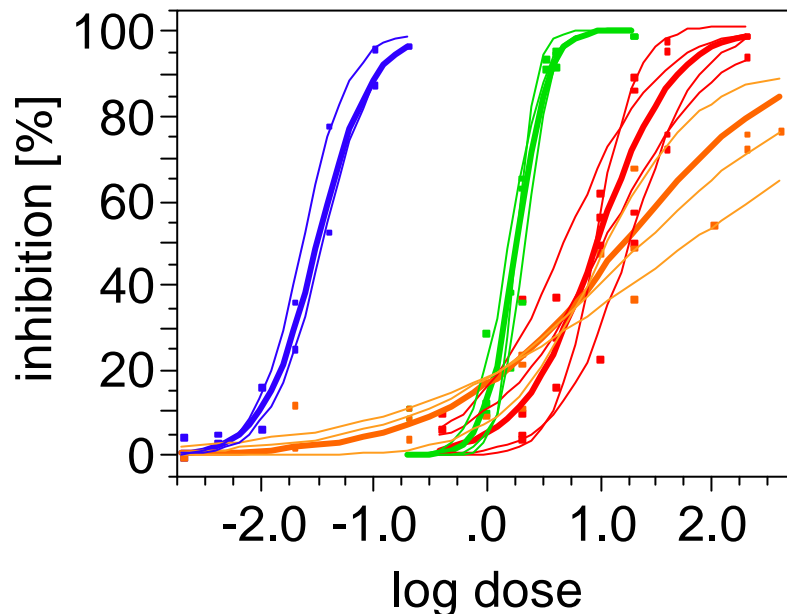


# Mangelnde Konvergenz als Hinweis auf ein unpassendes Modell: Ein Fallbeispiel aus der Pharmakodynamik

REINHARD VONTHEIN

Institut für Medizinische Biometrie, Universitätsklinikum Tübingen, Westbahnhofstr. 55,  
72070 Tübingen, 07071/29-73403, [Reinhard.Vonthein@Uni-Tuebingen.De](mailto:Reinhard.Vonthein@Uni-Tuebingen.De)

In einem Assay sollen Wirksamkeit und Effekt von vier Wirkstoffen untersucht werden. Da für jeden Wirkstoff mehrere Verdünnungsreihen untersucht werden, erhält man mehrfache Schätzwerte für die gesuchten Parameter, so dass man intra- und inter-assay-Streuungen angeben kann. Diese Varianzanalyse auf den Parametern würde in einer zweistufigen Kleinste-Quadrate-Schätzung stärker verzerrt, als bei der Bayes-Schätzung des hierarchischen nichtlinearen Modells mittels MCMC.



Wenn man dann starke Bewegungen der Markov-Kette auch nach 50 000 Iterationen beobachtet, kann man Abhilfe in Umparametrisierung oder Blockbildung suchen, da in nichtlinearen Modellen die Parameter oft sehr stark abhängig sind. Ein Blick auf die a posteriori Verteilung mag nicht viel versprechen. Hier erfährt man aber, was die bisherigen Schätzversuche inhaltlich bedeuten und kann inhaltliche Maßnahmen planen. Sieht man etwa eine mehrgipflige a posteriori Randverteilung, so kann das an mehrdeutigen Daten liegen. In diesem Fall würde man durch eine informative a priori Verteilung den Parameter genauer vorbestimmen oder die Schrumpfung („borrowing across curves“) verstärken. Die Gipfel könnten aber auch durch die Schrumpfung hervorgerufen sein: einer für die eine Kurve, andere für weitere Kurven. Dann ist die Schrumpfung herab zu setzen. Geht man von einem zufälligen Parameter zu mehreren festen über, schaltet man die Schrumpfung weitestgehend aus.

Im vorgestellten Beispiel wurden Wirkstoff spezifische Varianzen zunächst als zufällig angenommen („homoskedastisch“) und nach Erkennen des Problems als fest und verschieden.