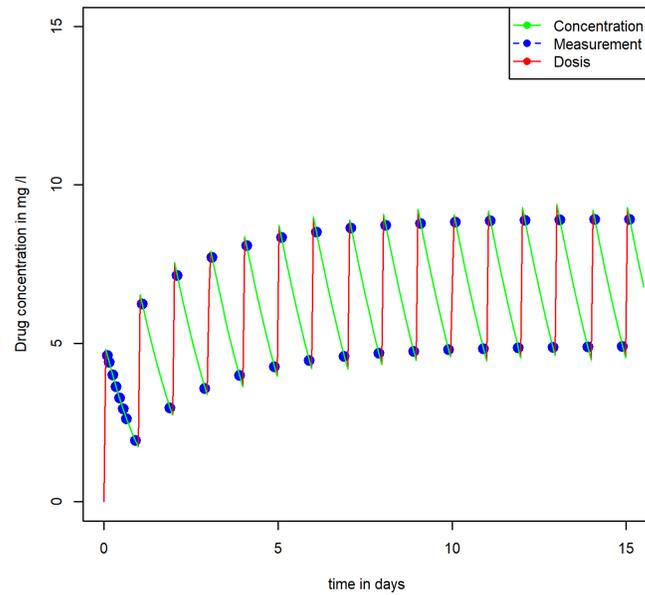


Abbildung 4.3: Beispielhaftes Studiendesign mit Mehrfachdosierung und Messungen kurz vor und nach der Dosisgabe und zusätzlichen Messungen im ersten Intervall.

4.3.1 Studiendesign

Phenytoin wird unter anderem verabreicht als [17] Mehrfachdosierung über mehrere Tage, um letztlich eine Steady-State-Konzentration (d.h. eine ungefähr gleiche Konzentration nach der Medikamentengabe, siehe auch Abb. 4.3) zu erreichen. Ausgehend davon betrachten wir ein Design, bei dem wir tägliche Bolusdosierungen über 16 Tage simulieren. Dabei messen wir immer kurz vor und kurz nach der Dosisgabe die Konzentration, siehe 4.3. Dies bleibt bei allen Experimenten fixiert. Außerdem messen wir in einem ausgezeichnetem Dosierungsintervall noch zusätzlich mehrere Konzentrationen. Diese beiden Komponenten werden variiert, siehe Abschnitt 4.3.3.

4.3.2 Parameterwahl

Die Parameterwahl motiviert sich ebenfalls aus dem Wirkstoff Phenytoin, wir orientieren uns an den angegebenen Parametern in [9] und [17]:

1. $V_{max} = 350$ mg pro Tag
2. $K_m = 4$ mg pro Liter

3. Tagesdosis $T_d = 250$ mg pro Tag

4. Volumen $V = 50$ l

Reparametrisieren wir dann wie in Gleichung 4.7, erhalten wir den Parameter

$$k = \frac{V_{max}}{K_m \cdot V} = 1.75 \text{ pro Tag.} \quad (4.18)$$

Da wir uns insbesondere dafür interessieren, wie sich unser Test im Grenzbe-
reich zwischen linearer und nichtlinearer Konzentration verhält, variieren wir
den Parameter K_m nach unten und nach oben. Konkret ziehen wir K_m mit
gleicher Wahrscheinlichkeit aus der Menge $\{3, 4, \dots, 8, 9\}$ (siehe Abb.4.4 für Vi-
sualisierung) und lassen den Rest der Parameter konstant. Hier ist insbesondere
die Reparametrisierung mit k wichtig: Wir lassen k konstant und nicht etwa
 V_{max} , das implizit mitvariiert.

4.3.3 Experimente

Mit diesem eben vorgestellten Grundgerüst untersuchen wir verschiedene Sze-
narien und wenden unsere verschiedenen Modelle an.

Komponenten: Verschiedene Messfehler und verschiedene Designs

Die Szenarien haben jeweils verschiedene, kombinierende Komponenten, die wir
hier kurz vorstellen

1. Verschiedene Messfehler (-Varianzen)
 - (a) Niedriger Messfehler: $\sigma_\epsilon^2 = 0.01$
 - (b) Mittlerer Messfehler: $\sigma_\epsilon^2 = 0.05$
 - (c) Hoher Messfehler: $\sigma_\epsilon^2 = 0.1$
2. Unterschiedliche Anzahl an Messungen in einem Dosisintervall (zusätzlich
zu den standardmäßigen zwei Messungen nach und vor der Dosisgabe)
 - (a) Wenig Messungen : $n = 3$
 - (b) Mittelviele Messungen : $n = 6$
 - (c) Viele Messungen : $n = 11$
3. Unterschiedliche Dosisintervalle für die zusätzlichen Messungen
 - (a) Intervall $k = 1$
 - (b) Intervall $k = 4$
 - (c) Intervall $k = 7$

Siehe Abbildung 4.5 für grafische Darstellung der einzelnen Komponenten.

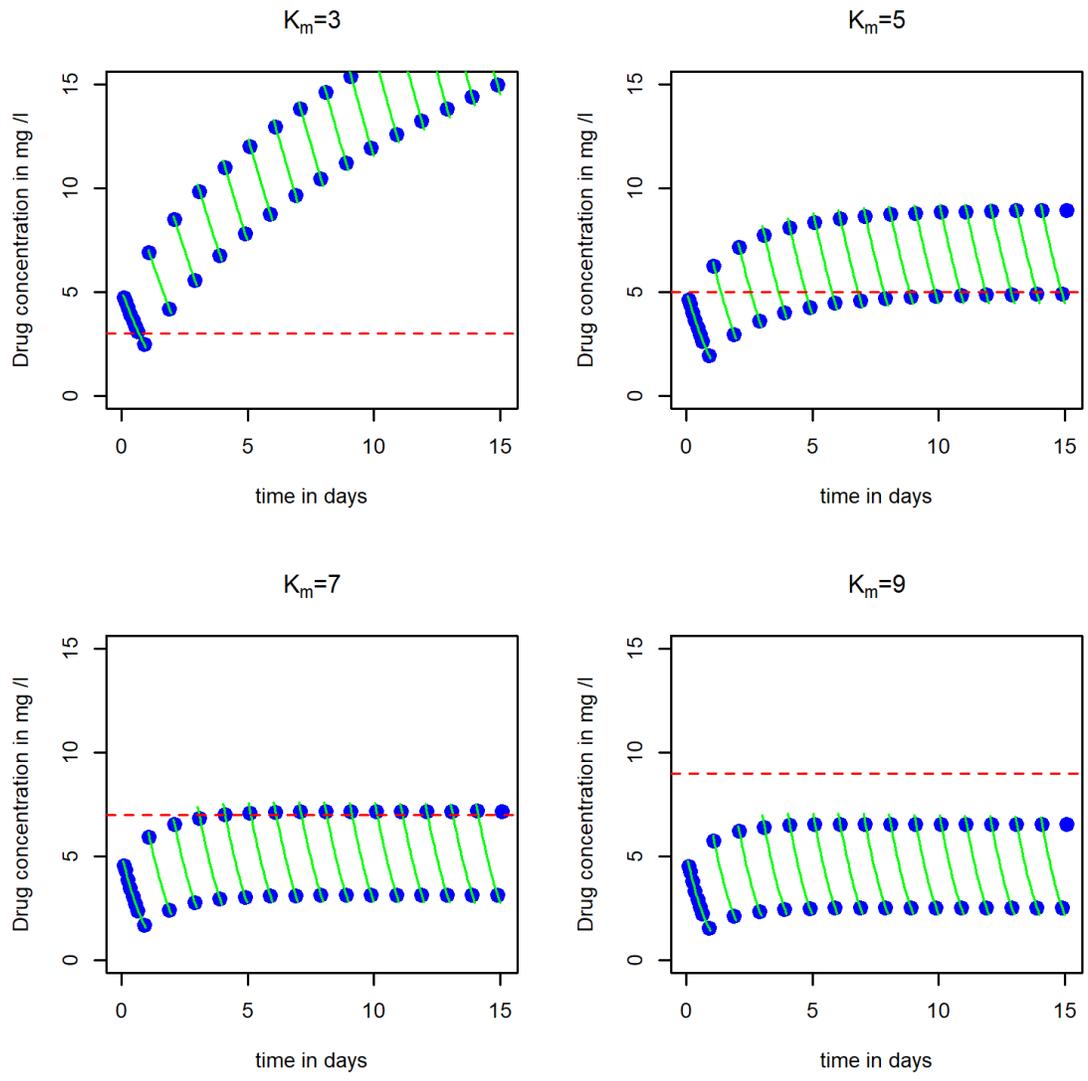


Abbildung 4.4: Konzentrations-Zeit-Profil für verschiedene K_m . Die blauen Punkte stellen die Messpunkte dar, die grüne Linie den realen Verlauf und rot das K_m .

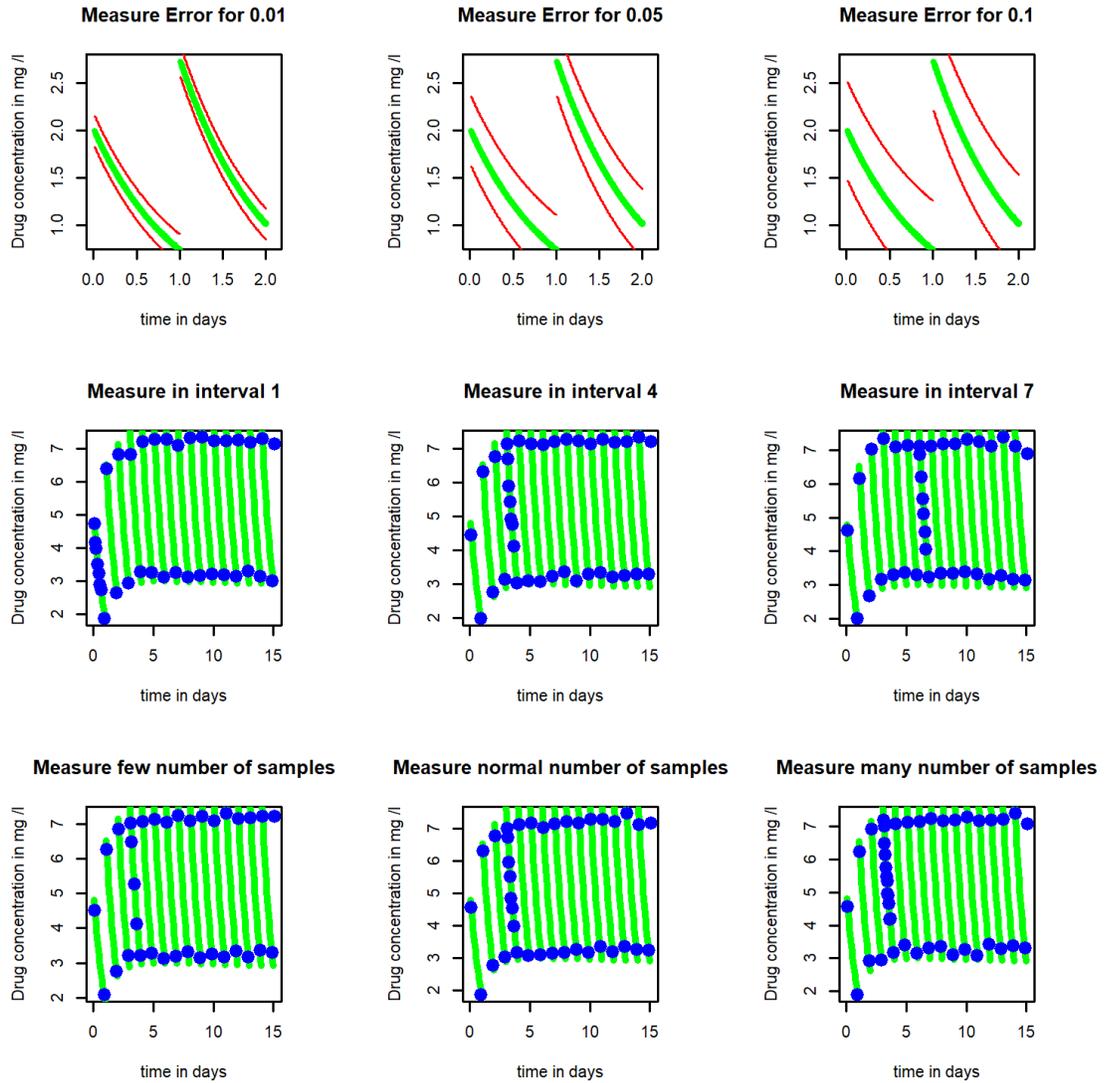


Abbildung 4.5: Visualisierung der verschiedenen Szenarien. Die grüne Linie visualisiert den wahren Verlauf eines exemplarischen linearen Modells bei täglicher Dosisgabe. Die roten Linien oben zeigen das 99%-Quantil des erwarteten Fehlers. Die blauen Punkte stellen die Messpunkte dar.

Modelle

Auf diese Szenarien wenden wir unsere verschiedenen Modelle an:

1. Die schon erwähnten verschiedenen Diffusionsterme
 - (a) Modell mit konstantem Diffusionsterm $\sigma_\tau dW_t$
 - (b) Modell mit multiplikativem Diffusionsterm $C\sigma_\tau dW_t$
2. Modelle mit fixiertem σ_ϵ^2
 - (a) Modell mit fixiertem $\sigma_\epsilon^2 = 0.01$
 - (b) Modell mit fixiertem $\sigma_\epsilon^2 = 0.05$
 - (c) Modell mit fixiertem $\sigma_\epsilon^2 = 0.1$

Die Fixierung des σ_ϵ bedeutet hier, dass das Modell σ_ϵ nicht als Parameter geschätzt wird, sondern immer den fixierten Wert hat. Die Motivation dafür ist, dass der Messfehler manchmal zu einem bestimmten Grad bekannt ist, und wir hier diesen Fall damit abbilden wollen.

Kombinationen

Da die Anzahl der Kombinationen der oben stehenden Komponenten zu groß ist, um alle auszuprobieren, betrachten wir daher im Folgenden sinnvolle Szenarien und vergleichen diese. Zunächst definieren wir ein Basisszenario, das als Standard dienen soll. Ausgehend von diesem variieren wir die Bedingungen und untersuchen auftretende Änderungen. Das Basisszenario beinhaltet folgende Komponenten

1. Modell mit konstantem und linearem Diffusionsterm
2. Alle drei σ_ϵ
3. Zusätzliche Messung im Dosisintervall $k = 1$
4. Messung von mittelvielen ($n = 6$) Konzentrationen

Ausgehend vom Basisszenario definieren wir 3 weitere Szenarien. Dabei variieren wir jeweils folgende Komponenten einzeln (in dem Sinne, dass die restlichen Komponenten wie im Basisszenario bleiben)

1. Szenario 1: Variation der Anzahl der zusätzlichen Samples n
2. Szenario 2: Variation des Dosisintervalls k zur zusätzlichen Messung
3. Szenario 3: Fixierung der Messfehler-Varianz σ_ϵ^2 im Modell, wobei wir hier nur das Modell mit konstantem Diffusionsterm betrachten.

4.4 Implementierung

Wir wollen hier kurz einige relevante Detailfragen der Implementierung vorstellen.

Simulation

Wir simulieren die gewöhnlichen Differentialgleichungen mit dem Eulerverfahren. Wir simulieren pro Szenario 3000 Trajektorien im Test-II-Setting und 200 Trajektorien im Test-I-Setting, auf denen wir den Test anwenden. Pro Test approximieren wir die empirische Verteilung der Teststatistik mit 200 Samples. Das Signifikanzniveau ist immer $\alpha = 0.05$.

Fixierung der Startkonzentration

Wir fixieren die Startkonzentration jeweils auf 0 bei der Parameterschätzung bzw. auf nahe 0, um keine Probleme bei der Logtransformation (siehe 4.24) zu bekommen, was sicher eine plausible Annahme vor der ersten Dosisgabe ist. Dies erhöht die numerische Stabilität, da ansonsten die Startkonzentration ein weiterer Parameter im Modell ist.

Bolus-Dosierung

Die Dosierung entspricht der Inhomogenität B des in 3.2 vorgestellten Algorithmus. Das Package erlaubt eine Übergabe als diskrete Menge von Werten

$$u_1, \dots, u_n, \quad (4.19)$$

wobei Zwischenwerte linear interpoliert werden, siehe auch Bemerkung 3.2.2. Damit simulieren wir Bolus-Dosierungen mit Dosis D zum Zeitpunkt t als sehr hohe Infusionen in kurzen Zeiträumen, indem wir diskrete Werte d_0, \dots, d_n zu Zeitpunkten t_0, \dots, t_n um t übergeben mit der Eigenschaft

$$D = \sum_{k=1}^n d_k \cdot (t_k - t_{k-1}), \quad (4.20)$$

da für die interpolierte Funktion $d_{interpoliert}$ gilt

$$\sum_{k=1}^n d_k \cdot (t_k - t_{k-1}) = \int_{t_0}^{t_k} d_{interpoliert}(s) ds. \quad (4.21)$$

Damit steigt die Konzentration in dem (kurzen) Zeitraum t_0 bis t_k genau um $\frac{D}{V}$, ganz wie man es bei einer Bolusdosierung mit Menge D erwarten würde.

Stateabhängiger Diffusionsterm

Da das Paket *cstmr* selbst keinen stateabhängigen Diffusionsterm (d.h. von X abhängigen) zulässt, ist

$$\sigma_\theta(t, x) = \sigma_\tau \cdot x \quad (4.22)$$

direkt nicht implementierbar. Wir transformieren daher die Gleichung

$$dX_t = -k \cdot X_t + \frac{D(t)}{V} dt + \sigma_\tau \cdot X_t dW_t \quad (4.23)$$

mit $f(X) = \ln(X)$ und erhalten für den transformierten Prozess $Z_t = f(X_t)$ mit Itos Lemma

$$dZ_t = \left(-k - \sigma_\tau^2 \frac{1}{2}\right) + \frac{D(t)}{V \cdot \exp(Z_t)} dt + \sigma_\tau dW_t \quad (4.24)$$

(siehe 2.30) und setzen die beobachtete Größe $Y_t = \exp(Z_t)$. *exp* entspricht dann der in 3.2 eingeführten (nichtlinearen) Funktion h . Die Transformation mit \ln führt offensichtlich zu Schwierigkeiten, wenn X in der Nähe von 0 ist, jedoch kommt dies in dem Setting, welches wir untersuchen nicht vor.

Multiple Parameterinitialisierungen

Um ein besseres Optimierungsergebnis zu erreichen, starten wir den im Package aus [14] implementierten Schätzer mehrfach mit zufälligen Startwerten neu und nehmen die Parameter mit der besten Likelihood als Resultat. Siehe Tabelle 4.12 für die daraus resultierende Verbesserung.

4.5 Resultate

Zu jedem der vorgestellten Szenarios inklusive des Basisszenarios gibt es zwei Tabellen (4.2, 4.3, 4.5 und 4.9) mit

1. ausgewählten K_m Werten, die die Testpower beschreiben,
2. dem (kumulierten) Typ-I-Fehler und der Rate an nicht konvergierten Tests.

Außerdem geben wir noch ausgewählte Abbildungen zum Vergleich für einige Kombinationen von Parametern. In jeder Typ-II-Tabelle ist das Basisszenario mit aufgeführt und signifikante Unterschiede markiert (siehe Legende), um den Vergleich zu erleichtern. Weiterhin geben wir noch die Tabelle 4.8, in der die gleichen Resultate stehen, jedoch nun verglichen nach Modell (siehe Legende). Wir fassen in diesem Abschnitt die interessanten Erkenntnisse aus dem umfangreichen Daten zusammen, für die exakten und kompletten Ergebnisse verweisen wir auf die Tabellen.

Tabelle 4.1: Ergebnisse: Basis-Szenario

Modell	Parameter	Design	Nicht konv. Typ-II	$K_m=5$	$K_m=7$	$K_m=9$
$\sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.01$	$k = 1, n = 6$	0.3 %	1±0	0.98±0.01	0.55±0.05
$\sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.05$	$k = 1, n = 6$	0.4 %	1±0.01	0.41±0.05	0.15±0.03
$\sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.1$	$k = 1, n = 6$	0.3 %	0.95±0.02	0.24±0.04	0.14±0.03
$C \cdot \sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.01$	$k = 1, n = 6$	5.4 %	1±0	0.96±0.02	0.38±0.05
$C \cdot \sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.05$	$k = 1, n = 6$	4.5 %	1±0	0.32±0.04	0.12±0.03
$C \cdot \sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.1$	$k = 1, n = 6$	4.9 %	0.89±0.03	0.15±0.03	0.1±0.03

Modell	Parameter	Design	Emp. Typ-I Fehler	Nicht konv. Typ-I
$\sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.01$	$k = 1, n = 6$	0.06±0.03	0.5 %
$\sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.05$	$k = 1, n = 6$	0.05±0.03	0 %
$\sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.1$	$k = 1, n = 6$	0.04±0.03	0 %
$C \cdot \sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.01$	$k = 1, n = 6$	0.03±0.02	1.5 %
$C \cdot \sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.05$	$k = 1, n = 6$	0.05±0.03	1.5 %
$C \cdot \sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.1$	$k = 1, n = 6$	0.07±0.04	1 %

Tabelle 4.2: Die obere Tabelle beschreibt das Verhalten des Tests im Typ-II-Setting. Angegeben ist die empirischen Testpower zu verschiedenen K_m , zusammen mit der Breite eines Konfidenzintervalls (berechnet mit Normalverteilungsapproximation), außerdem der Anteil nichtkonvergierter Tests. Die untere Tabelle beschreibt in ähnlicher Weise das Typ-I-Setting. Die Werte für den Typ-I-Fehler sind über alle K_m aggregiert. Für die genaue Bedeutung von Modell, Parameter und Design, siehe Abschnitt 4.3.3.

1. Alle Resultate sind sinnvoll

Alle Ergebnisse, die vorliegen, widersprechen keiner vernünftigen Erwartung. Dazu gehören insbesondere:

1. Der Typ-I Fehler schwankt um den von uns gewählten $\alpha = 0.05$ Wert.
2. Ein höherer Messfehler führt zu einer niedrigeren Testpower (Abb. 4.6).
3. Höhere K_m Werte führen zu einer niedrigeren Testpower (Abb.4.6).
4. Korrekt fixierte σ_ϵ führen zu einer höheren Testpower (Tabelle 4.9).
5. Mehr Samples führen zu einer höheren Testpower (Tabelle 4.3).

Diese (erwartbaren) Ergebnisse sind zumindest notwendige Bedingungen dafür, dass sowohl Idee als auch Implementierung keine groben Fehler enthalten.

2. Weniger Samples führen nicht zu (sehr viel) schlechteren Ergebnissen

Erhöhen wir die Anzahl der Messsamples, zeigt sich wie erwartet ein Anstieg in der Power. Senken wir sie jedoch ab, gibt es nur einen Fall von signifikantem Abfall in der Testpower. Nimmt man an, dass zusätzliche Messungen zusätzliche Kosten verursachen, ist dies eine Möglichkeit diese zu senken, ohne das Ergebnis zu verschlechtern (siehe Tabelle 4.3).

Tabelle 4.3: Ergebnisse: Verschiedene Zahl von Messungen

Modell	Parameter	Design	Nicht konv. Typ-II	$K_m=5$	$K_m=7$	$K_m=9$
$\sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.01$	$k = 1, n = 11$	0.2 %	1±0.01	0.99±0.01	0.66±0.04
$\sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.05$	$k = 1, n = 11$	0.1 %	1±0	0.48±0.05	0.19±0.04
$\sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.1$	$k = 1, n = 11$	0.2 %	0.98±0.01	0.29±0.04	0.12±0.03
$\sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.01$	$k = 1, n = 3$	0.2 %	1±0.01	0.96±0.02	0.5±0.05
$\sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.05$	$k = 1, n = 3$	0.3 %	1±0	0.37±0.05	0.16±0.03
$\sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.1$	$k = 1, n = 3$	0.1 %	0.94±0.02	0.22±0.04	0.1±0.03
$\sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.01$	$k = 1, n = 6$	0.3 %	1±0	0.98±0.01	0.55±0.05
$\sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.05$	$k = 1, n = 6$	0.4 %	1±0.01	0.41±0.05	0.15±0.03
$\sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.1$	$k = 1, n = 6$	0.3 %	0.95±0.02	0.24±0.04	0.14±0.03
$C \cdot \sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.01$	$k = 1, n = 11$	5 %	1±0	1±0	0.62±0.05
$C \cdot \sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.05$	$k = 1, n = 11$	4 %	1±0	0.46±0.05	0.14±0.03
$C \cdot \sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.1$	$k = 1, n = 11$	3 %	0.97±0.02	0.23±0.04	0.09±0.03
$C \cdot \sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.01$	$k = 1, n = 3$	4.5 %	1±0	0.96±0.02	0.45±0.05
$C \cdot \sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.05$	$k = 1, n = 3$	3.9 %	1±0	0.34±0.05	0.1±0.03
$C \cdot \sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.1$	$k = 1, n = 3$	3.8 %	0.91±0.03	0.17±0.04	0.07±0.02
$C \cdot \sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.01$	$k = 1, n = 6$	5.4 %	1±0	0.96±0.02	0.38±0.05
$C \cdot \sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.05$	$k = 1, n = 6$	4.5 %	1±0	0.32±0.04	0.12±0.03
$C \cdot \sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.1$	$k = 1, n = 6$	4.9 %	0.89±0.03	0.15±0.03	0.1±0.03
Modell	Parameter	Design	Emp. Typ-I Fehler	Nicht konv. Typ-I		
$\sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.01$	$k = 1, n = 11$	0.03±0.02	0 %		
$\sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.05$	$k = 1, n = 11$	0.06±0.03	0.5 %		
$\sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.1$	$k = 1, n = 11$	0.04±0.03	0 %		
$\sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.01$	$k = 1, n = 3$	0.07±0.04	0 %		
$\sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.05$	$k = 1, n = 3$	0.06±0.03	0 %		
$\sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.1$	$k = 1, n = 3$	0.09±0.04	0.5 %		
$\sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.01$	$k = 1, n = 6$	0.06±0.03	0.5 %		
$\sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.05$	$k = 1, n = 6$	0.05±0.03	0 %		
$\sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.1$	$k = 1, n = 6$	0.04±0.03	0 %		
$C \cdot \sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.01$	$k = 1, n = 11$	0.05±0.03	3.5 %		
$C \cdot \sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.05$	$k = 1, n = 11$	0.05±0.03	0 %		
$C \cdot \sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.1$	$k = 1, n = 11$	0.07±0.04	0 %		
$C \cdot \sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.01$	$k = 1, n = 3$	0.07±0.04	1 %		
$C \cdot \sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.05$	$k = 1, n = 3$	0.06±0.03	2.5 %		
$C \cdot \sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.1$	$k = 1, n = 3$	0.06±0.03	0.5 %		
$C \cdot \sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.01$	$k = 1, n = 6$	0.03±0.02	1.5 %		
$C \cdot \sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.05$	$k = 1, n = 6$	0.05±0.03	1.5 %		
$C \cdot \sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.1$	$k = 1, n = 6$	0.07±0.04	1 %		

Tabelle 4.4: Siehe 4.2 für analoge Erklärung der Werte. Zusätzlich vergleichen wir die Ergebnisse mit dem Basis-Szenario (blau hinterlegt). Wir vergleichen dabei jeweils die Ergebnisse, bei denen ausschließlich das Design unterschiedlich ist (d.h. das Ergebnis für das Szenario mit konstantem Diffusionsterm, hohem Messfehler und vielen Samples wird mit dem Szenario mit konstantem Diffusionsterm, hohem Messfehler und normalvielen Samples verglichen). Die mit grün hinterlegten Werte zeigen eine statistisch signifikante Verbesserung, rot hinterlegte eine Verschlechterung an. Wir nutzen hierfür den exakten Test nach Fischer zum Niveau $\alpha = 0.05$.

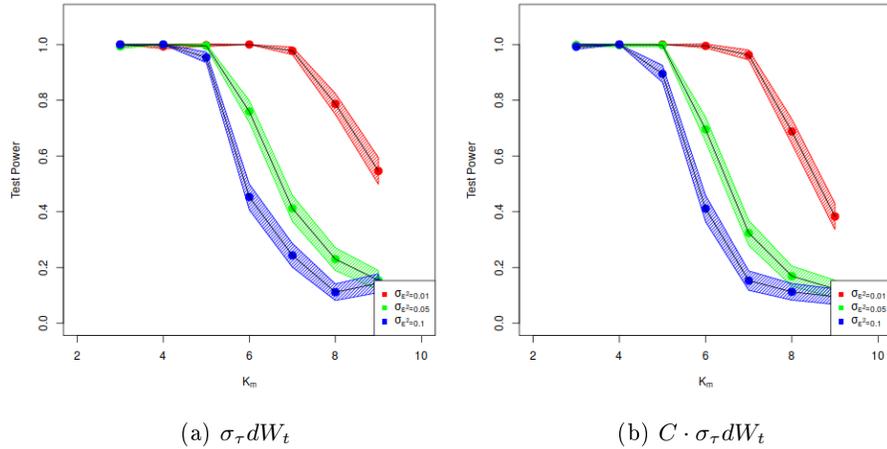


Abbildung 4.6: Modell mit konstantem und multiplikativem Diffusionsterm zu verschiedenen Messfehlern im Basisszenario mit 95%-Konfidenzintervall (berechnet mit Normalverteilungsapproximation)

3. Die Wahl des Messzyklus hat Einfluss auf das Ergebnis

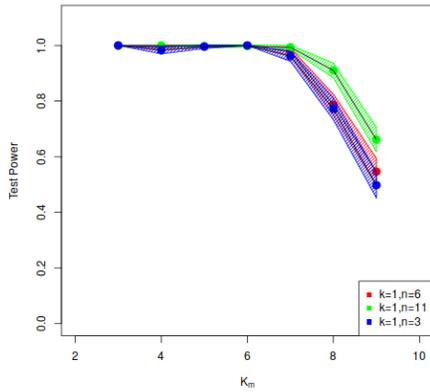
Das spätere Messen im 7. Intervall führt sowohl bei linearem Modell als auch konstantem Modell zu signifikant besseren Ergebnissen. Das Messen im 4. Intervall führt bei unterschiedlichen Messfehlern zu unterschiedlichen Ergebnissen, siehe Tabelle 4.5. Nimmt man an, dass der Aufwand gleich bleibt beim messen im 1. oder 7. Dosisintervall, ist dies eine nicht mit zusätzlichen Kosten verbundene Designwahl. Wir können hier keine direkte Schlussfolgerung ziehen, was für eine konkrete Studie besser ist. Es ist aber sicher sinnvoll, vorher den optimalen Messzyklus zu bestimmen, z.B. ebenfalls durch eine Simulationsstudie.

4. Das lineare Modell ist schlechter als das konstante Modell

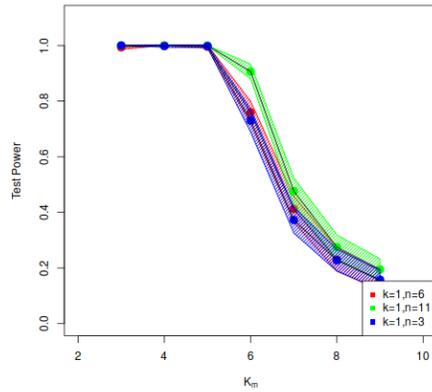
Im besten Fall unterscheidet sich das lineare Modell nicht vom konstanten Modell unter bestimmten Szenarien. Dagegen schneidet das lineare Modell in vielen Fällen signifikant schlechter ab und ist in nur einem Fall signifikant besser als das konstante, siehe Tabelle 4.8. Dazu kommt noch eine höhere Rate an nicht-konvergierten Tests.

5. Das Fixieren eines Messfehlers funktioniert eher nicht

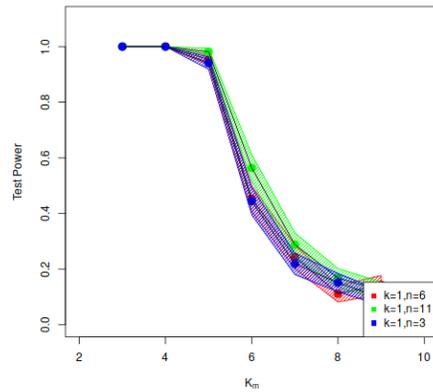
Fixieren wir den korrekten Messfehler, erhöht sich wie erwartet die Testpower. Nehmen wir jedoch einen kleineren Messfehler als den realen, wird der Typ-I-Fehler extrem groß. Ist der fixierte Messfehler dagegen größer als der angenommene, verlieren wir Testpower. Den Messfehler zu fixieren macht also nur



(a) $\sigma_\epsilon^2 = 0.01$



(b) $\sigma_\epsilon^2 = 0.05$



(c) $\sigma_\epsilon^2 = 0.1$

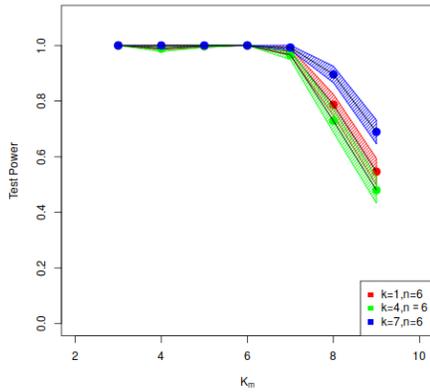
Abbildung 4.7: Testpower für verschieden viele Messungen n , jeweils für unterschiedliche Messfehler mit 95%-Konfidenzintervall (berechnet mit Normalverteilungsapproximation). Wir verwenden nur das Modell mit konstantem Diffusionsterm.

Tabelle 4.5: Ergebnisse: Unterschiedliche Intervalle

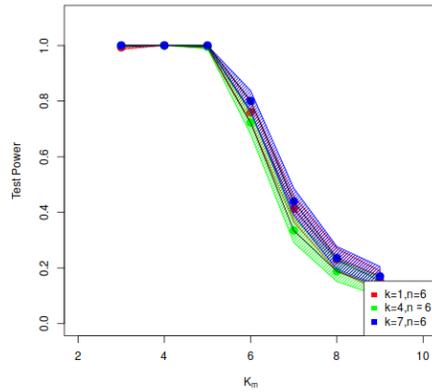
Modell	Parameter	Design	Nicht konv. Typ-II	$K_m=5$	$K_m=7$	$K_m=9$
$\sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.01$	$k = 1, n = 6$	0.3 %	1±0	0.98±0.01	0.55±0.05
$\sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.05$	$k = 1, n = 6$	0.4 %	1±0.01	0.41±0.05	0.15±0.03
$\sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.1$	$k = 1, n = 6$	0.3 %	0.95±0.02	0.24±0.04	0.14±0.03
$\sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.01$	$k = 4, n = 6$	0.4 %	1±0	0.97±0.02	0.48±0.05
$\sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.05$	$k = 4, n = 6$	0.4 %	1±0.01	0.33±0.04	0.13±0.03
$\sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.1$	$k = 4, n = 6$	0.3 %	0.95±0.02	0.2±0.04	0.11±0.03
$\sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.01$	$k = 7, n = 6$	0.4 %	1±0	0.99±0.01	0.69±0.04
$\sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.05$	$k = 7, n = 6$	0.4 %	1±0	0.44±0.05	0.17±0.04
$\sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.1$	$k = 7, n = 6$	0.3 %	0.96±0.02	0.25±0.04	0.11±0.03
$C \cdot \sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.01$	$k = 1, n = 6$	5.4 %	1±0	0.96±0.02	0.38±0.05
$C \cdot \sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.05$	$k = 1, n = 6$	4.5 %	1±0	0.32±0.04	0.12±0.03
$C \cdot \sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.1$	$k = 1, n = 6$	4.9 %	0.89±0.03	0.15±0.03	0.1±0.03
$C \cdot \sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.01$	$k = 4, n = 6$	5.9 %	1±0	0.91±0.03	0.49±0.05
$C \cdot \sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.05$	$k = 4, n = 6$	6.3 %	0.99±0.01	0.27±0.04	0.12±0.03
$C \cdot \sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.1$	$k = 4, n = 6$	5.5 %	0.91±0.03	0.16±0.04	0.1±0.03
$C \cdot \sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.01$	$k = 7, n = 6$	5.6 %	1±0	0.97±0.02	0.66±0.05
$C \cdot \sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.05$	$k = 7, n = 6$	5.8 %	1±0.01	0.43±0.05	0.16±0.04
$C \cdot \sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.1$	$k = 7, n = 6$	5.2 %	0.91±0.03	0.21±0.04	0.15±0.03

Modell	Parameter	Design	Emp. Typ-I Fehler	Nicht konv. Typ-I
$\sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.01$	$k = 1, n = 6$	0.06±0.03	0.5 %
$\sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.05$	$k = 1, n = 6$	0.05±0.03	0 %
$\sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.1$	$k = 1, n = 6$	0.04±0.03	0 %
$\sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.01$	$k = 4, n = 6$	0.03±0.02	0 %
$\sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.05$	$k = 4, n = 6$	0.04±0.03	0.5 %
$\sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.1$	$k = 4, n = 6$	0.06±0.03	0 %
$\sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.01$	$k = 7, n = 6$	0.07±0.04	0 %
$\sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.05$	$k = 7, n = 6$	0.07±0.04	0.5 %
$\sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.1$	$k = 7, n = 6$	0.06±0.03	0 %
$C \cdot \sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.01$	$k = 1, n = 6$	0.03±0.02	1.5 %
$C \cdot \sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.05$	$k = 1, n = 6$	0.05±0.03	1.5 %
$C \cdot \sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.1$	$k = 1, n = 6$	0.07±0.04	1 %
$C \cdot \sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.01$	$k = 4, n = 6$	0.11±0.04	1.5 %
$C \cdot \sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.05$	$k = 4, n = 6$	0.04±0.03	0 %
$C \cdot \sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.1$	$k = 4, n = 6$	0.05±0.03	0 %
$C \cdot \sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.01$	$k = 7, n = 6$	0.04±0.03	0 %
$C \cdot \sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.05$	$k = 7, n = 6$	0.04±0.03	0 %
$C \cdot \sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.1$	$k = 7, n = 6$	0.07±0.04	1.5 %

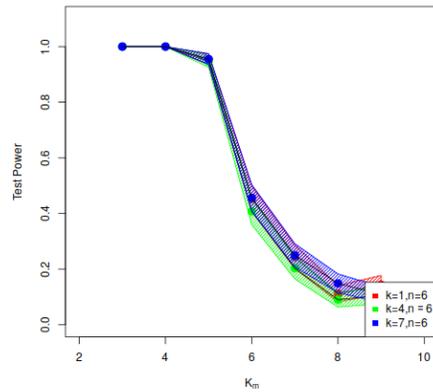
Tabelle 4.6: Siehe 4.2 für analoge Erklärung der Werte. Zusätzlich vergleichen wir die Ergebnisse mit dem Basis-Szenario (blau hinterlegt). Wir vergleichen dabei jeweils die Ergebnisse, bei denen ausschließlich das Design unterschiedlich ist (d.h. das Ergebnis für das Szenario mit konstantem Diffusionsterm, hohem Messfehler und Messung im 7. Intervall wird mit dem Szenario mit konstantem Diffusionsterm, hohem Messfehler und 1. Intervall verglichen). Die mit grün hinterlegten Werte zeigen eine statistisch signifikante Verbesserung, rot hinterlegte eine Verschlechterung an. Wir nutzen hierfür den exakten Test nach Fischer zum Niveau $\alpha = 0.05$.



(a) $\sigma_\epsilon^2 = 0.01$



(b) $\sigma_\epsilon^2 = 0.05$



(c) $\sigma_\epsilon^2 = 0.1$

Abbildung 4.8: Test-Power für verschiedene Dosisintervalle k , jeweils für unterschiedliche Messfehler mit 95%-Konfidenzintervall (berechnet mit Normalverteilungsapproximation). Wir verwenden nur das Modell mit konstantem Diffusionsterm.

Tabelle 4.7: Vergleich von konstantem und multiplikativem Diffusionsterm

Modell	Parameter	Design	Nicht konv. Typ-II	$K_m=5$	$K_m=7$	$K_m=9$
$\sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.01$	$k = 1, n = 11$	0.2 %	1±0.01	0.99±0.01	0.66±0.04
$\sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.05$	$k = 1, n = 11$	0.1 %	1±0	0.48±0.05	0.19±0.04
$\sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.1$	$k = 1, n = 11$	0.2 %	0.98±0.01	0.29±0.04	0.12±0.03
$\sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.01$	$k = 1, n = 3$	0.2 %	1±0.01	0.96±0.02	0.5±0.05
$\sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.05$	$k = 1, n = 3$	0.3 %	1±0	0.37±0.05	0.16±0.03
$\sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.1$	$k = 1, n = 3$	0.1 %	0.94±0.02	0.22±0.04	0.1±0.03
$\sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.01$	$k = 1, n = 6$	0.3 %	1±0	0.98±0.01	0.55±0.05
$\sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.05$	$k = 1, n = 6$	0.4 %	1±0.01	0.41±0.05	0.15±0.03
$\sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.1$	$k = 1, n = 6$	0.3 %	0.95±0.02	0.24±0.04	0.14±0.03
$C \cdot \sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.01$	$k = 1, n = 11$	5 %	1±0	1±0	0.62±0.05
$C \cdot \sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.05$	$k = 1, n = 11$	4 %	1±0	0.46±0.05	0.14±0.03
$C \cdot \sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.1$	$k = 1, n = 11$	3 %	0.97±0.02	0.23±0.04	0.09±0.03
$C \cdot \sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.01$	$k = 1, n = 3$	4.5 %	1±0	0.96±0.02	0.45±0.05
$C \cdot \sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.05$	$k = 1, n = 3$	3.9 %	1±0	0.34±0.05	0.1±0.03
$C \cdot \sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.1$	$k = 1, n = 3$	3.8 %	0.91±0.03	0.17±0.04	0.07±0.02
$C \cdot \sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.01$	$k = 1, n = 6$	5.4 %	1±0	0.96±0.02	0.38±0.05
$C \cdot \sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.05$	$k = 1, n = 6$	4.5 %	1±0	0.32±0.04	0.12±0.03
$C \cdot \sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.1$	$k = 1, n = 6$	4.9 %	0.89±0.03	0.15±0.03	0.1±0.03

Modell	Parameter	Design	Nicht konv. Typ-II	$K_m=5$	$K_m=7$	$K_m=9$
$\sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.01$	$k = 1, n = 6$	0.3 %	1±0	0.98±0.01	0.55±0.05
$\sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.05$	$k = 1, n = 6$	0.4 %	1±0.01	0.41±0.05	0.15±0.03
$\sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.1$	$k = 1, n = 6$	0.3 %	0.95±0.02	0.24±0.04	0.14±0.03
$\sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.01$	$k = 4, n = 6$	0.4 %	1±0	0.97±0.02	0.48±0.05
$\sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.05$	$k = 4, n = 6$	0.4 %	1±0.01	0.33±0.04	0.13±0.03
$\sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.1$	$k = 4, n = 6$	0.3 %	0.95±0.02	0.2±0.04	0.11±0.03
$\sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.01$	$k = 7, n = 6$	0.4 %	1±0	0.99±0.01	0.69±0.04
$\sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.05$	$k = 7, n = 6$	0.4 %	1±0	0.44±0.05	0.17±0.04
$\sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.1$	$k = 7, n = 6$	0.3 %	0.96±0.02	0.25±0.04	0.11±0.03
$C \cdot \sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.01$	$k = 1, n = 6$	5.4 %	1±0	0.96±0.02	0.38±0.05
$C \cdot \sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.05$	$k = 1, n = 6$	4.5 %	1±0	0.32±0.04	0.12±0.03
$C \cdot \sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.1$	$k = 1, n = 6$	4.9 %	0.89±0.03	0.15±0.03	0.1±0.03
$C \cdot \sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.01$	$k = 4, n = 6$	5.9 %	1±0	0.91±0.03	0.49±0.05
$C \cdot \sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.05$	$k = 4, n = 6$	6.3 %	0.99±0.01	0.27±0.04	0.12±0.03
$C \cdot \sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.1$	$k = 4, n = 6$	5.5 %	0.91±0.03	0.16±0.04	0.1±0.03
$C \cdot \sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.01$	$k = 7, n = 6$	5.6 %	1±0	0.97±0.02	0.66±0.05
$C \cdot \sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.05$	$k = 7, n = 6$	5.8 %	1±0.01	0.43±0.05	0.16±0.04
$C \cdot \sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.1$	$k = 7, n = 6$	5.2 %	0.91±0.03	0.21±0.04	0.15±0.03

Tabelle 4.8: Siehe Tabelle 4.2 für analoge Erklärung der Werte. Die beiden Tabelle sind die selben Tabellen zum Typ-II-Fehler wie in 4.5 und 4.3, jedoch vergleichen wir hier das Modell mit konstantem Diffusionsterm mit dem mit multiplikativem, und zwar jeweils unter gleichen Bedingungen (d.h. unter gleichem Design und Messfehler). Blau hinterlegt ist jeweils das Modell mit konstantem Diffusionsterm, grün bzw. rot zeigen signifikante Verbesserungen bzw. Verschlechterungen an. Wir nutzen hierfür den exakten Test nach Fischer zum Niveau $\alpha = 0.05$.

Tabelle 4.9: Fixierter Messfehler

Modell	Parameter	Design	Nicht konv. Typ-II	$K_m=5$	$K_m=7$	$K_m=9$
$\sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.01$	$k = 1, n = 6$	0.3 %	1±0	0.98±0.01	0.55±0.05
$\sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.05$	$k = 1, n = 6$	0.4 %	1±0.01	0.41±0.05	0.15±0.03
$\sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.1$	$k = 1, n = 6$	0.3 %	0.95±0.02	0.24±0.04	0.14±0.03
$\sigma_\tau dW, \text{Fix. } \sigma_\epsilon^2 = 0.01$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.01$	$k = 1, n = 6$	0 %	1±0	1±0	0.78±0.04
$\sigma_\tau dW, \text{Fix. } \sigma_\epsilon^2 = 0.01$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.05$	$k = 1, n = 6$	0.1 %	1±0	1±0	1±0
$\sigma_\tau dW, \text{Fix. } \sigma_\epsilon^2 = 0.01$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.1$	$k = 1, n = 6$	0.1 %	1±0	1±0	1±0
$\sigma_\tau dW, \text{Fix. } \sigma_\epsilon^2 = 0.05$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.01$	$k = 1, n = 6$	0.1 %	1±0	0.01±0.01	0±0
$\sigma_\tau dW, \text{Fix. } \sigma_\epsilon^2 = 0.05$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.05$	$k = 1, n = 6$	0.1 %	1±0	0.59±0.05	0.15±0.03
$\sigma_\tau dW, \text{Fix. } \sigma_\epsilon^2 = 0.05$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.1$	$k = 1, n = 6$	0.2 %	1±0	0.89±0.03	0.8±0.04
$\sigma_\tau dW, \text{Fix. } \sigma_\epsilon^2 = 0.1$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.01$	$k = 1, n = 6$	0 %	1±0	0±0	0±0
$\sigma_\tau dW, \text{Fix. } \sigma_\epsilon^2 = 0.1$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.05$	$k = 1, n = 6$	0.2 %	0.99±0.01	0.01±0.01	0±0
$\sigma_\tau dW, \text{Fix. } \sigma_\epsilon^2 = 0.1$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.1$	$k = 1, n = 6$	0.1 %	0.99±0.01	0.3±0.04	0.11±0.03

Modell	Parameter	Design	Emp. Typ-I Fehler	Nicht konv. Typ-I
$\sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.01$	$k = 1, n = 6$	0.06±0.03	0.5 %
$\sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.05$	$k = 1, n = 6$	0.05±0.03	0 %
$\sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.1$	$k = 1, n = 6$	0.04±0.03	0 %
$\sigma_\tau dW, \text{Fix. } \sigma_\epsilon^2 = 0.01$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.01$	$k = 1, n = 6$	0.08±0.04	0 %
$\sigma_\tau dW, \text{Fix. } \sigma_\epsilon^2 = 0.01$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.05$	$k = 1, n = 6$	1±0	0 %
$\sigma_\tau dW, \text{Fix. } \sigma_\epsilon^2 = 0.01$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.1$	$k = 1, n = 6$	1±0	0 %
$\sigma_\tau dW, \text{Fix. } \sigma_\epsilon^2 = 0.05$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.01$	$k = 1, n = 6$	0±0	0 %
$\sigma_\tau dW, \text{Fix. } \sigma_\epsilon^2 = 0.05$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.05$	$k = 1, n = 6$	0.04±0.03	0 %
$\sigma_\tau dW, \text{Fix. } \sigma_\epsilon^2 = 0.05$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.1$	$k = 1, n = 6$	0.8±0.06	0 %
$\sigma_\tau dW, \text{Fix. } \sigma_\epsilon^2 = 0.1$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.01$	$k = 1, n = 6$	0±0	0 %
$\sigma_\tau dW, \text{Fix. } \sigma_\epsilon^2 = 0.1$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.05$	$k = 1, n = 6$	0±0	0 %
$\sigma_\tau dW, \text{Fix. } \sigma_\epsilon^2 = 0.1$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.1$	$k = 1, n = 6$	0.03±0.02	0.5 %

Tabelle 4.10: Siehe Tabellen 4.2 und 4.3 für Erklärung der Werte und Einfärbung

Sinn, wenn wir den Messfehler sehr genau kennen, was sicher keiner realistische Annahme ist (Siehe Tabelle 4.9).

6. Das Verfahren ist numerisch instabil

Der Anteil der nichtkonvergierten Tests für das Modell mit multiplikativem Diffusionsterm ist zum Teil über 5% und bei dem anderen Modell immer noch bis zu 1%, auch mit der Multistart-Optimierung.

Tabelle 4.11: Ergebnisse: Basis-Szenario ohne Multistart

Modell	Parameter	Design	Nicht konv. Typ-II	$K_m=5$	$K_m=7$	$K_m=9$
$\sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.01$	$k = 1, n = 6$	0.3 %	1±0	0.98±0.01	0.55±0.05
$\sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.05$	$k = 1, n = 6$	0.4 %	1±0.01	0.41±0.05	0.15±0.03
$\sigma_\tau dW$	$\sigma_\epsilon^2 = 0.1$	$k = 1, n = 6$	0.3 %	0.95±0.02	0.24±0.04	0.14±0.03
$\sigma_\tau dW$, kein Multistart	$\sigma_\epsilon^2 = 0.01$	$k = 1, n = 6$	0.2 %	0.72±0.08	0.68±0.08	0.42±0.08
$\sigma_\tau dW$, kein Multistart	$\sigma_\epsilon^2 = 0.05$	$k = 1, n = 6$	0.1 %	0.74±0.07	0.24±0.07	0.1±0.05
$\sigma_\tau dW$, kein Multistart	$\sigma_\epsilon^2 = 0.1$	$k = 1, n = 6$	0 %	0.74±0.07	0.16±0.06	0.11±0.05

Tabelle 4.12: Vergleich der Ergebnisse mit und ohne Multistart-Optimierung. Siehe Tabellen 4.2 und 4.3 für Erklärung der Werte und Einfärbung.

4.6 Zusammenfassung und Ausblick

Wir haben demonstriert, dass das vorgeschlagene Konzept der Detektion von Modellmisspezifikationen durch den Diffusionsterm von stochastischen Differentialgleichungen grundsätzlich funktioniert. Sowohl für verschieden große Messfehler als auch für verschiedene Designs funktioniert der vorgeschlagene Test robust in dem in Abschnitt 4.5 aufgeführten Sinn. Weiterhin haben wir mit den verschiedenen getesteten Modellen und Designs erste Erkenntnisse gesammelt, wie das Ergebnis im konkreten Fall des hier definierten Designs zum pharmakokinetischen Problem der Unterscheidung von linearer und nichtlinearer Abbaudynamik verbessert werden kann.

Als Nachteil muss sicher die numerische Instabilität des Verfahrens genannt werden. In diesem konkreten Fall konnten wir diese durch die Multistart-Optimierung korrigieren, jedoch verbleiben auch mit dieser z.B. ein nicht zu vernachlässigbarer Anteil nichtkonvergierender Tests. Es ist möglich, dass bei zukünftigen, komplexeren Modellen sich dieses Problem noch verstärkt. In der Summe lohnt es sich aber, den beschriebenen Ansatz weiterzuverfolgen.

Ein erster Anknüpfungspunkt ist sicher die Anwendung auf reale Daten statt im Rahmen einer Simulationsstudie. Auch die Anwendung auf allgemeinere, höherdimensionale Modelle, wie zum Beispiel die angesprochenen Mehrkompartementmodelle aus der Pharmakokinetik, oder auch andere Anwendungsfelder, in denen misspezifizierte ODE-Modelle auftauchen können, ist interessant. Diese beiden Punkte sind insbesondere gut kombinierbar, denn bei einer größeren Klasse von möglichen Modellen ist es einfacher, reale Datensätzen zu finden, auf denen man die Praktikabilität untersuchen kann.

Literaturverzeichnis

- [1] Ausgänge statistischer Tests . http://www.janteichmann.me/downloads/study_material/statistik/2015/01/21/stichprobeGrundgesamtheit/. Accessed: 2021-10-04.
- [2] Compartment Model Image. https://ptgmedia.pearsoncmg.com/images/chap1_9780134675626/elementLinks/01fig15.jpg. Online; accessed 19-August-2021.
- [3] Konzentrations-Zeit-Profil. https://www.pharmawiki.ch/wiki/media/Plasmakonzentration_1.png. Online; accessed 28-September-2021.
- [4] Wiener-Prozess-Bild. https://www.researchgate.net/publication/309198184/figure/fig2/AS:669958996500491@1536742080415/Schematic-diagram-of-Wiener-process_W640.jpg. accessed 19-August-2021.
- [5] *Itos Lemma*, pages 191–208. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2007.
- [6] *Chapter 9. The variation of Brownian paths*, pages 137–151. De Gruyter, 2012.
- [7] Mehrdimensionale Normalverteilung — Wikipedia, The Free Encyclopedia. "https://de.wikipedia.org/wiki/Mehrdimensionale_Normalverteilung", 2021. [Online; accessed 19-August-2021].
- [8] Andrei N. Borodin and Paavo Salminen. *Chapter 4 Brownian Motion*, pages 53–83. Birkhäuser Basel, Basel, 2002.
- [9] T. Grasela, L. Sheiner, B. Rambeck, H. Boenigk, A. Dunlop, P. Mullen, J. Wadsworth, A. Richens, T. Ishizaki, K. Chiba, H. Miura, K. Minagawa, P. Blain, J. Mucklow, C. T. Bacon, and M. Rawlins. Steady-state pharmacokinetics of phenytoin from routinely collected patient data. *Clinical Pharmacokinetics*, 8:355–364, 1983.
- [10] Niklas Hartung, Martin Wahl, Abhishake Rastogi, and Wilhelm Huisinga. Nonparametric goodness-of-fit testing for parametric covariate models in pharmacometric analyses. *CPT: Pharmacometrics and Systems Pharmacology*, 10, 03 2021.

- [11] Christian Hesse. *Abhängigkeit*, pages 283–384. Vieweg+Teubner Verlag, Wiesbaden, 2003.
- [12] T. H. Hildebrandt. Definitions of stieltjes integrals of the riemann type. *The American Mathematical Monthly*, 45(5):265–278, 1938.
- [13] Rune Juhl, Jan Kloppenborg Møller, and Henrik Madsen. Continuous time stochastic modeling in r-user’s guide and reference manual. Available at <http://ctsm.info/ctsmr-reference.pdf> (2021/10/14).
- [14] Rune Juhl, Jan Kloppenborg Møller, and Henrik Madsen. ctsmr - continuous time stochastic modeling in r, 2016.
- [15] Olav Kallenberg. *Gaussian Processes and Brownian Motion*, pages 297–319. Springer International Publishing, Cham, 2021.
- [16] Peter E. Kloeden and Eckhard Platen. *Stochastic Differential Equations*, pages 103–160. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 1992.
- [17] H. J. Koch. Klinische anwendung der michaelis-menten-pharmakokinetik am praktischen beispiel phenytoin. *Neurogeriatrie*, 4:171–174, 2012.
- [18] Bernt Øksendal. *Stochastic Differential Equations: An Introduction with Applications*, volume 82. 01 2000.
- [19] Ludger Rueschendorf. *Stochastische Prozesse und Finanzmathematik*. 01 2020.
- [20] Timothy Sauer. *Numerical Solution of Stochastic Differential Equations in Finance*, pages 529–550. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2012.
- [21] J. Timmer. Parameter estimation in nonlinear stochastic differential equations. *Chaos Solitons & Fractals*, 11:2571–2578, 2000.
- [22] C. A. M. van Ginneken, J. M. van Rossum, and H. L. J. M. Fleuren. Linear and nonlinear kinetics of drug elimination i. kinetics on the basis of a single capacity-limited pathway of elimination with or without simultaneous supply-limited elimination. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, 2(5):395–415, Oct 1974.
- [23] Gerhard-Wilhelm Weber, Pakize Taylan, Z.-K Uı̇, H Abd, A Rahman, Bahar, Zafer-Korcan Görgülü, H Rahman, Arifah Bahar, and Haliza Abdrahman. *Parameter Estimation in Stochastic Differential Equations*, pages 703–733. 09 2008.

Erklärung der Urheberschaft

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit ohne Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht. Die Arbeit wurde bisher in gleicher oder ähnlicher Form in keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt und auch noch nicht veröffentlicht.

Ort, Datum

Unterschrift