

Pharmakokinetik von  
Etoposid und Etoposid-Phosphat  
in der Chemotherapie:  
Entwicklung eines einheitlichen  
Limited Sampling Modells

DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades  
der Naturwissenschaften  
(Dr. rer. nat.)

dem Fachbereich Chemie  
der Philipps-Universität Marburg/Lahn

vorgelegt von

MARTIN STUMPF  
aus Cölbe

Marburg/Lahn 2006

Meiner lieben Anja

Martin Stumpf

Pharmakokinetik von  
Etoposid und Etoposid-Phosphat  
in der Chemotherapie:  
Entwicklung eines einheitlichen  
Limited Sampling Modells

Tradition ist eine Laterne:  
Der Dumme hält sich an ihr fest,  
dem Klugen leuchtet sie den Weg.

George Bernard Shaw  
(1856 – 1950)

Abgabedatum: \_\_\_\_\_

Erstgutachter: Prof. Dr. H. Jungclas

Zweitgutachter: Prof. Dr. W. Ensinger

Die vorliegende Arbeit entstand im Zeitraum von Dezember 2003 bis Juni 2005 im Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. H. Jungclas.

Herrn Prof. Dr. H. Jungclas danke ich herzlich für seine Förderung und die persönliche und intensive Betreuung der Arbeit.

Insbesondere ist Herr Dipl. Chem. André Milz zu erwähnen, mit dem ich gehaltvolle Gespräche zum Thema der vorliegenden Dissertation führen konnte.

Meinen Dank spreche ich allen Korrekturlesern für ihre zahlreichen Anregungen und Anmerkungen aus.

Meiner Freundin Anja Schneider danke ich besonders, weil sie mir stets mit Rat und Tat zur Seite stand. Des weiteren bedanke ich mich bei allen Verwandten, im speziellen sind meine Eltern zu erwähnen, die mir eine finanzielle Unterstützung zuteil kommen ließen.

---

**INHALTSVERZEICHNIS**

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>4</b>
1.1	Hinführung zum Thema	4
1.2	Ziel der Arbeit	6
<b>2</b>	<b>Grundlagen</b>	<b>8</b>
2.1	Pharmakokinetik	8
2.2	Herleitung der Wirkstoffspiegelkurve	8
2.3	Die Mathematik des LSMs	10
2.4	Statistik	11
2.5	Durchführung	14
<b>3</b>	<b>Messtechnik</b>	<b>17</b>
3.1	Plasmadesorptions-Massenspektrometrie	17
3.2	Massenspektrometrie	19
3.3	Interner Standard	20
3.4	Probenaufbereitung	20
<b>4</b>	<b>Experimenteller Teil</b>	<b>22</b>
4.1	Probengewinnung und Zugabe des internen Standards	22
4.2	Extraktion der Plasmaproben	22
4.3	Aufreinigung mittels Dünnschichtchromatographie	23
4.4	Matrixpräparation	24
4.5	Quantitative PDMS	25
<b>5</b>	<b>Ergebnisse und Diskussion</b>	<b>26</b>
5.1	Ausgewählte Daten für Etoposid-Phosphat	26
5.2	Ausgewählte Daten für Etoposid	33
5.3	Diskussion der Ergebnisse	37
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>38</b>
<b>7</b>	<b>Anhang</b>	<b>41</b>
7.1	Datensatz für Etoposid-Phosphat	41
7.2	Datensatz für Etoposid	54
<b>8</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>67</b>
<b>9</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>69</b>
<b>10</b>	<b>Literatur</b>	<b>73</b>
<b>11</b>	<b>Erklärung</b>	<b>75</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Hinführung zum Thema

Seit Jahrzehnten sind Untersuchungen über pharmakologische Zusammenhänge in der Medizin mehr und mehr in den Vordergrund der Wissenschaft gerückt. Interessiert hat man sich dabei in erster Linie für die Beziehungen zwischen applizierter Dosis und den resultierenden Haupt- und Nebenwirkungen.

Bei der hier vorliegenden Arbeit und dem darin enthaltenen Vergleich von zwei Dissertationen geht es um die unterschiedliche Toxizität von Etoposid und Etoposid-Phosphat und deren Auswirkungen auf den menschlichen Organismus. Diese beiden Zytostatika haben eine kleine therapeutische Breite und müssen in ihrer Dosierung individuell an den Patienten angepasst werden, da eine Überdosierung zu erheblichen Nebenwirkungen wie z. B. zur Knochenmarkaplasie führen oder eine Schädigung von Organen nach sich ziehen kann. Trotz dieser Gefahren ist es notwendig, dass ein Patient keine zu geringe Dosis erhält, da es sonst zu einer Resistenz der Tumorzellen gegenüber dem Pharmakon kommen kann. Dies hätte fatale Auswirkungen auf die Wirkung des Medikaments und dem damit verbundenen Krankheitsverlauf der Patienten. Nach dem Stand der Wissenschaft betrachtet man einen längeren Zeitraum (8 - 24 Stunden) und nicht nur wenige Untersuchungspunkte. Bislang erfolgt die Dosierung der Zytostatika proportional zur Körperoberfläche. Bis zum heutigen Tag errechnet dazu der behandelnde Arzt die Oberfläche gemäß der Formel:

$$\text{Körperoberfläche} = \text{Körperlänge} \cdot \text{Gewicht} \quad (1-1)$$

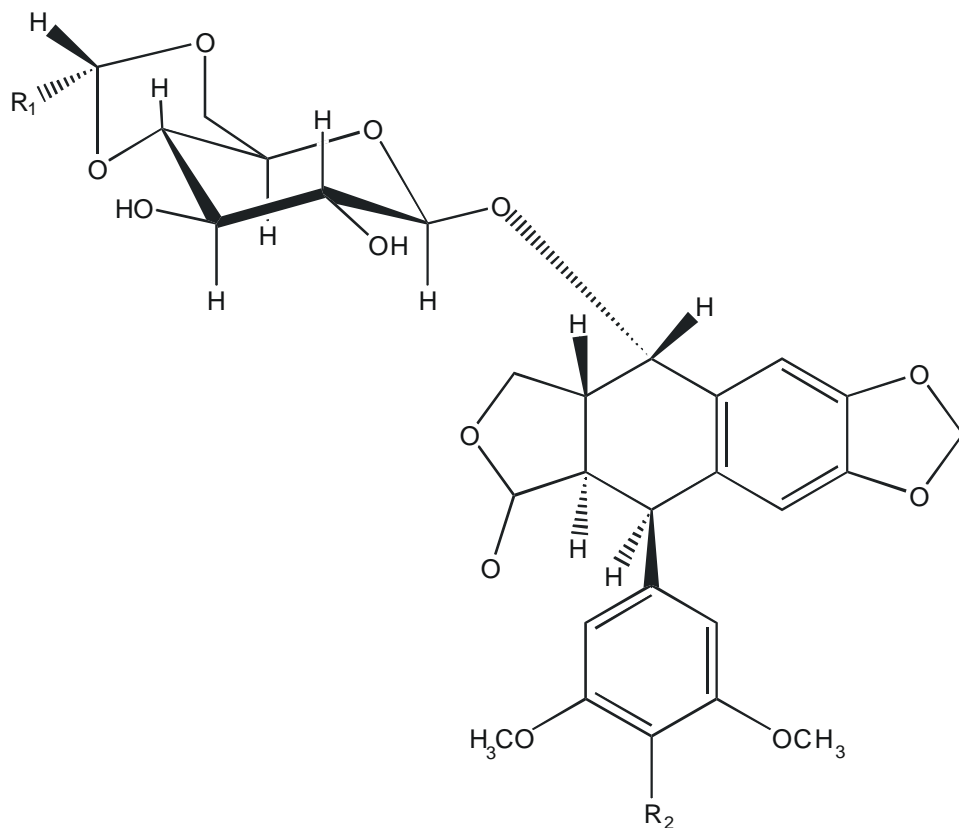
Bei diesem Ansatz bleiben die Organfunktionen, also die persönliche Stoffwechsellage unberücksichtigt.

Für die Behandlung mit Etoposid bzw. -Phosphat konnte ein Zusammenhang zwischen der „area under the curve“ (AUC), d.h. der Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve, und der Myelotoxizität (Knochenmarkschädigung) beobachtet werden. Da die Knochenmarksschädigung und ihre Folgen die schwerste Nebenwirkung der Zytostatika darstellt, ist die Bestimmung der AUC



die besonders geeignete Methode, um die Dosierung der beiden Zytostatika zu überwachen. Der Blutspiegel des Zytostatikums wird in der Regel über mehrere Stunden aufgenommen, etwa 6- bis 8-mal mit wachsendem Zeitabstand /Bar03/Hol96/.

Die Abbildung 1-1 zeigt die Molekülstruktur von Etoposid bzw. Etoposid-Phosphat und Teniposid (s. Kapitel 3.3 Interner Standard). In der Tabelle werden die grundsätzlichen strukturellen Unterschiede der drei Substanzen verdeutlicht.



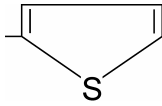
Substanz	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
Etoposid	-CH <sub>3</sub>	-OH
Etoposid-Phosphat	-CH <sub>3</sub>	-OPO <sub>3</sub> H <sub>2</sub>
Teniposid		-OH

Abbildung 1-1: Molekülstruktur von Etoposid, Etoposid-Phosphat und Teniposid

Tabelle 1-1 stellt Etoposid und –Phosphat gegenüber und zeigt damit die Ursache für die beobachteten Vor- und Nachteile dieser beiden Substanzen bei der Applikation zwecks Chemotherapie auf.

Folgende Aufstellung verdeutlicht die Vorteile bei der Verwendung von Etoposid-Phosphat.

**Tabelle 1-1: Gegenüberstellung von Etoposid und Etoposid-Phosphat**

Etoposid	Etoposid-Phosphat
Wasserunlöslich	Wasserlöslich
Komplexes Lösungsvermittler-system erforderlich	Lösungsvermittler: Dextran 40 und Natriumcitrat
Konzentration im Blut bis maximal 0,4 mg/mL	Konzentration im Blut bis maximal 20 mg/mL
Lange Infusionszeit (30 bis 60 min)	Kurzzeitinfusion oder Bolusgabe
Hypotensionsgefahr	Keine Hypotensionsgefahr
Großes Infusionsvolumen	Stark reduziertes Infusionsvolumen
Gefahr von Inkompatibilitäten mit Kunststoffen	Keine Inkompatibilitäten mit Kunststoffen bekannt

## 1.2 Ziel der Arbeit

Diese Arbeit verfolgt das Ziel, eine zuverlässige und allgemein gültige Formel zur Berechnung der Medikamentengabe von Etoposid und/oder Etoposid-Phosphat zu erarbeiten. Dem Arzt soll eine Methode zur Verfügung gestellt werden, die es ihm ermöglicht, die Dosis für die Medikation individuell anzupassen. D.h. die bislang eingesetzte Dosierung entsprechend der Gleichung 1-1 sollte ersetzt werden durch Kriterien wie: Resistenzbildung verhindern (Dosis zu niedrig), Remission erzielen (Dosis optimal) und inakzeptable Nebenwirkungen, insbesondere eine zu große Schädigung des Knochenmarks vermeiden (Dosis zu groß). Dabei wird auf die Ergebnisse früherer Dissertationen /Bar03/Hol96/ zu diesem Forschungsziel der Arbeitsgruppe Jungclas aufgebaut. Barth und Holz beschäftigten sich bereits mit der Kinetik von Etoposid-Phosphat bzw. Etoposid, erzielten dabei aber unterschiedliche Ergebnisse. Fraglich ist, ob dies auf die Untersuchung von verschiedenen

---

Substanzen zurückzuführen ist oder ob die Abweichungen aufgrund der selbst entwickelten Auswertungsprogramme entstanden sind. Die vorliegende Arbeit konzentriert sich primär auf die Erarbeitung eines zuverlässigen Auswertungsprogrammes für die Medikamente Etoposid und Etoposid-Phosphat unter Berücksichtigung und Evaluierung der Messdaten der Dissertationen /Bar03/ und /Hol96/.

## 2 Grundlagen

### 2.1 Pharmakokinetik

Nach der Infusion verhalten sich Etoposid und –Phosphat bioäquivalent. Die Dephosphorylierung des Phosphats erfolgt in-vivo so rasch, dass der eigentliche Wirkstoff (Etoposid) sich im Bezug auf Geschwindigkeit und Ausbreitung im Körper für beide Arzneimittel sehr ähnlich verhält. In der Verteilungsphase wird das Pharmakon in „tieferen“ Kompartimenten (Gewebe) eingelagert, bis sich ein Gleichgewicht zwischen den Konzentrationen im Blutpool und weiteren Kompartimenten einstellt. Durch Rückverteilung bleibt dieses Gleichgewicht auch während der Eliminationsphase erhalten.

Die Verlaufskurven des Plasmaspiegels von Etoposid sind biphasisch, somit kann die Bestimmung der pharmakokinetischen Parameter anhand eines Zwei-Kompartiment-Modells durchgeführt werden. In der Verteilungsphase fällt die Plasmakonzentration mit einer Halbwertszeit  $t_{\alpha}$  von ca. 0,7 Stunden (Mittelwert) schnell ab. Diese Zeit beschreibt die Verteilung des Wirkstoffs Etoposid aus dem zentralen Kompartiment Blut in periphere Kompartimente (verschiedene Gewebe). Im Verlauf der Verteilungsphase stellt sich das Verteilungsgleichgewicht ein, und die Abnahme des Blutspiegels beruht im wesentlichen auf einem Verteilungsprozess. Etwa ab der 3. Stunde dominiert der Metabolismus des Pharmakons als Hauptursache für die Abnahme des Wirkstoffspiegels. In der Eliminationsphase wird die metabolisierte Substanz aus dem zentralen Kompartiment ausgewaschen. Nun fällt die Konzentration mit der Halbwertszeit  $t_{\beta}$  langsamer ab, als in der Verteilungsphase.

### 2.2 Herleitung der Wirkstoffspiegelkurve

Im Anhang zeigen die Tabelle 7-1 und die Tabelle 7-15 die Etoposid- bzw. Etoposid-Phosphat-Plasmakonzentration für insgesamt 60 Patienten. Aus diesen Daten wurde das nachfolgende „limited sampling model“ (LSM) entwickelt. Die nachfolgende biexponentielle Gleichung 2-1 beschreibt die Konzentration des im Blutpool verfügbaren Wirkstoffs in Abhängigkeit von der Zeit:

$$C(t) = A \cdot \exp(-\alpha \cdot t) + B \cdot \exp(-\beta \cdot t) \quad (2-1)$$

A und B sind die Ordinatenabschnitte der beiden Exponentialfunktionen zur Zeit  $t = 0$ ,  $\alpha$  und  $\beta$  sind die Geschwindigkeitskonstanten im Verteilungs- bzw. im Eliminationsprozess /Mut86/. Aufgrund der langen Infusionszeiten bei Etoposid müssen hier die Ordinatenabschnitte A und B mittels einer Laplace-Transformation /Loo70/ korrigiert werden, die folgende Gleichung zeigt dies:

$$A_i = \frac{k_i \cdot \tau}{1 - \exp(-k_i \cdot \tau)} \cdot A_i' \quad (2-2)$$

Nach einer Umstellung der Gleichung 2-2 nach  $A_i'$ , kommt man zu folgender Form:

$$A_i' = \frac{1 - \exp(-k_i \cdot \tau)}{k_i \cdot \tau} \cdot A_i \quad (2-3)$$

Durch Einsetzen folgt dann aus Gleichung 2-1:

$$C(t) = A' \cdot \exp(-\alpha \cdot t) + B' \cdot \exp(-\beta \cdot t) \quad (2-4)$$

Den Messwerten der Wirkstoffkonzentrationen wurden die Parameter A, B,  $\alpha$  und  $\beta$  der Gleichung 2-1 mittels Regression angeglichen. Die biexponentielle Regressionsanalyse wurde unter zu Hilfenahme des Programms OriginPro©, durchgeführt. Bei den Patienten 3, 4, 7 und 12 aus /Bar03/ war die Plasmakonzentration des Wirkstoffs Etoposid nach 15 min höher als nach 2 min, bedingt durch die Dephosphorylierung. Daher wurden hier die Flächen zwischen den Konzentrationen bei  $t = 2$  min und  $t = 15$  min anhand der Gleichung 2-5 berechnet:

$$AUC_{C_{2\text{min}}C_{15\text{min}}} = \frac{C_{2\text{min}} + C_{15\text{min}}}{2} \cdot t \quad (2-5)$$

Die Flächen unter der exponentiell abfallenden Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve entsprechen dem zeitlichen Integral in den Grenzen von Null bis Unendlich bzw. von 15 min bis Unendlich und stellt sich dar als:

$$\text{AUC} = \int_0^{\infty} C(t) dt = \int_0^{\infty} \{A \cdot \exp(-\alpha \cdot t) + B \cdot \exp(-\beta \cdot t)\} dt \quad (2-6)$$

Nach der Integration und dem Einsetzen der Grenzen berechnen sich die Flächen nach:

$$\text{AUC} = \frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta} \quad (2-7)$$

### 2.3 Die Mathematik des LSMs

Da in der Situation der Tumorpatienten eine häufige Blutentnahme unzumutbar ist, soll die AUC mit einigen wenigen Messpunkten bestimmt werden. Die Annahme wäre dabei, dass der biexponentielle Fit der Wirkstoffspiegelkurve nicht beeinträchtigt ist. Welche dieser Messpunkte aber besonders zu der Berechnung der AUC beiträgt bzw. die Patientenkinetik im Besonderen beeinflusst, ist nicht von Anfang an bestimmt. Der Einfluss der Messpunkte auf die ermittelte AUC lässt sich aus der Korrelation zwischen den Werten, aus der „tatsächlichen“ und der berechneten AUC, bestimmen. Die entsprechende Formel lässt sich nun ermitteln, wenn man mit einem oder wenigen Messpunkten die AUC bestimmen kann und die Abweichung vom „tatsächlichen“ Wert tolerierbar ist. Hieraus ergibt sich eine geringere Probenanzahl und weniger Blutentnahmen, d.h. der Patient wird weniger Stress ausgesetzt und die Ergebnisse liegen dem Arzt schneller vor. Der mathematische Ansatz ist die lineare Regressionsanalyse. Sie macht eine Aussage darüber, welcher Anteil der Zielgröße durch die Einflussgröße bestimmt wird. Ein Maß dafür ist der Korrelationskoeffizient  $R$  bzw.  $R^2$ , der den Anteil der Varianz der Zielgröße an der Einflussgröße erklärt. Bei  $R = 1$  wird die Zielgröße durch die Einflussgröße dargestellt, dies entspricht dem Idealfall. Ist  $R = 0$ , gibt es zwischen beiden Größen keinen Zusammenhang. Im Falle der Prädiktorvariablen

(Einflussgröße)  $C(t)$  und der Zielgröße AUC kommt man auf die nachfolgende Schätzgleichung:

$$AUC = a \cdot C(t) + b \quad (2-8)$$

$a$  und  $b$  sind die zu berechnenden Regressionsparameter,  $C$  der Prädiktor zu einem bestimmten Zeitpunkt  $t = 0, 2, 15, 30, \dots$  min und die AUC entspricht unserer Zielvariablen. Die Regressionsanalyse wird mit dem Programm OriginPro© durchgeführt und liefert sowohl den Korrelationskoeffizienten  $R$ , als auch die Parameter  $a$  (Steigung) und  $b$  (y-Achsenabschnitt).

Werden in diese Betrachtung mehrere Prädiktoren einbezogen, wird die multiple lineare Regression angewendet, und die Gleichung 2-8 erweitert sich wie folgt:

$$AUC = a_1 \cdot C(t_1) + a_2 \cdot C(t_2) + b \quad (2-9)$$

$$AUC = a_1 \cdot C(t_1) + a_2 \cdot C(t_2) + a_3 \cdot C(t_3) + b \quad (2-10)$$

Entsprechend der Gleichung 2-8, sind bei den Gleichungen 2-9 und 2-10  $a_i$  und  $b$  die zu berechnenden Regressionsparameter,  $C(t_i)$  die Prädiktoren zu verschiedenen Zeitpunkten  $t = 0, 2, 15, 30, \dots$  min und die AUC entspricht der Zielvariablen.

## 2.4 Statistik

Um ein entsprechendes Limited Sampling Modell zu entwickeln, ist es notwendig, eine These an einer Patientengruppe aufzustellen. Danach ist es erforderlich, diese These an einer weiteren Gruppe zu überprüfen. Erst durch die Validierung an der zweiten Gruppe ist ihre Gültigkeit bewiesen. Dazu sind unterschiedliche und voneinander unabhängige Patientengruppen nötig. Mit der Trainingsgruppe wird das LSM aufgestellt und mit der Testgruppe validiert. Die Gruppengröße umfasst jeweils 15 Patienten, die Zuordnung zur entsprechenden Gruppe erfolgt rein zufällig /Eks90/Ili85/. Nummeriert man alle Patienten, so sind die Patienten mit ungerader Patientenummer der Trainingsgruppe und die mit der geraden Patientenummer

der Testgruppe zugeordnet. Als weitere Voraussetzung für die Entwicklung des LSMs müssen die Variablen der Stichproben der gleichen Grundgesamtheit entstammen, die normalverteilt ist. Bei einer „Pearson Produkt Moment Korrelation“ muss von einer bivariaten Normalverteilung ausgegangen werden. Ebenso muss die Patientengruppe repräsentativ für alle Patienten sein, die mit diesem Medikament behandelt werden, mit der oben erwähnten Stichprobenziehung findet dieser Aspekt Berücksichtigung.

Bei dem Test auf Normalverteilung wird das kritische Signifikanzniveau auf  $p = 0,1$  festgesetzt. Für diese Prüfung wird der Kolmogoroff-Smirnoff-Anpassungstest herangezogen. Die Normalverteilung der ermittelten Plasmakonzentrationen  $C(t)$  und der AUC-Werte ist für die Trainings- und die Testgruppe zu überprüfen. Die nachfolgende Tabelle 2-1 zeigt, dass bei allen Daten der Dissertation /Bar03/ (gerade Schrift) eine Normalverteilung vorliegt, da alle Signifikanzniveaus über 0,1 liegen. Für die erneute statistische Auswertung (kursive Schrift) wurde das Programm SPSS® in der Version 11.0.0 verwendet.

**Tabelle 2-1: Kolmogoroff-Smirnoff-Anpassungstest auf Normalverteilung /Bar03/ (gerade Schrift); die kursiv gedruckten Werte sind im Rahmen dieser Arbeit erneut berechnet worden.**

Messgröße	AUC	C <sub>15 min</sub>	C <sub>30 min</sub>	C <sub>60 min</sub>	C <sub>120 min</sub>	C <sub>240 min</sub>	C <sub>480 min</sub>
	Trainingsgruppe						
	<i>0,483</i>	<i>0,291</i>	<i>0,286</i>	<i>0,731</i>	<i>0,311</i>	<i>0,542</i>	<i>0,277</i>
	0,479	0,291	0,286	0,731	0,311	0,542	0,277
	Testgruppe						
Asymptotische Signifikanz	<i>0,830</i>	<i>0,963</i>	<i>0,716</i>	<i>0,920</i>	<i>0,941</i>	<i>0,959</i>	<i>0,992</i>
	0,895	0,963	0,716	0,920	0,941	0,959	0,992

Die Tabelle 2-2 veranschaulicht die Normalverteilung der Daten in der Dissertation /Hol96/. Im Gegensatz zur Dissertation /Bar03/ können die Werte von /Holz96/ des Anpassungstest nicht mit angegeben werden, da diese nicht berechnet wurden. Hier liegen die Signifikanzniveaus fast alle über 0,1. Nur bei den Messpunkten mit  $t = 960$  min liegt das Niveau für die Trainingsgruppe unter der gesetzten Grenze.



Somit sind diese Werte für  $t = 960$  min nicht normal verteilt und fallen bei den nachfolgenden Berechnungen heraus.

**Tabelle 2-2: Kolmogoroff-Smirnoff-Anpassungstest auf Normalverteilung /Hol96/ (gerade Schrift); die kursiv gedruckten Werte sind im Rahmen dieser Arbeit erneut berechnet worden.**

Messgröße	AUC	$C_{0 \text{ min}}$	$C_{15 \text{ min}}$	$C_{30 \text{ min}}$	$C_{60 \text{ min}}$	$C_{120 \text{ min}}$	$C_{240 \text{ min}}$	$C_{480 \text{ min}}$	$C_{960 \text{ min}}$
	Trainingsgruppe								
Asympt.	<i>0,999</i>	<i>0,746</i>	<i>0,976</i>	<i>0,323</i>	<i>0,894</i>	<i>0,341</i>	<i>0,356</i>	<i>0,990</i>	<i>0,055</i>
Signifikanz	Testgruppe								
	<i>0,995</i>	<i>0,525</i>	<i>0,215</i>	<i>0,845</i>	<i>0,968</i>	<i>0,525</i>	<i>1,000</i>	<i>0,594</i>	<i>0,205</i>

Da das LSM am Trainingsdatensatz entwickelt und am Testdatensatz validiert wurde, muss vorher gezeigt werden, dass die Datensätze der gleichen Grundgesamtheit entnommen wurden. Trainings- und Testdatensatz wurden dazu nach Kolmogoroff-Smirnoff auf einem Signifikanzniveau von 10% dem Vergleichstest für zwei unabhängige Stichproben unterzogen. Die Ergebnisse aus den Dissertationen /Bar03/ und /Hol96/ (gerade Schrift) sind in den beiden Tabellen 2-3 und 2-4 den Neuberechnungen (kursive Schrift) gegenübergestellt.

**Tabelle 2-3: Kolmogoroff-Smirnoff-Test für zwei unabhängige Stichproben der Dissertation /Bar03/ (gerade Schrift); die kursiven Werte sind im Rahmen dieser Arbeit erneut berechnet worden.**

Messgröße	AUC	$C_{15 \text{ min}}$	$C_{30 \text{ min}}$	$C_{60 \text{ min}}$	$C_{120 \text{ min}}$	$C_{240 \text{ min}}$	$C_{480 \text{ min}}$
Asymptotische	<i>0,660</i>	<i>0,660</i>	<i>0,925</i>	<i>0,925</i>	<i>0,660</i>	<i>0,375</i>	<i>0,375</i>
Signifikanz	<i>0,375</i>	<i>0,660</i>	<i>0,925</i>	<i>0,925</i>	<i>0,660</i>	<i>0,375</i>	<i>0,375</i>

**Tabelle 2-4: Kolmogoroff-Smirnoff-Test für zwei unabhängige Stichproben der Dissertation /Hol96/; die kursiven Werte sind im Rahmen dieser Arbeit erneut berechnet worden.**

Messgröße	AUC	$C_{0 \text{ min}}$	$C_{15 \text{ min}}$	$C_{30 \text{ min}}$	$C_{60 \text{ min}}$	$C_{120 \text{ min}}$	$C_{240 \text{ min}}$	$C_{480 \text{ min}}$	$C_{960 \text{ min}}$
Asympt.	<i>0,660</i>	<i>0,925</i>	<i>0,925</i>	<i>0,660</i>	<i>0,925</i>	<i>0,660</i>	<i>0,660</i>	<i>0,660</i>	<i>0,925</i>
Signifikanz									

Im Gegensatz zur Dissertation /Bar03/ können die Werte von /Hol96/ in der Tabelle 2-4 ebenfalls nicht mit angegeben werden, da diese nicht berechnet wurden. Die

Tabellen 7-2 bis 7-26 (ausgenommen Tabelle 7-15) im Anhang zeigen alle Ergebnisse der hier durchgeführten Berechnungen. Auf die Resultate der Berechnungen, die Diskussion und die Bewertung selbiger wird in Kapitel 5 näher eingegangen.

Um die Stichprobenunabhängigkeit der Schätzung zu überprüfen, wird die Voraussagefähigkeit der Trainingsstichprobe mit der Voraussagefähigkeit der Teststichprobe verglichen. Hierzu werden die Korrelationskoeffizienten  $R_{\text{Trai}}$  der in der Trainingsgruppe aufgestellten Regressionsgleichung und der Korrelationskoeffizienten  $R_{\text{Test}}$  zwischen errechneten und tatsächlichen AUC-Werten in der Testgruppe herangezogen. Nur wenn sich beide Koeffizienten nicht voneinander unterscheiden, kann von einem unabhängigen Modell ausgegangen werden. Die nachfolgende Gleichung wird für diesen Test verwendet /Bor04/:

$$z = (z_1 - z_2) \left( \frac{1}{n_1 - 3} + \frac{1}{n_2 - 3} \right)^{\frac{1}{2}} \quad (2-1)$$

$n_1$  und  $n_2$  geben die Patientenzahl und  $z_1$  bzw.  $z_2$  die Fishers-z-Werte für die entsprechenden Korrelationskoeffizienten wieder. Die Fishers-z-Werte lassen sich aus entsprechenden Tabellen /Bor04/ entnehmen oder mit dem Tabellenkalkulationsprogramm EXCEL der Fa. Microsoft berechnen. In diesem Zusammenhang wird die Nullhypothese  $H_0$  „geschätzte und wahre AUC korrelieren in beiden Gruppen“ getestet. Sind die Korrelationen auf einem hohen Signifikanzniveau gleich, dann ist das Schätzmodell des Trainingsdatensatzes auch für den Testdatensatz gültig (für  $H_0$  wird das Niveau  $p = 0,1$  angewendet). Damit wäre das Schätzmodell validiert und die Gültigkeit überprüft.

## 2.5 Durchführung

Ziel ist der Vergleich der Kinetik für Etoposid /Hol96/ und für Etoposid-Phosphat /Bar03/. Dazu werden zunächst die Daten aus der Dissertation /Bar03/ neu berechnet. Alle Werte konnten mit geringen prozentualen Abweichungen nachvollzogen werden. Die vier nachfolgenden Tabellen veranschaulichen ausgewählte Werte, sowohl aus der Trainingsgruppe als auch aus der Testgruppe. Die Auswahl zeigt

sowohl die Werte mit den geringsten, den mittleren und den größten Abweichungen. Alle Ergebnisse sind im Anhang in den Tabellen 7-2 bis 7-5 zusammengestellt. AUC/Bar03/ und AUC sind die vorgegebenen bzw. neu berechneten AUC-Werte. AUC(lin) stellt die AUC-Werte bei Patienten mit Trapez-Fit dar, d.h. zwischen den Konzentrationen  $C(t_1)$  und  $C(t_2)$  wurde die Fläche näherungsweise mit Hilfe eines Trapez bestimmt.

**Tabelle 2-5: Kinetik der „Trainingsgruppe Barth“ /Bar03/ für biexponentiellen Abfall mit den hier berechneten Werten (kursiv) und den AUC-Werten aus der Originalarbeit (gerade)**

Pat.	A	$\alpha$	B	$\beta$	AUC	AUC /Bar03/	Abweichung [%]
5	<i>15,51</i>	<i>203,35</i>	<i>15,41</i>	<i>14,82</i>	3381	3369	-0,37
13	<i>13,81</i>	<i>237,96</i>	<i>32,68</i>	<i>6,91</i>	3513	3474	-1,11
17	<i>6,40</i>	<i>519,65</i>	<i>13,29</i>	<i>34,33</i>	3780	3777	-0,08
21	<i>17,03</i>	<i>230,62</i>	<i>9,47</i>	<i>8,62</i>	4009	3999	-0,25
23	<i>32,62</i>	<i>259,46</i>	<i>20,50</i>	<i>17,36</i>	8820	8829	0,11

**Tabelle 2-6: Kinetik der „Trainingsgruppe Barth“ /Bar03/ für biexponentiellen Abfall mit den hier berechneten Werten (kursiv) und den AUC-Werten und Trapez-Fit aus der Originalarbeit (gerade)**

Pat.	A	$\alpha$	B	$\beta$	$C_{2\text{ min}}$	$C_{15\text{ min}}$	AUC (lin)	AUC	AUC /Bar03/	Abweichung [%]
3	<i>19,15</i>	<i>362,85</i>	<i>8,14</i>	<i>23,36</i>	<i>11,10</i>	<i>27,00</i>	247	7386	7374	-0,16
25	<i>13,46</i>	<i>699,10</i>	<i>15,51</i>	<i>40,57</i>	<i>21,50</i>	<i>23,80</i>	294	10039	10182	1,42

**Tabelle 2-7: Kinetik der „Testgruppe Barth“ /Bar03/ für biexponentiellen Abfall mit den hier berechneten Werten (kursiv) und den AUC-Werten aus der Originalarbeit (gerade)**

Pat.	A	$\alpha$	B	$\beta$	AUC	AUC /Bar03/	Abweichung [%]
2	<i>19,79</i>	<i>254,56</i>	<i>13,65</i>	<i>13,06</i>	5215	5227	0,23
18	<i>12,22</i>	<i>202,04</i>	<i>11,09</i>	<i>20,52</i>	2695	2720	0,91
22	<i>12,36</i>	<i>387,97</i>	<i>11,79</i>	<i>23,17</i>	5068	5069	0,01

**Tabelle 2-7: Kinetik der „Testgruppe Barth“ /Bar03/ für biexponentiellen Abfall mit den hier berechneten Werten (kursiv) und den AUC-Werten und Trapez-Fit aus der Originalarbeit (gerade)**

Pat.	A	$\alpha$	B	$\beta$	$C_{2 \text{ min}}$	$C_{15 \text{ min}}$	AUC (lin)	AUC	AUC /Bar03/	Abweichung [%]
4	<i>15,57</i>	<i>286,58</i>	<i>10,19</i>	<i>21,74</i>	<i>15,00</i>	<i>25,50</i>	263	4948	4956	<i>0,17</i>
12	<i>21,30</i>	<i>338,73</i>	<i>7,60</i>	<i>19,58</i>	<i>27,00</i>	<i>28,90</i>	363	7727	7732	<i>0,06</i>

Die prozentuale Abweichung wurde wie folgt bestimmt:

$$\text{Abweichung \%} = \frac{\text{AUC(Barth)} - \text{AUC(Stumpf)}}{\text{AUC(Stumpf)}} \cdot 100 \quad (2-2)$$

AUC(Barth) sind die übernommenen Werte aus der Dissertation /Bar03/ und AUC(Stumpf) gibt die in der vorliegenden Arbeit errechneten Daten wieder. Als Grenze für die Abweichung wurden zwei Prozent gesetzt. Wie die Tabellen oben zeigen liegt keine der Berechnungen außerhalb dieses Bereichs. Mit 0,01% wird der geringste und mit 1,42% der höchste Unterschied zwischen der Vorlage /Bar03/ und der neuen Berechnung erreicht.

### 3 Messtechnik

In diesem und dem nachfolgenden Kapitel wird die von /Hol96/ und /Bar03/ eingesetzte massenspektrometrische Messung (PDMS) gegen den internen Standard Teniposid sowie die Aufreinigung der Proben näher erläutert. Das Messverfahren bestimmt den Wirkstoffmetaboliten Etoposid und nicht das Phosphat, da nach der Infusion im Blut der Phosphatrest durch entsprechende Esterasen abgespaltet wird.

#### 3.1 Plasmadesorptions-Massenspektrometrie

Die Methode der  $^{252}\text{Cf}$ -PDMS basiert darauf, dass die zu messende Probe innerhalb eines Hochvakuums mit schweren Ionen beschossen wird, so dass aus der Probensubstanz Moleküle desorbiert werden. Treten ionisierte Moleküle aus, werden diese in einem von außen angelegten elektrischen Feld beschleunigt und die Flugzeit auf einer bekannten Strecke bestimmt. Daraus lässt sich der Quotient Masse pro Ladung  $m/z$  des desorbierten Moleküls bestimmen.  $^{252}\text{Cf}$  ist ein Isotop des Transuranelements Californium mit einer Halbwertszeit von 2,65 a. Dieses zerfällt zu 97% durch einen  $\alpha$ -Zerfall (Energie: 6,1 MeV) und zu 3% durch spontanen Kernzerfall. Die frei werdenden Kernfragmente emittieren antiparallel und haben eine asymmetrische Massenverteilung mit zwei Maxima bei 105 und 141 u mit den entsprechenden kinetischen Energien von 105 und 79 MeV /Sch65/. Beim Durchdringen des Proben Targets geben die Spaltfragmente aufgrund der Wechselwirkungen mit den Targetelektronen etwa 1 keV Energie pro  $\text{Å}$  durchdrungener Materie ab. Über Sekundärelektronenemissionen versetzt der hohe Energieverlust für einen sehr kurzen Augenblick ein kleines Volumen in den Zustand eines Plasmas. Ein Teil dieser Anregungsenergie geht durch Elektron-Ion-Stöße auf Ionen über. Der Rest geht in eine Phononenschwingung des Festkörpers über. Die Desorption der Molekülonen findet vor der Einstellung des thermischen Gleichgewichtes an der Grenzfläche der Probensubstanz zum Vakuum statt und wird durch die Relaxation der deponierten Energie ausgelöst. Die desorbierten Moleküle befinden sich zu einem kleinen Teil ( $< 0,1\%$ ) im ionisierten Zustand und somit stehen sie einer massenspektrometrischen Untersuchung zur Verfügung. Diese Methode ist aufgrund der geringen Anzahl an desorbierten Molekülen (ca.  $10^{10}$  Teilchen) praktisch

zerstörungsfrei und die Probe steht für weitere Untersuchungen zur Verfügung. Mit Hilfe der PDMS lassen sich organische Moleküle, wie Etoposid und der interne Standard Teniposid mit ihren Massen von 588,6 und 656,7 u gut bestimmen. Abbildung 3-1 stellt den schematischen Aufbau dieser Methode dar /Jun83a/:

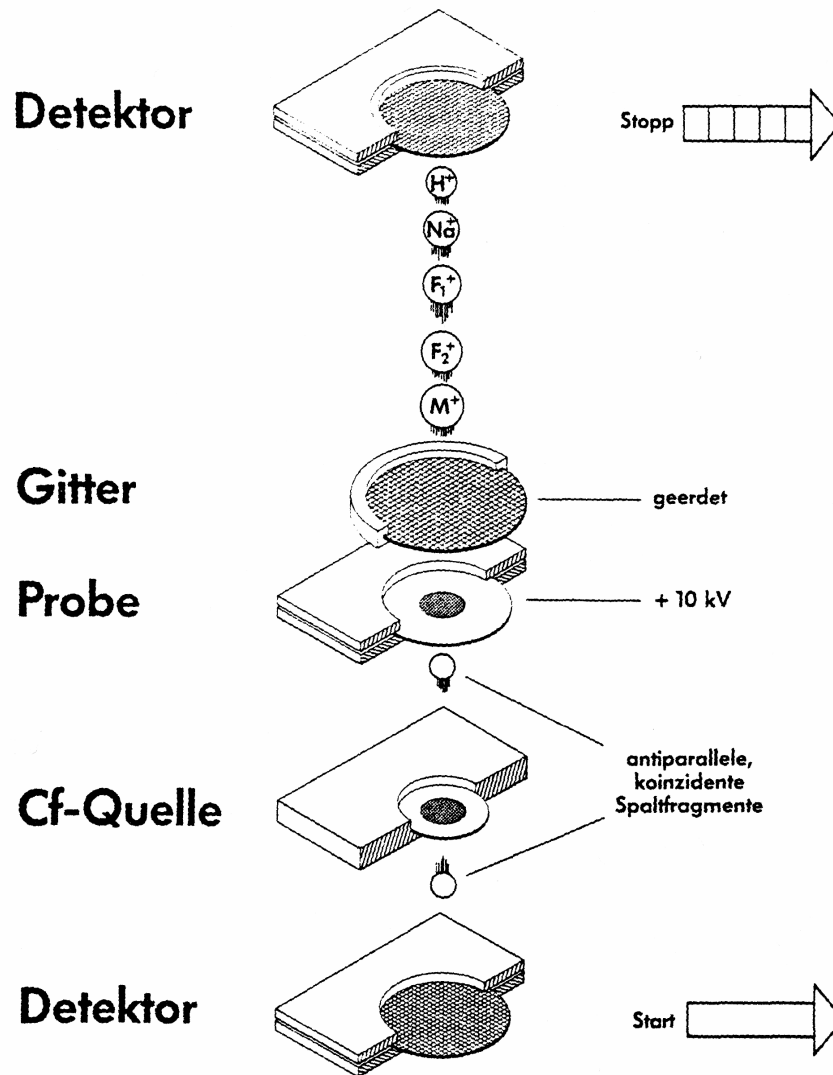


Abbildung 3-1: Schematischer Aufbau des Cf-252-PDMS-Messverfahrens /Jun83a/

### 3.2 Massenspektrometrie

Auf einen Probenträgerring wird eine dünne, metallisch bedampfte Kunststoffolie gespannt. Über ein Schleusensystem wird der Träger in die Apparatur eingebracht. Parallel zur Probe befindet sich in einem Abstand von ca. fünf Millimetern ein geerdetes Gitter. Der Probenträger mit der Probe wird auf eine Spannung von +8 kV gebracht, sodann werden die durch den Beschuss mit Spaltfragmenten gebildeten Kationen in Richtung des geerdeten Gitters beschleunigt. Nach dem Passieren des Gitters fliegen die Ionen über eine feldfreie Strecke (ca. 48 cm) zu einem im oberen Teil der Apparatur angebrachten „Multi Channel Plate“-Paar (Stoppdetektor). Durch dessen Impuls wird das Stoppsignal ausgelöst. Da die  $^{252}\text{Cf}$ -Quelle bei jeder spontanen Spaltung zwei antiparallel ausgerichtete Fragmente emittiert, kann der Nullpunkt der Zeitmessung durch ein unterhalb der Quelle angebrachtes „Multi Channel Plate“-Paar (Startdetektor) bestimmt werden. Ein elektrischer Impuls aus dem Startdetektor kann immer einem Ereignis, das eine Desorption in der Probensubstanz ausgelöst hat, zugeordnet werden. Die Signale der beiden „Multi Channel Plate“-Paare, Start- und Stoppdetektor, werden verstärkt und über jeweils einen Diskriminator, einem „time to digital converter“, zugeführt. Der Converter misst die Zeitspanne zwischen Start- und Stoppsignalen mit einer Genauigkeit von bis zu einer Nanosekunde und gibt die digitalisierten Daten an einen PC zur Auswertung weiter /Jun83a/.

Über die Flugzeit  $t$  (Stopp – Start) lässt sich das Verhältnis zwischen Masse  $m$  und Ladung  $q$  der desorbierten Ionen als

$$\frac{m}{q} \sim t^2 \quad (3-1)$$

(Voraussetzung: Kalibrierung mit bekannter Substanz, z.B. Natriumionen)

bestimmen, da Ionen innerhalb des elektrischen Feldes entsprechend ihrer Energie

$$E = U \cdot q \quad (3-2)$$

( $U$  = angelegte Spannung,  $q$  = Ladung der Ionen)

---

beschleunigt werden und die potentielle Energie nach Beschleunigung

$$E = \frac{mv^2}{2} \quad (3-3)$$

beträgt.

### 3.3 Interner Standard

Da nicht nur ein qualitativer Nachweis einer Substanz durchgeführt werden soll, bei dem die Anzahl der Ereignisse und die Masse bestimmt werden, sondern auch ein quantitativer, muss vor jeder Probenpräparation eine bekannte Menge eines internen Standards hinzugefügt werden, hier Teniposid. Da nun die Menge des Standards genau bekannt ist, kann aus dem Verhältnis der Peakhöhen bzw. der Peakflächen von Probensubstanz und internem Standard auf die Menge der zu untersuchenden Substanz geschlossen werden. Die Erstpublikationen /Hol96/Bar03/ zeigen dazu die ermittelten Kalibrierkurven.

Wie aus der Einleitung ersichtlich wird, ist hierfür das Teniposid sehr gut geeignet, da es ähnliche chemische Eigenschaften wie das Etoposid besitzt, aber eine höhere Masse aufweist. Durch seinen Substituenten am Zuckerring ist es um 68 u schwerer und man findet bzgl. seiner Eigenschaften bei der Probenaufbereitung ähnliche Voraussetzungen vor /Jun83a/.

### 3.4 Probenaufbereitung

Die Probenpräparation ist für den Erfolg der Messung mittels des PDMS-Verfahrens ausschlaggebend, aber auch die Reinheit des Analyten sowie eine gute Ionisationsausbeute sind entscheidend. Das Verhältnis vom internen Standard zum Analyt kann bereits durch geringste Inhomogenitäten oder Verunreinigungen beim Aufbringen der Probe auf die Folie gestört werden /Jun83a/.



---

Um die Probe mit internem Standard zu präparieren, gibt es mehrere Möglichkeiten:

- Direktes Eintrocknen des Analyten in einem leicht flüchtigen Lösungsmittel (schnell und einfach) /Jun83a/
- Elektrospray-Methode /McN79/
- Vakuumspray-Verfahren /Jun83b/
- Spin-Coating-Technik /Säv83/Säv87a/
- Präparation von Langmuir-Blodgett-Filmen /Säv87b/

Da es beim schnellsten und einfachsten Verfahren durch direktes Eintrocknen des Analyten zu einigen Problemen, wie Inhomogenitäten beim Entstehen der Schichten oder unterschiedliches Kristallisationsverhalten von Analyten und internem Standard kommen kann, wird das Verfahren für die Präparation leicht abgewandelt. Der störende Einfluss von Verunreinigungen konnte durch das Einbringen der zu untersuchenden Substanz in eine Matrix aus Sucrose-Octaacetat und Urotropin gemindert werden. Eine gute Durchmischung der beiden Analyten und somit eine gute Homogenität der Probe konnte erreicht werden, wenn das Verhältnis von Gesamtmenge der Matrixsubstanz von 250 µg zu Absolutmenge von Etoposid und Teniposid von maximal 50 µg pro Substanz lag /Bar03/.

## 4 Experimenteller Teil

### 4.1 Probengewinnung und Zugabe des internen Standards

Den Patienten wurden 2, 15, 30, 60, 120, 240 und 480 min nach dem Ende der Infusion mit Etoposid-Phosphat jeweils ca. 9 mL Blut abgenommen. Im Gegensatz zur Blutentnahme nach Etoposid-Gabe muss hier EDTA als Antikoagulant und nicht Natriumcitrat zugegeben werden. Zugleich wird damit eine weitere Dephosphorylierung von Etoposid-Phosphat durch die alkalische Phosphatase im Röhrchen unterbunden. Auf diese Art und Weise lassen sich Etoposid und -Phosphat unabhängig voneinander in der Probe bestimmen. EDTA wird als Inhibitor für die Phosphatase eingesetzt und komplexiert die als Aktivatoren wirkenden zweiwertigen Ionen  $Mg^{2+}$  und  $Zn^{2+}$  /Ber83/Bre83/. Auch Calcium-Ionen werden komplexiert, was eine Gerinnung des Blutes nach der Entnahme verhindert. Jeder Probe wurde 14,4 mg Kalium-EDTA beigemischt.

Die Proben wurden in Eiswasser gekühlt, für 10 min mit 5.000 U/min zentrifugiert. Anschließend wurden sie bei  $-80^{\circ}C$  tiefgefroren und bis zur Messung der Proben aufbewahrt. Dazu wurden die Proben wieder bis auf Raumtemperatur gebracht und 1 mL des Blutes im Reagenzglas mit 20  $\mu g$  Teniposid versetzt. 50 mg des internen Standards wurden im Messkolben mit 50 mL Methanol p.a. versetzt und 20  $\mu L$  davon jeder Blutprobe zugegeben /Bar03/.

### 4.2 Extraktion der Plasmaproben

Durch die Extraktion des Plasmas wird eine Vortrennung und Anreicherung des internen Standards sowie des Wirkstoffs Etoposid erreicht. Da beide Substanzen lipophil sind, können sie mit Chloroform extrahiert werden, in dem beide Stoffe löslich sind. Etoposid kann mit einer Ausbeute von  $97 \pm 1\%$  abgetrennt werden /Hol81/. Das homologe Teniposid wird, sowie das Etoposid, ebenfalls fast vollständig abgetrennt. Etoposid-Phosphat und die Hydroxysäure, der Hauptmetabolit des Etoposids, bleiben in der wässrigen Phase zurück.

Die Proben wurden mit jeweils 50  $\mu L$  10%iger Essigsäure p.a. auf einen pH-Wert von ca. 4,5 gebracht, sodass die Proteine ausfallen. Danach wurde Chloroform

hinzugefügt und geschüttelt, bis sich eine homogene Emulsion bildete. Wie schon vorher angesprochen, erfolgt nach diesem Schritt die Zentrifugation mit 5.000 U/min für 10 min, mit dem anschließenden Einfrieren bei -80°C. Die Probe wurde nochmals aufgetaut und wieder zentrifugiert, so kam es zu einer optimalen Trennung zwischen der wässrigen und der organischen Phase. Die organische Phase wurde dann abgetrennt und im Vakuumkonzentrator bei Raumtemperatur getrocknet /Bar03/. Ein evtl. im Probenröhrchen zurückbleibender Rest an Substanz hat keinen Einfluss auf die quantitative Bestimmung, da ein interner Standard verwendet wurde.

### 4.3 Aufreinigung mittels Dünnschichtchromatographie

Da die verwendete Messmethode sehr spezifisch ist, könnte von einer weiteren Aufreinigung der Proben abgesehen werden, wenn die anderen Stoffe in ihren Massen stark differieren. Da aber durch die Abtrennung mit Hilfe von Chloroform viele lipophile Substanzen aus der Plasmaprobe gelöst werden, z.B. Fette oder Medikamente, muss eine weitere Aufreinigung mit dem DC-Verfahren stattfinden. Ohne diesen Arbeitsschritt konnten keine ausreichend genauen Ergebnisse erreicht bzw. gemessen werden. Hierzu wurden beschichtete Alufolien der Fa. Merck (RP-18 F254 s) verwendet, die bei Beleuchtung mit UV-Licht bei 254 nm fluoreszieren. Das Fließmittel besteht aus Methanol, Acetonitril und bidest. Wasser im Verhältnis 8:2:1.

Die gemäß Kapitel 4.2 extrahierten Proben wurden in 50 µL Chloroform gelöst und als Bande 2 cm vom unteren Rand auf die DC-Platte (beschichtete Alufolie) aufgebracht. Auf jede Platte wurden jeweils 5 Proben und zur Kontrolle des Verfahrens bzw. der Trennung immer eine 1:1-Mischung aus Etoposid und Teniposid aufgetragen. So konnten die einzelnen Banden am Ende von jedem Lauf eindeutig zugeordnet werden. Nachdem die Proben eingetrocknet waren, wurde die Platte in ein Methanolbad getaucht, um die Startlinie des DCs besser zu lokalisieren. Auch sollte ein Tailing der Proben verhindert werden, dazu wurden von den 2 und 15 min Proben nur die Hälfte aufgegeben. Die DC-Platten wurden eine Stunde lang in einer mit dem Fließmittel gesättigten Kammer entwickelt. Die beiden Substanzen konnten im UV-Licht aufgrund der Fluoreszenzlöschung lokalisiert werden. Andere Banden, die detektiert wurden, konnten nicht zugeordnet werden, vermutlich handelt es sich hierbei um Substanzen, die durch die Gabe von anderen Medikamenten vor der

Infusion verursacht wurden. Bei der Auswertung der Banden konnten nachfolgende  $R_f$ -Werte bestimmt werden, welche in der Tabelle 4-1 dargestellt sind:

**Tabelle 4-1:  $R_f$ -Werte für Etoposid und Teniposid**

Substanz	$R_f$ -Wert
Etoposid	0,85
Teniposid	0,89

Die Banden auf den beschichteten Alufolien wurden ausgeschnitten und die Substanzen mit 2 mL Methanol p.a. in einer Petrischale eluiert. Diese Schalen wurden in einem Laborschüttelautomaten für 5 min geschüttelt. Bei einer erneuten Überprüfung konnte keine Fluoreszenzlöschung mehr festgestellt werden. Am Vakuumkonzentrator wurde das Eluat eingetrocknet /Bar03/.

#### **4.4 Matrixpräparation**

Die eingetrocknete Probe wurde in 50  $\mu$ L einer isovolämischen Lösung aus Diethylether p.a. und Chloroform p.a. gelöst und in kleinsten Tropfen auf die Targetfolie aufgetropft. Ein temperierter Luftstrom aus einem Gebläse beschleunigte den Trockenvorgang. Danach wurden 100  $\mu$ g Sucrose-Octaacetat und 50  $\mu$ g Urotropin in 30 mL isovolämischer Lösung aus Diethylether und Chloroform auf die Folie getropft und eingedampft. Abschließend wurde ebenso mit 100  $\mu$ g Urotropin in 30  $\mu$ L Chloroform verfahren.

Die Probenlösung musste, im Gegensatz zu dem Gemisch aus Sucrose-Octaacetat und Urotropin und der Urotropin-Lösung, langsam und in kleinen Tropfen aufgebracht werden, da sonst die Probe nur an den Rändern der Targetfolie auskristallisiert wäre. Allerdings wird die Substanz dort aufgrund des Aufbaus der Messapparatur nicht von Spaltfragmenten erreicht. Bei den anderen Lösungen war diese Vorsichtsmaßnahme nicht notwendig, da die Matrixsubstanzen schneller auskristallisierten und eine gute Durchmischung von Matrix und Analyten unentbehrlich ist /Bar03/.

## 4.5 Quantitative PDMS

Wie schon in Kapitel 3.2 beschrieben, wurde eine Beschleunigungsspannung von +8 kV gewählt; diese Angabe bezieht sich auf die Spannung zwischen dem Probenträger und dem geerdeten Gitter. Am Startdetektor liegt eine Spannung von 2,7 kV und am Stoppdetektor eine von 3,3 kV. So konnten etwa 200 Startereignisse und je nach Probe 1200-2000 Stoppereignisse pro Sekunde detektiert werden.

Mit Hilfe eines Computers und des Programms „Winmate“ von Herrn Diplom Physiker H.-W. Fritsch werden die Spektren aufgenommen und anschließend ausgewertet. Damit können Flugzeitspektren aufgenommen und über eine Kalibrierung in Massenspektren (Masse pro Ladung [m/z]) transformiert werden. Eine weitere Möglichkeit ist die Bestimmung von Flächenintegralen. Dazu werden innerhalb von gewählten Grenzen die Inhalte der Kanäle addiert und der Untergrund subtrahiert.

Das Ende einer Messung wurde immer dann erreicht, wenn unter der Fläche eines Teniposid- und Etoposidpeaks etwa 10.000 Ereignisse gemessen wurden. Der Wurzelfehler lässt sich dann wie folgt berechnen:

$$\frac{\sqrt{n}}{n} = \frac{100}{10.000} = 1\% \quad (4-1)$$

D.h. bei 10.000 Ereignissen beträgt die relative statistische Unsicherheit somit 1%. Die Messzeit ist somit abhängig von der Etoposidmenge und variiert zwischen 30 min und mehreren Stunden.

Um die Ergebnisse quantifizieren zu können, wurde vor der Bestimmung der Etoposid-Plasmakonzentration der Patienten eine Kalibrierkurve aufgenommen. Dazu wurde Testplasma mit definierten Mengen an Etoposid (1, 2, 5, 20, 50 und 100 µg) versetzt und anschließend wie die Proben der Patienten verarbeitet und dreimal bestimmt /Bar03/.

## 5 Ergebnisse und Diskussion

In diesem Kapitel werden ausschließlich Datensätze präsentiert mit einer Signifikanz  $< 0,001$ ; zuerst die Daten von A. Barth zum Etoposid-Phosphat, dann die Daten von J. Holz zum Etoposid. Nur die Datensätze mit den höchsten Korrelationen und niedrigsten Signifikanzen (s.o.) wurden zur besseren Übersicht für die Entwicklung des LSMs herangezogen. Aufgrund der höheren Vorhersagegenauigkeit werden diese Modelle den restlichen vorgezogen. Den vollständigen Datensatz findet man im Anhang (Kapitel 7).

### 5.1 Ausgewählte Daten für Etoposid-Phosphat

Die Berechnungen und Ergebnisse für die Entwicklung des LSMs sind im Anhang detailliert aufgeführt. Aus den nachfolgenden Tabellen 5-1 bis 5-6 lassen sich die Parameter der linearen Regressionsanalyse für ein, zwei und drei Prädiktoren der Trainingsgruppe ablesen. Nur in einigen Fällen sind minimale Differenz zwischen den Berechnungen von /Bar03/ und den neuen Berechnungen zu erkennen. Die Vermutung liegt aber nahe, dass es sich hierbei um statistische Abweichungen bei der Bestimmung der Parameter und Koeffizienten handelt. Auch ist es möglich, dass mit einer unterschiedlichen Zahl an genutzten Dezimalstellen gerechnet wurde und damit eine Abweichung zustande kam. Letztlich, weil in der vorliegenden Arbeit erst am Schluss eine Rundung der Ergebnisse vorgenommen wurde. Die nachfolgenden Tabellen zeigen ausgewählte Ergebnisse der Berechnungen für die Trainingsgruppen der Arbeit /Bar03/ im Vergleich mit den neu berechneten Werten (in *kursiver* Schrift). Es sollen nur die wichtigsten Ergebnisse mit den höchsten Korrelationskoeffizienten und den Signifikanzen  $< 0,001$  dargestellt werden, welche für die Bestimmung der entsprechenden Schätzgleichungen herangezogen wurden. So wird sichergestellt, dass die Schätzgleichungen die größte Übereinstimmung mit der aus 8 Messpunkten ermittelten AUC haben.

**Tabelle 5-1: Ausgesuchte Ergebnisse der linearen Regressionsanalyse für die AUC mit einem Prädiktor C(t) in der Trainingsgruppe /Bar03/**

Prädiktor C(t <sub>1</sub> )	Regressions- parameter		Korrelationskoeffizient		Signifikanz
	t <sub>1</sub> [min]	a	b	R	
240	822	-682	0,959	0,920	< 0,001
	782	-401	0,903	0,816	< 0,001
480	1363	1245	0,942	0,887	< 0,001
	1308	1177	0,979	0,959	< 0,001

**Tabelle 5-2: Ausgesuchte Ergebnisse der linearen Regressionsanalyse für die AUC mit zwei Prädiktoren C(t<sub>i</sub>) in der Trainingsgruppe /Bar03/**

Prädiktor C(t <sub>1</sub> )	Prädiktor C(t <sub>2</sub> )	Regressionsparameter			Korrelations- koeffizient		Signifikanz
		t <sub>1</sub> [min]	t <sub>2</sub> [min]	a <sub>1</sub>	a <sub>2</sub>	b	
15	480	132	884	-514	0,994	0,988	< 0,001
		64	1133	269	0,991	0,981	< 0,001
30	480	146	845	-91	0,987	0,974	< 0,001
		71	1115	475	0,989	0,979	< 0,001
30	240	-70	986	-557	0,962	0,925	< 0,001
		-158	1150	-122	0,916	0,839	< 0,001
60	480	163	883	73	0,984	0,968	< 0,001
		81	1128	536	0,989	0,978	< 0,001
120	480	228	845	63	0,987	0,974	< 0,001
		100	1132	606	0,987	0,975	< 0,001
240	480	491	595	-135	0,987	0,973	< 0,001
		206	1036	549	0,987	0,973	< 0,001

**Tabelle 5-3: Ausgesuchte Ergebnisse der linearen Regressionsanalyse für die AUC mit drei Prädiktoren C(t<sub>i</sub>) in der Trainingsgruppe /Bar03/**

Prädiktor C(t <sub>1</sub> )	Prädiktor C(t <sub>2</sub> )	Prädiktor C(t <sub>3</sub> )	Regressionsparameter				Korrelations- koeffizient		Signifikanz p	
			a <sub>1</sub>	a <sub>2</sub>	a <sub>3</sub>	b	R	R <sup>2</sup>		
t <sub>1</sub> [min]	t <sub>2</sub> [min]	t <sub>3</sub> [min]								
15	30	240	73	-147	990	-814	0,964	0,930	< 0,001	
			-2	-155	1150	-114	0,916	0,839	< 0,001	
		480	118	19	872	-496	0,994	0,988	< 0,001	
			57	9	1128	277	0,991	0,982	< 0,001	
		60	480	141	-13	889	-534	0,994	0,988	< 0,001
			60	6	1131	279	0,991	0,982	< 0,001	
		120	480	116	34	870	-471	0,994	0,988	< 0,001
			84	-40	1150	218	0,991	0,982	< 0,001	
		240	480	102	144	776	-520	0,995	0,990	< 0,001
			74	-45	1167	271	0,991	0,982	< 0,001	
	30	60	480	153	-8	845	-94	0,987	0,974	< 0,001
				44	32	1117	488	0,989	0,979	< 0,001
120		480	71	121	839	-32	0,988	0,976	< 0,001	
		133	-101	1120	426	0,990	0,980	< 0,001		
60	240	480	81	242	704	-178	0,989	0,978	< 0,001	
			91	-74	1158	501	0,989	0,979	< 0,001	
120	240	480	73	310	673	-159	0,989	0,978	< 0,001	
			77	16	1118	524	0,989	0,978	< 0,001	
120	240	480	127	240	704	-96	0,989	0,978	< 0,001	
			80	47	1104	574	0,988	0,975	< 0,001	



Aus den o. g. Tabellen lassen sich für die Entwicklung des Limited Sampling Modells nachfolgende Gleichungen anfertigen, die zur Validierung an der Testgruppe notwendig sind. Die AUC-Werte sind alle in der Einheit [min·µg/mL] und die Konzentrationen in [µg/mL] angegeben.

Gleichung 5-1 zeigt die Schätzgleichungen mit der höchsten Korrelation bei /Bar03/ im Vergleich zu der vorliegenden Arbeit für das Ein-Prädiktor-Modell:

$$AUC = 822 \cdot C(240 \text{ min}) - 682 = 5072 \text{ } \mu\text{g/mL} \quad (5-1)$$

$$AUC = 1308 \cdot C(480 \text{ min}) + 1177 = 5101 \text{ } \mu\text{g/mL} \quad /Bar03/$$

Gleichung 5-2 zeigt die Schätzgleichungen mit den höchsten Korrelationen von /Bar03/ und der vorliegenden Arbeit für das Zwei-Prädiktoren-Modell:

$$AUC = 132 \cdot C(15 \text{ min}) + 884 \cdot C(480 \text{ min}) - 514 = 5082 \text{ } \mu\text{g/mL} \quad (5-2)$$

$$AUC = 64 \cdot C(15 \text{ min}) + 1133 \cdot C(480 \text{ min}) + 269 = 5095 \text{ } \mu\text{g/mL} \quad /Bar03/$$

Gleichung 5-3 zeigt die Schätzgleichungen mit den höchsten Korrelationen von /Bar03/ und der vorliegenden Arbeit für das Drei-Prädiktoren-Modell:

$$AUC = 102 \cdot C(15 \text{ min}) + 144 \cdot C(240 \text{ min}) + 776 \cdot C(480 \text{ min}) - 520 = 5091 \text{ } \mu\text{g/mL} \quad (5-3)$$

$$AUC = 74 \cdot C(15 \text{ min}) - 45 \cdot C(240 \text{ min}) + 1167 \cdot C(480 \text{ min}) + 271 = 5107 \text{ } \mu\text{g/mL} \quad /Bar03/$$

Wie die Werte der Tabellen zeigen, gibt es bei dem Ein-Prädiktor-Modell eine Abweichung. In der vorliegenden Arbeit ist der höchste Korrelationskoeffizient bei C(240 min) zu finden und nicht wie in der Dissertation /Bar03/ bei C(480 min). Die Abweichung beim Ein-Prädiktor-Modell kommt zustande, da in der vorliegenden Arbeit der z-Wert innerhalb der gesetzten Grenzen, bei /Bar03/ außerhalb der Grenzen, lag und somit nicht für die Berechnung der Schätzgleichung herangezogen werden konnte. Das Zwei-Prädiktoren-Modell zeigt hier keine Abweichung. Im Gegensatz zum Drei-Prädiktoren-Modell von /Bar03/ findet man in dieser Arbeit aber eine Verbesserung der Schätzgüte  $R^2$  von 0,982 /Bar03/ auf 0,990. Andererseits ist durch die Hinzunahme eines dritten Prädiktors, ein Mehraufwand zu betreiben, der

nicht gerechtfertigt ist, d.h. dem Patient wird einmal mehr Blut entnommen und der Arzt muss auf ein weiteres Messergebnis warten. Zur Validierung des Modells werden aber alle Parameter und Koeffizienten herangezogen und an den Testdatensätzen überprüft. Dazu werden die bivariaten Korrelationen zwischen den ermittelten und den tatsächlichen AUC-Werten berechnet. Die folgenden Tabellen 5-4 bis 5-6 zeigen ausgewählte Berechnungen für die höchsten Korrelationskoeffizienten und Signifikanzen  $< 0,001$  der Ein-, Zwei- und Drei-Prädiktor(en)-Modelle.

**Tabelle 5-4: Ausgesuchtes Ergebnis der Korrelationsanalyse zwischen dem geschätzten und dem empirischen Wert für die AUC in der Testgruppe bei einem Prädiktor C(t) /Bar03/**

Prädiktor C(t <sub>1</sub> )	Korrelation zwischen geschätzten und empirischen AUC-Werten der Testgruppe		Signifikanz
	R	R <sup>2</sup>	
t <sub>1</sub> [min]			p
240	0,983	0,966	< 0,001
	0,983	0,966	< 0,001

Tabelle 5-4 zeigt, dass sich die Schätzgüte auf einem hohen Signifikanzniveau befindet und durch die Berechnungen zur Validierung des LSMs an den Testgruppen eine Übereinstimmung gefunden werden konnte. Bei beiden Berechnungen kann gezeigt werden, dass die höchste Korrelation bei der Plasmakonzentration  $t = 240$  min liegt. Aufgrund der Korrelationskoeffizienten allein lässt sich allerdings keine Aussage über die Schätzgüte des LSMs treffen. In diesem Zusammenhang muss auch die Nullhypothese mit dem Signifikanzniveau von  $p = 0,1$  bewiesen werden. Die Ungerichtetheit dieser Hypothese setzt als kritischen Wert  $z$  einen Bereich von  $z = -1,64$  bis  $z = 1,64$  voraus. Sollte die Berechnung zeigen, dass die  $z$ -Werte außerhalb dieses Korridors liegen, so ist  $H_0$  zu verwerfen. D. h. die Schätzgleichung wäre unzureichend. Die  $z$ -Werte sind in den Tabellen 7-10 und 7-22 im Anhang zu finden. Es wird erkennbar, dass alle  $z$ -Werte innerhalb der Grenzen liegen.

**Tabelle 5-5: Ausgesuchte Ergebnisse der Korrelationsanalyse zwischen geschätzten und empirischen AUC-Werten in der Testgruppe bei zwei Prädiktoren C(t<sub>1</sub>) /Bar03/**

Prädiktor C(t <sub>1</sub> )	Prädiktor C(t <sub>2</sub> )	Korrelation zwischen geschätzten und empirischen AUC-Werten der Testgruppe		Signifikanz
		R	R <sup>2</sup>	
t <sub>1</sub> [min]	t <sub>2</sub> [min]			p
15	480	0,996	0,992	< 0,001
		0,992	0,984	< 0,001
30	480	0,996	0,992	< 0,001
		0,989	0,978	< 0,001
240	480	0,998	0,996	< 0,001
		0,989	0,978	< 0,001

**Tabelle 5-6: Ausgewählte Ergebnisse der Korrelationsanalyse zwischen geschätzten und empirischen AUC-Werten in der Testgruppe bei drei Prädiktoren C(t<sub>1</sub>) /Bar03/**

Prädiktor C(t <sub>1</sub> )	Prädiktor C(t <sub>2</sub> )	Prädiktor C(t <sub>3</sub> )	Korrelation zwischen errechneten und empirischen AUC-Werten der Testgruppe		Signifikanz
			R	R <sup>2</sup>	
t <sub>1</sub> [min]	t <sub>2</sub> [min]	t <sub>3</sub> [min]			p
15	30	480	0,996	0,992	< 0,001
			0,992	0,984	< 0,001
	60	480	0,996	0,992	< 0,001
			0,992	0,984	< 0,001
	120	480	0,997	0,994	< 0,001
			0,992	0,984	< 0,001
	240	480	0,997	0,994	< 0,001
			0,992	0,984	< 0,001
30	60	480	0,996	0,992	< 0,001
	240	480	0,998	0,996	< 0,001
60	240	480	0,998	0,996	< 0,001
120	240	480	0,998	0,996	< 0,001

Die Berechnungen des Ein-Prädiktor-Modells veranschaulichen, dass das Trainingsmodell mit dem Testmodell sehr gut übereinstimmt, d.h. in beiden Modellen konnte festgestellt werden, dass aus der Berechnung mit der Plasmakonzentration bei C(240 min) der höchste Korrelationskoeffizient resultiert.

Ebenfalls wird erkennbar, dass bei Erhöhung der Prädiktorenanzahl, der Korrelationskoeffizient größer wird, aber nicht über 0,996 steigt. D.h. das Modell mit zwei Prädiktoren kann dem mit dreien vorgezogen werden, da es für beide in die Therapie involvierten Parteien, Patient und Arzt, weniger belastend ist und einen geringeren zeitlichen Aufwand bedeutet. Im Vergleich zur Dissertation von /Bar03/ ist die Korrelation im vorliegenden Fall beim Zwei-Prädiktoren-Modell bei  $t = 240, 480$  min mit 0,996 höher als beim Modell /Bar03/ bei  $t = 15, 480$  min mit 0,984, auch liegen die berechneten z-Werte innerhalb des festgelegten Bereichs. Hier geht bei der Berechnung der Schätzgleichung die Verteilungskonstante mit ein, bei den neuerlichen Ergebnissen findet diese keine Berücksichtigung, sondern nur die Eliminationskonstante bei geringeren Plasmakonzentrationen bzw. nach längerer Verweildauer im Blutkreislauf.

Das Drei-Prädiktoren-Modell zeigt mehrere Unterschiede im Bezug auf /Bar03/, welche im Folgenden näher erläutert werden. Im Gegensatz zur Arbeit von /Bar03/ zeigt sich die Abweichung, dass der Koeffizient R dort mit 0,984 bei  $t = 15, 30, 480$  min,  $t = 15, 60, 480$  min,  $t = 15, 120, 480$  min und  $t = 15, 240, 480$  min am höchsten ist. In der vorliegenden Arbeit verschieben sich allerdings die Werte mit den höchsten Korrelationen  $R = 0,996$  zu den Plasmakonzentrationen bei  $t = 30, 60, 480$  min,  $t = 30, 240, 480$  min bzw.  $t = 60, 240, 480$  min. D.h. der Verteilungskonstanten kommt eine immer geringere Bedeutung zu. Die Berechnung bei  $t = 120, 240, 480$  min findet in diesem Zusammenhang keine Berücksichtigung, da hier der z-Wert mit 2,09 außerhalb des festgelegten Intervalls liegt.

Abschließend lässt sich feststellen, dass die meisten Schätzgleichungen auf einem sehr hohen Signifikanzniveau liegen, sofern die Korrelationskoeffizienten höher als  $R \geq 0,750$  sind. Auch liegen nach den neueren Berechnungen die z-Werte innerhalb des gesetzten Bereichs von  $-1,64 < z < 1,64$  und es konnten mehrere Parameter mit hohen Korrelationen zur Darstellung der Schätzgleichungen herangezogen werden.

## 5.2 Ausgewählte Daten für Etoposid

Die in Kapitel 5.1 auf die Werte der Dissertation /Bar03/ angewendeten Berechnungen werden ebenfalls mit den Ergebnissen der Arbeit /Hol96/ angewendet und umgesetzt. Die nachfolgenden drei Tabellen stellen ausgewählte Ergebnisse anschaulich dar. Auch hier werden lediglich die Resultate mit den höchsten Korrelationskoeffizienten und den Signifikanzen  $< 0,001$  gezeigt.

**Tabelle 5-7: Ausgewählte errechnete lineare Regressionsanalyse der AUC mit einem Prädiktor C(t) in der Trainingsgruppe /Hol96/**

Prädiktor C(t <sub>1</sub> )	Regressionsparameter		Korrelationskoeffizient		Signifikanz
	a	b	R	R <sup>2</sup>	
t <sub>1</sub> [min]					p
480	965	1166	0,898	0,806	< 0,001

**Tabelle 5-8: Ausgesuchte errechnete lineare Regressionsanalysen der AUC mit zwei Prädiktoren C(t<sub>1</sub>) in der Trainingsgruppe /Hol96/**

Prädiktor C(t <sub>1</sub> )	Prädiktor C(t <sub>2</sub> )	Regressionsparameter			Korrelationskoeffizient		Signifikanz
		a <sub>1</sub>	a <sub>2</sub>	b	R	R <sup>2</sup>	
t <sub>1</sub> [min]	t <sub>2</sub> [min]						p
0	240	98	469	-1284	0,920	0,847	< 0,001
15	240	104	439	-528	0,946	0,894	< 0,001
15	480	87	726	321	0,939	0,882	< 0,001
240	480	335	600	224	0,965	0,931	< 0,001

**Tabelle 5-9: Ausgewählte errechnete lineare Regressionsanalysen der AUC mit drei Prädiktoren C(t<sub>i</sub>) in der Trainingsgruppe /Hol96/**

Prädiktor C(t <sub>1</sub> )	Prädiktor C(t <sub>2</sub> )	Prädiktor C(t <sub>3</sub> )	Regressionsparameter				Korrelations- koeffizient		Signifikanz p
			a <sub>1</sub>	a <sub>2</sub>	a <sub>3</sub>	b	R	R <sup>2</sup>	
t <sub>1</sub> [min]	t <sub>2</sub> [min]	t <sub>3</sub> [min]							
0	15	480	-84	125	859	1346	0,951	0,903	< 0,001
	240	480	17	332	555	-49	0,965	0,932	< 0,001
15	30	480	72	29	706	234	0,941	0,886	< 0,001
	60	240	123	-106	516	-59	0,955	0,913	< 0,001
	120	240	130	-116	508	-357	0,956	0,914	< 0,001
	240	480	67	293	461	-308	0,987	0,974	< 0,001
30	240	480	44	298	545	-32	0,971	0,943	< 0,001
60	240	480	-30	360	610	398	0,966	0,932	< 0,001
120	240	480	47	291	600	69	0,967	0,935	< 0,001
240	480	960	324	574	254	118	0,967	0,935	< 0,001

Aus den o. g. Tabellen lassen sich für das LSM nachfolgende Gleichungen entwickeln, die zur Validierung an der Testgruppe notwendig sind.

Gleichung 5-4 zeigt die Schätzgleichungen mit der höchsten Korrelation bei /Hol96/ im Vergleich zu der vorliegenden Arbeit für das Ein-Prädiktor-Modell:

$$AUC = 822 \cdot C(240 \text{ min}) - 682 = 5072 \text{ } \mu\text{g/mL} \quad (5-4)$$

$$AUC = 965 \cdot C(480 \text{ min}) + 1166 = 3868 \text{ } \mu\text{g/mL} \quad /Hol96/$$

Gleichung 5-5 zeigt die Schätzgleichungen mit den höchsten Korrelationen von /Hol96/ und der vorliegenden Arbeit für das Zwei-Prädiktoren-Modell:

$$AUC = 491 \cdot C(240 \text{ min}) + 595 \cdot C(480 \text{ min}) - 135 = 5087 \mu\text{g/mL} \quad (5-5)$$

$$AUC = 335 \cdot C(240 \text{ min}) + 600 \cdot C(480 \text{ min}) + 224 = 3847 \mu\text{g/mL} \quad /Hol96/$$

Gleichung 5-6 zeigt die Schätzgleichungen mit den höchsten Korrelationen bei /Hol96/ im Vergleich zu der vorliegenden Arbeit für das Drei-Prädiktoren-Modell:

$$AUC = 102 \cdot C(15 \text{ min}) + 144 \cdot C(240 \text{ min}) + 776 \cdot C(480 \text{ min}) - 520 = 5091 \mu\text{g/mL} \quad (5-6)$$

$$AUC = 76 \cdot C(15 \text{ min}) + 293 \cdot C(240 \text{ min}) + 461 \cdot C(480 \text{ min}) - 308 = 3989 \mu\text{g/mL} \quad /Hol96/$$

Die Schätzgleichungen, die aus dem Trainingsdatensatz abgeleitet wurden, werden auf den Testdatensatz angewendet. Auf die z-Werte wird in diesem Zusammenhang nicht eingegangen, da sie bei der folgenden Auswahl schon berücksichtigt wurden. Die Tabellen 5-10 bis 5-12 zeigen nur ausgewählte Ergebnisse mit den höchsten Korrelationen und den Signifikanzen  $< 0,001$ . Die kompletten Datensätze und Ergebnisse befinden sich in Kapitel 7.2 im Anhang:

**Tabelle 5-10: Bestes Ergebnis der Korrelationsanalyse zwischen den errechneten und den tatsächlichen Werten für die AUC in der Testgruppe bei einem Prädiktor C(t) /Hol96/**

Prädiktor C(t <sub>1</sub> )	Korrelation zwischen errechneten und empirischen AUC-Werten der Testgruppe		Signifikanz
	R	R <sup>2</sup>	
t <sub>1</sub> [min]			P
240	0,900	0,810	< 0,001

**Tabelle 5-11: Ausgewählte Ergebnisse der Korrelationsanalyse zwischen errechneten und tatsächlichen AUC-Werten in der Testgruppe bei zwei Prädiktoren C(t<sub>i</sub>) /HoI96/**

Prädiktor C(t <sub>1</sub> )	Prädiktor C(t <sub>2</sub> )	Korrelation zwischen errechneten und empirischen AUC-Werten der Testgruppe		Signifikanz
		R	R <sup>2</sup>	
t <sub>1</sub> [min]	t <sub>2</sub> [min]			p
15	240	0,924	0,854	< 0,001
30	240	0,928	0,861	< 0,001
240	480	0,956	0,914	< 0,001

**Tabelle 5-12: Ausgesuchte Ergebnisse der Korrelationsanalyse zwischen errechneten und tatsächlichen AUC-Werten in der Testgruppe bei drei Prädiktoren C(t<sub>i</sub>) /HoI96/**

Prädiktor C(t <sub>1</sub> )	Prädiktor C(t <sub>2</sub> )	Prädiktor C(t <sub>3</sub> )	Korrelation zwischen errechneten und empirischen AUC-Werten der Testgruppe		Signifikanz
			R	R <sup>2</sup>	
t <sub>1</sub> [min]	t <sub>2</sub> [min]	t <sub>3</sub> [min]			p
0	15	240	0,923	0,852	< 0,001
	240	480	0,950	0,903	< 0,001
15	30	240	0,923	0,852	< 0,001
	60	240	0,926	0,857	< 0,001
	240	480	0,962	0,925	< 0,001
	240	960	0,923	0,852	< 0,001
30	240	480	0,950	0,903	< 0,001
60	240	480	0,951	0,904	< 0,001
120	240	480	0,958	0,918	< 0,001
240	480	960	0,959	0,920	< 0,001

Die einzige Abweichung, die bei der Entwicklung des LSMs zwischen den neu berechneten Werten und den Werten aus der Arbeit /HoI96/ zu finden ist, wird beim Ein-Prädiktor-Modell deutlich. Bei /HoI96/ findet man die Schätzgleichung mit dem höchsten Korrelationskoeffizienten bei t = 480 min, in der vorliegenden Dissertation



bei  $t = 240$  min. Allerdings schlägt das Ergebnis bei der Validierung an der Testgruppe wieder um. Bei den beiden anderen Modellen stimmen die Ergebnisse des Trainings- und des Testdatensatzes überein, d.h. das beste Zwei-Prädiktoren-Modell ist bei  $t = 240, 480$  min und das Drei-Prädiktoren-Modell bei  $t = 15, 240, 480$  min.

### 5.3 Diskussion der Ergebnisse

Die Neuberechnungen der Daten von /Bar03/ und /Hol96/ zeigen, obwohl es sich um unterschiedliche Medikamente handelt, eine sehr hohe Übereinstimmung. Wenn auch nicht bei dem Ein-Prädiktor-Modell, so doch bei dem Zwei-Prädiktoren-Modell. Dieses ist für eine klinische Anwendung aufgrund der besseren Genauigkeit zu bevorzugen. Es gibt aber auch noch andere Gründe und Vorteile, vor allem gegenüber dem Drei-Prädiktoren-Modell, die für eine Anwendung des Limited Sampling Modells mit zwei Prädiktoren sprechen. Die Überlegenheit des Zwei-Prädiktoren-Modells wird deshalb im Nachfolgenden kurz erläutert:

- Tumorpatienten, die sich ohnehin mehrfach Untersuchungen unterziehen müssen, müssen nur zweimal, nicht dreimal zur Blutentnahme (Entlastung des Patienten).
- Die Durchführung von zwei Blutentnahmen ist für den Arzt weniger zeitaufwendig (Entlastung für den Arzt).
- Eine Reduktion von Untersuchungen spart Kosten ein (Entlastung des Gesundheitssystems).
- Die Zuverlässigkeit der Aussagekraft von zwei Untersuchungen ist vergleichbar mit dieser von drei Untersuchungen (vergleichbare Zuverlässigkeit).

Da das Zwei-Prädiktoren-Modell dem Drei-Prädiktoren-Modell aus mehreren Gründen überlegen ist, wird es abschließend in der Zusammenfassung in Kapitel 6 beurteilt.

## 6 Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit konnte ohne Einschränkungen erreicht werden, d.h. die Auswertungsmethode von /Bar03/ konnte rechnerisch nachvollzogen und auf die Daten von /Hol96/ angewendet werden. Die Abweichungen zwischen der Vorlage /Bar03/ und der vorliegenden Arbeit können als minimal bezeichnet werden. Zwei Vermutungen diesbezüglich liegen allerdings nahe. Einerseits kann es zu statistischen Unterschieden bei der Bestimmung der linearen Regression und der Korrelation bei Verwendung des Computerprogramms kommen. Andererseits können die Abweichungen auch die Verwendung von unterschiedlichen Anzahlen der genutzten Dezimalstellen herrühren. In dieser Arbeit wurde durchgehend mit dem ungerundeten Ergebnis einer Rechnung gearbeitet und erst im letzten Schritt der Rechnung auf zwei Stellen nach dem Komma gerundet. Dadurch zeigte sich zum einen, dass die Berechnungen der z-Werte zum Teil geringe Abweichungen aufwiesen, zum anderen die Regressionsparameter an sich sehr verschieden waren. Die Tendenz der Ergebnisse blieb allerdings gleich: egal ob nur ein oder mehrere Prädiktoren der Rechnung zu Grunde lagen, die Schätzgleichung beinhaltete immer eine „langlebige“ Komponente, die Eliminationskonstante. Die Gleichungen 5-1 bis 5-3 im Kapitel 5.1 und nachfolgend noch einmal gezeigt, stellen dies anschaulich dar. Es wird deutlich, dass entweder die Plasmakonzentrationen bei C(240 min) oder C(480 min) an allen Schätzgleichungen beteiligt sind:

$$AUC = 822 \cdot C(240 \text{ min}) - 682 = 5072 \mu\text{g/mL} \quad (5-1)$$

$$AUC = 1308 \cdot C(480 \text{ min}) + 1177 = 5101 \mu\text{g/mL} \quad /Bar03/$$

$$AUC = 132 \cdot C(15 \text{ min}) + 884 \cdot C(480 \text{ min}) - 514 = 5082 \mu\text{g/mL} \quad (5-2)$$

$$AUC = 64 \cdot C(15 \text{ min}) + 1133 \cdot C(480 \text{ min}) + 269 = 5095 \mu\text{g/mL} \quad /Bar03/$$

$$AUC = 102 \cdot C(15 \text{ min}) + 144 \cdot C(240 \text{ min}) + 776 \cdot C(480 \text{ min}) - 520 = 5091 \mu\text{g/mL} \quad (5-3)$$

$$AUC = 74 \cdot C(15 \text{ min}) - 45 \cdot C(240 \text{ min}) + 1167 \cdot C(480 \text{ min}) + 271 = 5107 \mu\text{g/mL} \quad /Bar03/$$

Gleichung 5-1 zeigt anschaulich die Unterschiede zwischen den einzelnen Berechnungen, die vorgegebenen werden den neu berechneten Gleichungen

gegenübergestellt. In der Dissertation /Bar03/ wird die Schätzgleichung mit der Plasmakonzentration bei 240 min verworfen, da die Nullhypothese nicht erfüllt ist. Bei der Neuberechnung ist dies nicht der Fall. Damit wird diese Schätzgleichung zur Verifizierung an der Testgruppe herangezogen. Aufgrund der hohen Korrelation, sowohl in der Trainings- (0,959) als auch in der Testgruppe (0,983), könnte diese Schätzgleichung in Zukunft für die Dosierung der Medikamente Verwendung finden.

Die Gleichungen 5-4 bis 5-6 des Kapitels 5.2 werden im Anschluss noch einmal gezeigt und stellen die neuen Schätzgleichungen der Dissertation /Hol96/ anschaulich dar. Es wird erkennbar, dass auch hier entweder die Plasmakonzentrationen bei C(240 min) oder C(480 min) an allen Schätzgleichungen beteiligt sind:

$$AUC = 822 \cdot C(240 \text{ min}) - 682 = 5072 \text{ } \mu\text{g/mL} \quad (5-4)$$

$$AUC = 965 \cdot C(480 \text{ min}) + 1166 = 3868 \text{ } \mu\text{g/mL} \quad /Hol96/$$

$$AUC = 491 \cdot C(240 \text{ min}) + 595 \cdot C(480 \text{ min}) - 135 = 5087 \text{ } \mu\text{g/mL} \quad (5-5)$$

$$AUC = 335 \cdot C(240 \text{ min}) + 600 \cdot C(480 \text{ min}) + 224 = 3847 \text{ } \mu\text{g/mL} \quad /Hol96/$$

$$AUC = 102 \cdot C(15 \text{ min}) + 144 \cdot C(240 \text{ min}) + 776 \cdot C(480 \text{ min}) - 520 = 5091 \text{ } \mu\text{g/mL} \quad (5-6)$$

$$AUC = 76 \cdot C(15 \text{ min}) + 293 \cdot C(240 \text{ min}) + 461 \cdot C(480 \text{ min}) - 308 = 3989 \text{ } \mu\text{g/mL} \quad /Hol96/$$

Bei einem Vergleich der beiden Zwei-Prädiktoren-Modelle von /Bar03/ und /Hol96/ wird der Unterschied bei der Entwicklung des Limited Sampling Modells erkennbar. Bei /Bar03/ geht  $t_1 = 15 \text{ min}$  und  $t_2 = 480 \text{ min}$  in die Schätzgleichung ein, bei /Hol96/  $t_1 = 240 \text{ min}$  und  $t_2 = 480 \text{ min}$ . Dies ändert sich allerdings bei der Validierung an der Testgruppe bei /Bar03/ auf  $t_1 = 240 \text{ min}$  und  $t_2 = 480 \text{ min}$ , da sich die Schätzgüte noch erhöht. Somit kann bewiesen werden, dass beide Modelle übereinstimmen.

Aufgrund dieser Tatsache müsste man sich für die Berechnung der Medikation in Zukunft für diese Schätzgleichung entscheiden, allerdings bliebe hierbei folgende Situation aus der Dissertation von /Hol96/ unberücksichtigt. Bei /Hol96/ lässt sich feststellen, dass die Schätzgleichung mit den höchsten Korrelationskoeffizienten in

---

Gleichung 5-5 zu finden sind, also bei  $t_1 = 240$  min und  $t_2 = 480$  min. D.h. die Gleichungen 5-2 oder 5-5 könnten die Formel von 1916 (s. Gleichung 1-1) ersetzen. Durch die Erhöhung der Prädiktorenzahl um einen auf drei, wie bei den Gleichungen 5-3 und 5-6, erhöht sich die Korrelation, allerdings steigt ebenso der Aufwand für Patient und Personal. Da hier die Schätzgüte in beiden Fällen höher ist als bei den Ein- bzw. Zwei-Prädiktor(en)-Modellen, die Signifikanzen  $< 0,001$  und die Zeiten ( $t_1 = 15$  min,  $t_2 = 240$  min,  $t_3 = 480$  min) gleich sind, sollte das Modell mit drei Prädiktoren bevorzugt werden.

Abschließend lässt sich feststellen, dass sich die Daten aus der Dissertation Barth nachvollziehen lassen und sich die Erkenntnisse aus dieser Arbeit auf die Promotionsarbeit von /Hol96/ und Etoposid anwenden lassen. D.h. zur Dosierung von Etoposid und –Phosphat kann die bisherige Formel zur Berechnung der Körperoberfläche durch das Ein-, Zwei- oder Drei-Prädiktoren-Modell ersetzt werden. Da aber die Nebenwirkungen von Etoposid in vielen Fällen sehr stark und die Infusionszeiten sehr lang sind, ist Etoposid-Phosphat aufgrund seiner Überlegenheit zu Etoposid die bessere Alternative.

## 7 Anhang

### 7.1 Datensatz für Etoposid-Phosphat

Alle Datensätze stammen aus der Originaldissertation /Bar03/. Die hier neu berechneten Werte sind *kursiv* gesetzt.

**Tabelle 7-1: Etoposid-Plasmakonzentrationen in [ $\mu\text{g}/\text{mL}$ ] der Patienten aus der Dissertation /Bar03/**

Pat.	Zeit [min]						
	2	15	30	60	120	240	480
1	32,2	28,3	22,2	19,4	13,9	7,6	2,3
2	33,4	24,0	19,2	15,4	13,4	7,3	3,0
3	11,1	27,0	23,5	17,0	14,9	10,7	4,9
4	15,0	25,5	20,7	13,4	11,7	7,1	2,8
5	30,9	21,0	15,8	11,9	8,8	4,8	1,4
6	30,2	14,2	10,4	7,9	4,7	3,2	1,0
7	16,2	17,5	15,3	12,1	8,5	5,5	1,3
8	21,5	16,8	15,2	12,3	9,6	6,7	3,7
9	39,6	30,8	30,1	23,7	16,9	10,7	4,6
10	36,3	29,7	25,9	20,9	18,6	13,0	8,3
11	24,1	17,8	16,0	12,5	10,1	7,3	3,2
12	27,0	28,9	23,9	19,4	15,9	10,5	5,7
13	46,5	18,0	13,1	10,7	8,3	5,0	2,1
14	48,2	38,7	30,3	24,2	18,6	12,3	4,7
15	26,7	24,4	16,7	14,4	10,0	6,3	2,6
16	33,5	26,3	23,3	18,6	16,8	10,0	6,7
17	18,7	17,6	11,0	7,4	5,4	5,2	1,9
18	23,2	17,8	12,8	10,3	6,7	3,6	1,4
19	24,0	13,6	11,0	8,1	6,3	3,7	1,4
20	45,8	32,2	27,0	22,4	16,7	9,7	4,0
21	26,5	18,2	15,4	13,7	9,6	6,1	2,5
22	24,3	18,3	15,1	12,1	8,9	6,4	3,9
23	53,0	41,2	32,8	26,9	21,1	12,6	5,4
24	13,3	9,0	6,8	4,8	3,0	1,3	0,2
25	29,4	23,8	20,5	16,8	12,2	9,2	7,0
26	24,0	19,6	14,9	10,0	7,7	4,3	1,6
27	22,4	18,0	13,3	11,4	8,4	5,2	2,3
28	38,6	29,6	24,1	20,2	15,0	11,5	5,8
29	26,1	18,0	15,5	11,7	10,1	5,3	1,9
30	25,7	20,1	15,2	12,9	9,4	6,7	2,5

Anmerkungen zu den Tabellen im Anschluss, die nachfolgenden Gleichungen zeigen sowohl die Einheiten der einzelnen Größen als auch noch einmal die zugrunde liegenden Rechenschritte:

$$\text{AUC}[\text{min} \cdot \mu\text{g}/\text{mL}] = \frac{A[\mu\text{g}/\text{mL}]}{\alpha[\text{min}^{-1}]} + \frac{B[\mu\text{g}/\text{mL}]}{\beta[\text{min}^{-1}]}$$

$$\text{AUC}(\text{lin})[\text{min} \cdot \mu\text{g}/\text{mL}] = \frac{C_1[\mu\text{g}/\text{mL}] + C_2[\mu\text{g}/\text{mL}]}{2} \cdot t[\text{min}]$$

**Tabelle 7-2: Kinetik der „Trainingsgruppe Barth“ /Bar03/ für biexponentiellen Abfall mit den hier berechneten Werten (kursiv) und den AUC-Werten aus der Originalarbeit (gerade)**

Pat.	A	$\alpha$	B	$\beta$	AUC	AUC /Bar03/	Abweichung [%]
1	24,55	204,48	7,92	20,55	5182	5177	-0,10
5	15,51	203,35	15,41	14,82	3381	3369	-0,37
9	27,87	256,09	11,05	24,12	7403	7359	-0,60
11	15,07	313,45	8,91	15,65	4862	4856	-0,13
13	13,81	237,96	32,68	6,91	3513	3474	-1,11
15	14,59	281,87	12,73	32,11	4521	4559	0,84
17	6,40	519,65	13,29	34,33	3780	3777	-0,08
19	10,98	217,73	12,98	9,93	2520	2504	-0,65
21	17,03	230,62	9,47	8,62	4009	3999	-0,25
23	32,62	259,46	20,50	17,36	8820	8829	0,11
27	13,01	268,09	9,54	20,08	3679	3695	0,44
29	16,02	224,62	12,02	11,14	3733	3713	-0,52

**Tabelle 7-3: Kinetik der „Trainingsgruppe Barth“ /Bar03/ für biexponentiellen Abfall mit den hier berechneten Werten (kursiv) und den AUC-Werten und Trapez-Fit aus der Originalarbeit (gerade)**

Pat.	A	$\alpha$	B	$\beta$	$C_{2 \text{ min}}$	$C_{15 \text{ min}}$	AUC (lin)	AUC	AUC /Bar03/	Abweichung [%]
3	19,15	362,85	8,14	23,36	11,10	27,00	248	7386	7374	-0,16
7	13,81	222,71	3,75	30,30	16,20	17,50	219	3407	3398	-0,28
25	13,46	699,10	15,51	40,57	21,50	23,80	294	10039	10182	1,42

**Tabelle 7-4: Kinetik der „Testgruppe Barth“ /Bar03/ für biexponentiellen Abfall mit den hier berechneten Werten (kursiv) und den AUC-Werten aus der Originalarbeit (gerade)**

Pat.	A	$\alpha$	B	$\beta$	AUC	AUC /Bar03/	Abweichung [%]
2	19,79	254,56	13,65	13,06	5215	5227	0,23
6	10,92	172,29	19,27	8,57	2046	2064	0,90
8	13,76	345,64	7,57	21,42	4917	4936	0,38
10	23,25	447,89	13,03	22,27	10703	10722	0,18
14	28,08	279,42	20,36	21,65	8285	8270	-0,19
16	21,92	363,25	11,50	17,87	8166	8147	-0,24
18	12,22	202,04	11,09	20,52	2695	2720	0,91
20	28,76	224,44	17,01	11,00	6642	6630	-0,18
22	12,36	387,97	11,79	23,17	5068	5069	0,01
24	7,18	136,75	6,11	14,58	1071	1076	0,44
26	10,94	258,44	13,33	29,62	3223	3246	0,72
28	21,82	359,28	16,71	19,87	8172	8133	-0,48
30	14,65	284,89	11,16	19,04	4386	4404	0,40

**Tabelle 7-5: Kinetik der „Trainingsgruppe Barth“ /Bar03/ für biexponentiellen Abfall mit den hier berechneten Werten (kursiv) und den AUC-Werten und Trapez-Fit aus der Originalarbeit (gerade)**

Pat.	A	$\alpha$	B	$\beta$	$C_{2 \text{ min}}$	$C_{15 \text{ min}}$	AUC (lin)	AUC	AUC /Bar03/	Abweichung [%]
4	15,57	286,58	10,19	21,74	15,00	25,50	263	4948	4956	0,17
12	21,30	338,73	7,60	19,58	27,00	28,90	363	7727	7732	0,06

Anmerkungen zu den Tabellen im Anschluss: die nachfolgenden Gleichungen zeigen sowohl die Einheiten der einzelnen Größen als auch noch einmal die zugrunde liegenden Rechenschritte:

$$\text{AUC} = a \cdot C(t_1) + b$$

$$\text{AUC} = a_1 \cdot C(t_1) + a_2 \cdot C(t_2) + b$$

$$\text{AUC} = a_1 \cdot C(t_1) + a_2 \cdot C(t_2) + a_3 \cdot C(t_3) + b$$

$$\text{AUC} = [\text{min} \cdot \mu\text{g/mL}]$$

$$C(t_i) = [\text{min}]$$

$$a_i = [\mu\text{g/mL}], b = [\text{min} \cdot \mu\text{g/mL}]$$

**Tabelle 7-6: Errechnete lineare Regressionsanalyse der AUC mit einem Prädiktor C(t) in der Trainingsgruppe /Bar03/**

Prädiktor C(t <sub>1</sub> )	Regressions- parameter		Korrelations- koeffizient		Signifikanz
	t <sub>1</sub> [min]	a	b	R	R <sup>2</sup>
15	271	-964	0,855	0,732	< 0,001
	241	-308	0,755	0,570	< 0,001
30	304	-440	0,880	0,775	< 0,001
	279	15	0,800	0,640	< 0,001
60	355	-73	0,858	0,737	< 0,001
	326	349	0,780	0,609	< 0,001
120	474	-116	0,881	0,776	< 0,001
	430	366	0,791	0,626	< 0,001
240	822	-682	0,959	0,920	< 0,001
	782	-401	0,903	0,816	< 0,001
480	1363	1245	0,942	0,887	< 0,001
	1308	1177	0,979	0,959	< 0,001



**Tabelle 7-7: Errechnete lineare Regressionsanalyse der AUC mit zwei Prädiktoren C(t<sub>i</sub>) in der Trainingsgruppe /Bar03/**

Prädiktor C(t <sub>1</sub> )	Prädiktor C(t <sub>2</sub> )	Regressionsparameter			Korrelationskoeffizient		Signifikanz
t <sub>1</sub> [min]	t <sub>2</sub> [min]	a <sub>1</sub>	a <sub>2</sub>	b	R	R <sup>2</sup>	p
15	30	64	238	-664	0,883	0,779	< 0,001
		-13	293	60	0,800	0,640	0,002
	60	130	194	-632	0,868	0,753	< 0,001
		45	270	153	0,781	0,611	0,003
	120	65	370	-417	0,883	0,780	< 0,001
		16	404	290	0,791	0,626	0,002
240	480	1	819	-687	0,959	0,920	< 0,001
		-78	970	20	0,910	0,828	< 0,001
		132	884	-514	0,994	0,988	< 0,001
		64	1133	269	0,991	0,981	< 0,001
30	60	383	-95	-477	0,881	0,777	< 0,001
		348	-84	-18	0,801	0,641	0,002
	120	151	243	-316	0,884	0,782	< 0,001
		240	62	46	0,800	0,640	0,002
240	480	-70	986	-557	0,962	0,925	< 0,001
		-158	1150	-122	0,916	0,839	< 0,001
		146	845	-91	0,987	0,974	< 0,001
		71	1115	475	0,989	0,979	< 0,001
60	120	-30	512	-99	0,881	0,776	< 0,001
		61	352	331	0,792	0,627	0,002
	240	-34	886	-637	0,960	0,921	< 0,001
		-101	973	-269	0,909	0,826	< 0,001
480		163	883	73	0,984	0,968	< 0,001
		81	1128	536	0,989	0,978	< 0,001
120	240	-97	967	-636	0,961	0,924	< 0,001
		-272	1189	-274	0,919	0,845	< 0,001
480		228	845	63	0,987	0,974	< 0,001
		100	1132	606	0,987	0,975	< 0,001
240	480	491	595	-135	0,987	0,973	< 0,001
		206	1036	549	0,987	0,973	< 0,001

**Tabelle 7-8: Errechnete lineare Regressionsanalyse der AUC mit drei Prädiktoren C(t<sub>i</sub>) in der Trainingsgruppe /Bar03/**

Prädiktor C(t <sub>1</sub> )	Prädiktor C(t <sub>2</sub> )	Prädiktor C(t <sub>3</sub> )	Regressionsparameter				Korrelations- koeffizient		Signifikanz
t <sub>1</sub> [min]	t <sub>2</sub> [min]	t <sub>3</sub> [min]	a <sub>1</sub>	a <sub>2</sub>	a <sub>3</sub>	b	R	R <sup>2</sup>	p
15	30	60	83 -2	342 349	-151 -82	-792 -9	0,885 0,801	0,783 0,641	0,001 < 0,001
		120	47 -19	124 251	298 77	-501 120	0,885 0,800	0,784 0,641	0,001 < 0,001
		240	73 -2	-147 -155	990 1150	-814 -114	0,964 0,916	0,930 0,839	< 0,001 < 0,001
		480	118 57	19 9	872 1128	-496 277	0,994 0,991	0,988 0,982	< 0,001 < 0,001
	60	120	79 7	-84 57	454 348	-437 303	0,884 0,792	0,782 0,627	0,001 < 0,001
		240	41 -56	-78 -42	869 997	-803 -42	0,961 0,911	0,923 0,829	< 0,001 < 0,001
		480	141 60	-13 6	889 1131	-534 279	0,994 0,991	0,988 0,982	< 0,001 < 0,001
	120	240	64 15	-199 -296	967 1189	-932 -344	0,963 0,919	0,928 0,845	< 0,001 < 0,001
	120	480	116 84	34 -40	870 1150	-471 218	0,994 0,991	0,988 0,982	< 0,001 < 0,001
	240	480	102 74	144 -45	776 1167	-520 271	0,995 0,991	0,990 0,982	< 0,001 < 0,001

Fortsetzung von Tabelle 7-8

Prädiktor C(t <sub>1</sub> )	Prädiktor C(t <sub>2</sub> )	Prädiktor C(t <sub>3</sub> )	Regressionsparameter				Korrelations- koeffizient		Signifikanz
			t <sub>1</sub> [min]	t <sub>2</sub> [min]	t <sub>3</sub> [min]	a <sub>1</sub>	a <sub>2</sub>	a <sub>3</sub>	b
30	60	120	244	-167	313	-346	0,887	0,786	0,001
			300	-108	107	27	0,801	0,642	< 0,001
		240	-217	156	1034	-502	0,964	0,929	< 0,001
			-356	212	1215	-47	0,920	0,847	< 0,001
	480	153	-8	845	-94	0,987	0,974	< 0,001	
		44	32	1117	488	0,989	0,979	< 0,001	
	120	240	-62	-15	989	-565	0,962	0,925	< 0,001
			-17	-250	1195	-254	0,919	0,845	< 0,001
480		71	121	839	-32	0,988	0,976	< 0,001	
		133	-101	1120	426	0,990	0,980	< 0,001	
240	480	81	242	704	-178	0,989	0,978	< 0,001	
		91	-74	1158	501	0,989	0,979	< 0,001	
60	120	240	77	-203	981	-687	0,962	0,925	< 0,001
			194	-539	1223	764	0,924	0,854	< 0,001
		480	13	212	845	56	0,987	0,974	< 0,001
			118	-51	1137	540	0,989	0,979	< 0,001
	240	480	73	310	673	-159	0,989	0,978	< 0,001
			77	16	1118	524	0,989	0,978	< 0,001
120	240	480	127	240	704	-96	0,989	0,978	< 0,001
			80	47	1104	574	0,988	0,975	< 0,001

**Tabelle 7-9: Ergebnisse der Korrelationsanalyse zwischen den errechneten und den tatsächlichen Werten für die AUC in der Testgruppe bei einem Prädiktor C(t) /Bar03/**

Prädiktor C(t <sub>1</sub> )	Korrelation zwischen errechneten und empirischen AUC-Werten der Testgruppe		Signifikanz
	R	R <sup>2</sup>	
t <sub>1</sub> [min]			P
15	0,849	0,721	< 0,001
	0,848	0,719	< 0,001
30	0,906	0,821	< 0,001
	0,905	0,819	< 0,001
60	0,917	0,841	< 0,001
	0,916	0,839	< 0,001
120	0,953	0,908	< 0,001
	0,953	0,908	< 0,001
240	0,983	0,966	< 0,001
	0,983	0,966	< 0,001
480	0,972	0,945	< 0,001
	0,972	0,945	< 0,001

Anmerkungen zu den Tabellen im Anschluss: die nachfolgende Gleichung zeigt den zugrunde liegenden Rechenschritt:

$$z = (z_1 - z_2) \left( \frac{1}{n_1 - 3} + \frac{1}{n_2 - 3} \right)^{-\frac{1}{2}}$$

**Tabelle 7-10: Vergleich der Korrelationen zwischen Trainings- und Testgruppe bei einem Prädiktor C(t) /Bar03/**

Prädiktor C(t <sub>1</sub> )	Korrelationskoeffizient Trainingsgruppe	Korrelationskoeffizient Testgruppe	z-Wert
t <sub>1</sub> [min]	R <sub>Trai</sub>	R <sub>Test</sub>	z
15	0,855	0,849	0,04
	0,755	0,848	0,66*
30	0,880	0,906	0,30
	0,800	0,905	0,98
60	0,858	0,917	0,65
	0,780	0,916	1,25
120	0,881	0,953	1,25
	0,791	0,953	2,00
240	0,959	0,983	1,22
	0,903	0,983	2,31
480	0,942	0,972	0,87
	0,979	0,972	0,50

\* Die Neuberechnung dieses Wertes zeigt eine Abweichung von der Dissertation /Bar03/, der z- Wert der Vorlage ist 1,00 im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit (0,66).

**Tabelle 7-11: Ergebnisse der Korrelationsanalyse zwischen errechneten und tatsächlichen AUC-Werten in der Testgruppe bei zwei Prädiktoren C(t<sub>1</sub>) /Bar03/**

Prädiktor C(t <sub>1</sub> )	Prädiktor C(t <sub>2</sub> )	Korrelation zwischen errechneten und empirischen AUC-Werten der Testgruppe		Signifikanz
		R	R <sup>2</sup>	
t <sub>1</sub> [min]	t <sub>2</sub> [min]			p
15	30	0,894	0,799	< 0,001
		0,907	0,823	< 0,001
	60	0,892	0,796	< 0,001
		0,908	0,824	< 0,001
	120	0,941	0,885	< 0,001
		0,950	0,902	< 0,001
	240	0,983	0,966	< 0,001
		0,989	0,978	< 0,001
	480	0,996	0,992	< 0,001
		0,992	0,984	< 0,001
30	60	0,897	0,805	< 0,001
		0,897	0,805	< 0,001
	120	0,937	0,878	< 0,001
		0,916	0,839	< 0,001
	240	0,986	0,972	< 0,001
		0,986	0,972	< 0,001
	480	0,996	0,992	< 0,001
		0,989	0,978	< 0,001
60	120	0,954	0,910	< 0,001
		0,950	0,903	< 0,001
	240	0,985	0,970	< 0,001
		0,987	0,974	< 0,001
	480	0,995	0,990	< 0,001
		0,987	0,974	< 0,001
120	240	0,982	0,964	< 0,001
		0,976	0,953	< 0,001
	480	0,994	0,988	< 0,001
		0,986	0,972	< 0,001
240	480	0,998	0,996	< 0,001
		0,989	0,978	< 0,001

**Tabelle 7-12: Vergleich der Korrelationen zwischen Trainings- und Testgruppe bei zwei Prädiktoren C(t<sub>1</sub>) /Bar03/**

Prädiktor C(t <sub>1</sub> )	Prädiktor C(t <sub>2</sub> )	Korrelationskoeffizient Trainingsgruppe	Korrelationskoeffizient Testgruppe	z-Wert
t <sub>1</sub> [min]	t <sub>2</sub> [min]	R <sub>Trai</sub>	R <sub>Test</sub>	z
15	30	0,883	0,894	0,12
		0,800	0,907	0,98
	60	0,868	0,892	0,22
		0,781	0,908	1,18
	120	0,883	0,941	0,83
0,791		0,950	1,86	
240	0,959	0,983	1,22	
	0,910	0,989	2,74	
480	0,994	0,996	0,00	
	0,991	0,992	0,00*	
30	60	0,881	0,897	0,17
		0,801	0,897	0,85
	120	0,884	0,937	0,73
		0,800	0,916	1,12
240	0,962	0,986	1,22	
	0,916	0,986	2,17	
480	0,987	0,996	1,35	
	0,989	0,989	0,00	
60	120	0,881	0,954	1,25
		0,792	0,950	1,86
	240	0,960	0,985	1,22
0,909		0,987	2,24	
480	0,984	0,995	1,35	
	0,989	0,987	0,50	
120	240	0,961	0,982	0,86
		0,919	0,976	1,46
480	0,987	0,994	1,35	
	0,987	0,986	0,00**	
240	480	0,987	0,998	1,35
		0,987	0,989	0,50

\* Die Neuberechnung dieses Wertes zeigt eine Abweichung von der Dissertation /Bar03/, der z- Wert der Vorlage ist 0,14 im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit (0,00).

\*\* Die Neuberechnung dieses Wertes zeigt eine Abweichung von der Dissertation /Bar03/, der z- Wert der Vorlage ist 0,09 im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit (0,00).

**Tabelle 7-13: Ergebnisse der Korrelationsanalyse zwischen errechneten und tatsächlichen AUC-Werten in der Testgruppe bei drei Prädiktoren C(t<sub>i</sub>) /Bar03/**

Prädiktor C(t <sub>1</sub> )	Prädiktor C(t <sub>2</sub> )	Prädiktor C(t <sub>3</sub> )	Korrelation zwischen errechneten und empirischen AUC-Werten der Testgruppe		Signifikanz  p	
			R	R <sup>2</sup>		
t <sub>1</sub> [min]	t <sub>2</sub> [min]	t <sub>3</sub> [min]				
15	30	60	0,877	0,769	< 0,001	
		120	0,927	0,859	< 0,001	
15	30	240	0,982	0,964	< 0,001	
		480	0,996 0,992	0,992 0,984	< 0,001 < 0,001	
	60	120	0,942	0,887	< 0,001	
		240	0,982	0,964	< 0,001	
		480	0,996 0,992	0,992 0,984	< 0,001 < 0,001	
	120	240	0,972	0,945	< 0,001	
		480	0,997 0,992	0,994 0,984	< 0,001 < 0,001	
	240	480	0,997 0,991	0,994 0,982	< 0,001 < 0,001	
	30	60	120	0,933	0,870	< 0,001
			240	0,983	0,966	< 0,001
480			0,996	0,992	< 0,001	
120		240	0,986	0,972	< 0,001	
		480	0,996	0,992	< 0,001	
240	480	0,998	0,996	< 0,001		
60	120	240	0,976	0,953	< 0,001	
		480	0,994	0,988	< 0,001	
	240	480	0,998	0,996	< 0,001	
120	240	480	0,998	0,996	< 0,001	



**Tabelle 7-14: Vergleich der Korrelationen zwischen Trainings- und Testgruppe bei drei Prädiktoren C(t<sub>i</sub>) /Bar03/**

Prädiktor C(t <sub>1</sub> )	Prädiktor C(t <sub>2</sub> )	Prädiktor C(t <sub>3</sub> )	Korrelationskoeffizient Trainingsgruppe	Korrelationskoeffizient Testgruppe	z-Werte	
t <sub>1</sub> [min]	t <sub>2</sub> [min]	t <sub>3</sub> [min]	R <sub>Trai</sub>	R <sub>Test</sub>	z	
15	30	60	0,885	0,877	0,09	
		120	0,885	0,927	0,58	
		240	0,964	0,982	0,86	
		480	0,994 0,991	0,996 0,992	0,50 0,14	
	60	120	0,884	0,942	0,89	
		240	0,961	0,982	0,96	
		480	0,994 0,991	0,996 0,992	0,50 0,14	
	120	240	0,963	0,972	0,35	
		480	0,994 0,991	0,997 0,992	0,85 0,14	
		240	0,995 0,991	0,997 0,992	0,63 0,00	
	30	60	120	0,887	0,933	0,67
			240	0,964	0,983	0,93
480			0,987	0,996	1,45	
120		240	0,962	0,986	1,24	
		480	0,988	0,996	1,35	
240		480	0,989	0,998	2,09	
60	120	240	0,962	0,976	0,57	
	120	480	0,987	0,994	0,95	
	240	480	0,989	0,998	2,09	
120	240	480	0,989	0,998	2,09	

## 7.2 Datensatz für Etoposid

Alle Datensätze stammen aus der Originaldissertation /Hol96/. Die hier neu berechneten Werte sind *kursiv* gesetzt.

**Tabelle 7-15: Etoposid-Plasmakonzentrationen in [ $\mu\text{g}/\text{mL}$ ] der Patienten aus der Dissertation /Hol96/**

Pat.	Zeit [min]							
	0	15	30	60	120	240	480	960
1	23,7	16,3	14,5	12,2	8,2	6,7	2,8	1,2
2	29,1	22,7	20,5	13,8	12,6	6,8	3,3	1,0
3	24,0	16,0	14,4	11,9	9,1	7,1	3,3	1,1
4	26,5	20,4	12,6	12,3	9,4	6,6	2,8	1,0
5	23,3	18,5	14,4	11,6	8,1	5,1	2,9	1,0
6	24,2	17,9	13,6	13,4	9,1	6,4	2,4	1,1
7	26,6	18,9	15,2	12,8	8,5	7,0	4,3	1,1
8	23,2	15,1	13,9	12,1	9,2	5,8	2,3	0,5
9	23,4	17,4	15,0	12,7	9,4	6,4	2,7	0,7
10	22,5	13,4	10,1	9,7	6,8	4,4	2,3	1,0
11	20,3	14,2	12,7	10,2	7,9	5,2	1,8	1,0
12	27,9	17,5	14,6	13,3	9,0	5,1	3,1	0,9
13	20,5	11,3	10,3	8,9	6,8	3,9	1,7	0,5
14	23,1	19,4	13,9	10,2	7,1	4,4	2,3	1,0
15	25,5	19,4	14,9	10,7	9,2	6,5	3,4	1,0
16	25,9	18,0	13,7	13,0	8,7	5,2	3,1	1,3
17	26,5	18,5	14,0	14,7	8,5	6,4	2,8	1,0
18	25,3	15,1	14,3	11,8	10,3	7,0	3,1	1,0
19	23,4	18,0	14,4	14,9	11,8	7,5	3,3	0,9
20	21,6	14,4	12,4	10,8	8,7	4,9	2,4	1,0
21	23,5	18,5	13,2	12,7	8,1	4,8	2,2	1,0
22	29,4	18,1	14,0	11,5	8,6	6,6	3,7	0,8
23	27,0	19,8	16,1	12,5	10,4	5,5	3,0	1,2
24	22,7	12,5	12,2	8,6	7,0	4,3	2,2	1,0
25	22,7	14,1	11,3	10,5	6,5	3,6	2,1	0,8
26	24,7	14,0	14,5	10,1	7,5	4,1	2,8	0,8
27	23,1	15,1	11,8	10,2	9,0	5,7	2,0	0,9
28	20,8	14,2	11,3	10,1	7,1	5,1	2,0	0,8
29	23,0	18,9	15,5	14,2	9,0	6,0	3,9	1,0
30	22,5	18,3	14,3	13,8	9,0	6,1	2,2	1,0

**Tabelle 7-16: Trainingsgruppe /Hol96/ mit berechneten AUC-Werten bei vorgegebenen AUC-Werten und biexponentiellem Abfall**

Pat.	A	A <sub>corr</sub>	1/α	B	B <sub>corr</sub>	1/β	AUC
1	13,86	12,89	0,00327	9,72	3,13	0,06544	3993
2	17,12	15,85	0,00347	11,97	5,83	0,03701	4726
3	14,02	13,12	0,00299	9,91	2,69	0,07955	4426
4	13,12	12,29	0,00295	13,73	5,20	0,05334	4264
5	10,72	10,07	0,00279	12,57	6,89	0,03004	3836
6	15,25	14,05	0,00371	9,02	2,60	0,07430	3817
7	12,36	11,73	0,00237	14,08	6,18	0,04344	5091
8	15,48	14,13	0,00410	7,72	0,99	0,17374	3450
9	15,22	14,03	0,00365	8,14	2,70	0,06311	3890
10	10,95	10,14	0,00348	11,57	2,69	0,09399	2944
11	12,98	11,90	0,00391	7,28	1,99	0,07879	3067
12	16,24	14,76	0,00431	11,66	2,35	0,10953	3443
13	11,56	10,51	0,00433	8,94	1,02	0,19543	2433
14	8,08	7,65	0,00247	15,38	9,18	0,02528	3463
15	11,62	10,99	0,00248	14,06	6,53	0,03992	4594

**Tabelle 7-17: Testgruppe /Hol96/ mit berechneten AUC-Werten bei vorgegebenen AUC-Werten und biexponentiellem Abfall**

Pat.	A	A <sub>corr</sub>	1/α	B	B <sub>corr</sub>	1/β	AUC
16	14,60	13,44	0,00375	11,33	3,40	0,07102	3635
17	16,19	14,83	0,00395	10,36	2,58	0,08767	3783
18	15,05	14,01	0,00322	10,24	1,37	0,16592	4354
19	17,81	16,47	0,00352	5,59	0,00264	46,94836	4679
20	13,49	12,40	0,00381	8,11	1,69	0,10546	3271
21	14,25	12,97	0,00424	9,38	3,65	0,05139	3131
22	12,70	11,96	0,00273	16,66	5,22	0,06752	4458
23	15,02	13,87	0,00358	11,99	4,67	0,05131	3968
24	12,12	11,05	0,00416	10,56	1,78	0,13147	2668
25	13,01	11,67	0,00493	9,69	1,98	0,10799	2385
26	15,54	13,80	0,00541	9,16	0,06	3,46440	2550
27	12,61	11,71	0,00335	10,52	2,65	0,08643	3525
28	11,76	10,85	0,00360	9,05	2,62	0,07402	3046
29	11,07	10,50	0,00236	11,56	7,51	0,02083	4802
30	15,95	14,56	0,00409	6,63	2,37	0,05754	3598

**Tabelle 7-18: Errechnete lineare Regressionsanalyse der AUC mit einem Prädiktor C(t) in der Trainingsgruppe /Hol96/**

Prädiktor C(t <sub>1</sub> )	Regressionsparameter		Korrelationskoeffizient		Signifikanz
	t <sub>1</sub> [min]	a	b	R	
0	211	-1284	0,724	0,525	0,002
15	192	526	0,779	0,606	0,001
30	218	767	0,718	0,516	0,003
60	318	103	0,647	0,419	0,009
120	332	945	0,652	0,425	0,008
240	599	340	0,877	0,769	< 0,001
480	965	1166	0,898	0,806	< 0,001
960	1827	2112	0,531	0,282	0,042

**Tabelle 7-19: Errechnete lineare Regressionsanalyse der AUC mit zwei Prädiktoren C(t) in der Trainingsgruppe /Hol96/**

Prädiktor C(t <sub>1</sub> )	Prädiktor C(t <sub>2</sub> )	Regressionsparameter			Korrelations- koeffizient		Signifikanz p
		t <sub>1</sub> [min]	t <sub>2</sub> [min]	a <sub>1</sub>	a <sub>2</sub>	b	
0	15	82	136	-510	0,797	0,635	0,002
	30	125	125	-964	0,779	0,607	0,004
	60	160	112	-1374	0,739	0,547	0,009
	120	128	156	-1071	0,743	0,552	0,008
	240	98	469	-1284	0,920	0,847	< 0,001
	480	29	884	691	0,900	0,810	< 0,001
	960	179	1132	-1586	0,788	0,621	0,003
15	30	137	88	243	0,800	0,640	0,002
	60	152	123	-237	0,802	0,643	0,002
	120	155	109	208	0,794	0,630	0,003
	240	104	439	-528	0,946	0,894	< 0,001
	480	87	726	321	0,939	0,882	< 0,001
	960	167	779	226	0,804	0,647	0,002
30	60	159	134	29	0,743	0,552	0,008
	120	184	67	666	0,722	0,521	0,012
	240	89	477	-196	0,907	0,823	< 0,001
	480	84	785	482	0,924	0,855	< 0,001
	960	189	1276	-26	0,803	0,644	0,002
60	120	175	192	114	0,690	0,476	0,021
	240	18	581	230	0,877	0,770	< 0,001
	480	93	847	403	0,911	0,830	< 0,001
	960	267	1325	-548	0,746	0,556	0,008
120	240	45	557	192	0,879	0,773	< 0,001
	480	148	816	288	0,934	0,872	< 0,001
	960	308	1620	-371	0,803	0,644	0,002
240	480	335	600	224	0,965	0,931	< 0,001
	960	544	631	65	0,892	0,796	< 0,001
480	960	894	486	905	0,906	0,822	< 0,001

**Tabelle 7-20: Errechnete lineare Regressionsanalyse der AUC mit drei Prädiktoren C(t<sub>i</sub>) in der Trainingsgruppe /Hol96/**

Prädiktor C(t <sub>1</sub> )	Prädiktor C(t <sub>2</sub> )	Prädiktor C(t <sub>3</sub> )	Regressionsparameter				Korrelations- koeffizient		Signifikanz p
			a <sub>1</sub>	a <sub>2</sub>	a <sub>3</sub>	b	R	R <sup>2</sup>	
t <sub>1</sub> [min]	t <sub>2</sub> [min]	t <sub>3</sub> [min]							
0	15	30	64	103	72	-511	0,810	0,656	0,007
		60	45	132	91	-607	0,806	0,649	0,007
		120	61	127	70	-445	0,802	0,643	0,008
		240	20	92	431	-765	0,946	0,896	< 0,001
		480	-84	125	859	1346	0,951	0,903	< 0,001
		960	88	106	821	-903	0,825	0,680	0,005
	30	60	115	117	35	-1011	0,780	0,609	0,013
		120	133	145	-51	-997	0,781	0,609	0,013
		240	77	41	441	-1184	0,925	0,855	< 0,001
		480	-26	95	835	825	0,926	0,857	< 0,001
		960	98	120	1096	-1269	0,835	0,698	0,003
	60	120	140	68	95	-1180	0,747	0,559	0,025
		240	150	-168	568	-1156	0,939	0,882	< 0,001
		480	-20	109	882	599	0,912	0,831	< 0,001
		960	133	105	1116	-1667	0,800	0,640	0,008
	120	240	133	-114	530	-1481	0,930	0,864	< 0,001
		480	-89	226	989	1302	0,945	0,893	< 0,001
		960	91	193	1344	-1322	0,825	0,681	0,004
	240	480	17	332	555	-49	0,965	0,932	< 0,001
		960	93	431	519	-1428	0,930	0,865	< 0,001
480	960	32	803	500	376	0,909	0,827	< 0,001	
15	30	60	127	58	89	-208	0,809	0,655	0,007
		120	135	70	36	194	0,801	0,641	0,008
		240	105	-2	440	-525	0,946	0,894	< 0,001
		480	72	29	706	234	0,941	0,886	< 0,001
		960	96	106	916	-169	0,833	0,695	0,004
	60	120	145	100	44	-218	0,804	0,646	0,008
		240	123	-106	516	-59	0,955	0,913	< 0,001
	60	480	82	25	710	172	0,940	0,884	< 0,001
		960	125	127	802	-570	0,829	0,686	0,004
		240	130	-116	508	-357	0,956	0,914	< 0,001
	120	480	61	84	714	81	0,947	0,896	< 0,001
		960	97	176	1097	-409	0,838	0,702	0,003
		480	67	293	461	-308	0,987	0,974	< 0,001
	240	960	98	425	275	-599	0,948	0,899	< 0,001
		480	960	83	701	255	0,942	0,886	< 0,001

Fortsetzung von Tabelle 7-20

Prädiktor C(t <sub>1</sub> )	Prädiktor C(t <sub>2</sub> )	Prädiktor C(t <sub>3</sub> )	Regressionsparameter				Korrelations- koeffizient		Signifikanz p
			a <sub>1</sub>	a <sub>2</sub>	a <sub>3</sub>	b	R	R <sup>2</sup>	
t <sub>1</sub> [min]	t <sub>2</sub> [min]	t <sub>3</sub> [min]							
30	60	120	167	140	-20	24	0,743	0,553	0,027
		240	112	-85	530	167	0,913	0,834	< 0,001
		480	75	26	772	342	0,925	0,856	< 0,001
		960	145	104	1210	-558	0,816	0,666	0,006
	120	240	168	-191	545	-47	0,924	0,853	< 0,001
		480	13	132	805	278	0,934	0,872	< 0,001
		960	101	165	1421	-363	0,819	0,670	0,005
	240	480	44	298	545	-32	0,971	0,943	< 0,001
		960	89	421	642	-481	0,922	0,851	< 0,001
	480	960	86	705	519	189	0,934	0,872	< 0,001
60	120	240	-9	50	562	229	0,879	0,773	0,001
		480	-28	167	833	408	0,934	0,873	< 0,001
		960	71	252	1524	-631	0,807	0,652	0,007
	240	480	-30	360	610	398	0,966	0,932	< 0,001
	240	960	27	517	641	-98	0,893	0,798	< 0,001
	480	960	93	775	490	137	0,920	0,846	< 0,001
120	240	480	47	291	600	69	0,967	0,935	< 0,001
		960	89	448	781	-296	0,901	0,811	< 0,001
	480	960	164	704	661	-159	0,949	0,900	< 0,001
240	480	960	324	574	254	118	0,967	0,935	< 0,001

**Tabelle 7-21: Ergebnisse der Korrelationsanalyse zwischen den errechneten und den tatsächlichen Werten für die AUC in der Testgruppe bei einem Prädiktor C(t) /Hol96/**

Prädiktor C(t <sub>1</sub> )	Korrelation zwischen errechneten und empirischen AUC-Werten der Testgruppe		Signifikanz P
	R	R <sup>2</sup>	
t <sub>1</sub> [min]			
0	0,421	0,177	0,119
15	0,674	0,454	0,006
30	0,649	0,177	0,009
60	0,689	0,475	0,004
120	0,806	0,650	< 0,001
240	0,900	0,810	< 0,001
480	0,792	0,627	< 0,001
960	0,240	0,058	0,390

**Tabelle 7-22: Vergleich der Korrelationen zwischen Trainings- und Testgruppe bei einem Prädiktor C(t) /Hol96/**

Prädiktor C(t <sub>1</sub> )	Korrelationskoeffizient Trainingsgruppe	Korrelationskoeffizient Testgruppe	z-Wert
t <sub>1</sub> [min]	R <sub>Trai</sub>	R <sub>Test</sub>	z
0	0,724	0,421	1,15
15	0,779	0,674	0,55
30	0,718	0,649	0,33
60	0,647	0,689	0,20
120	0,652	0,806	0,83
240	0,877	0,900	0,29
480	0,898	0,792	0,98
960	0,531	0,240	0,85



**Tabelle 7-23: Ergebnisse der Korrelationsanalyse zwischen errechneten und tatsächlichen AUC-Werten in der Testgruppe bei zwei Prädiktoren C(t<sub>1</sub>) /Hol96/**

Prädiktor C(t <sub>1</sub> )	Prädiktor C(t <sub>2</sub> )	Korrelation zwischen errechneten und empirischen AUC-Werten der Testgruppe		Signifikanz
t <sub>1</sub> [min]	t <sub>2</sub> [min]	R	R <sup>2</sup>	p
0	15	0,661	0,437	0,007
	30	0,574	0,329	0,025
	60	0,642	0,412	0,010
	120	0,664	0,441	0,007
	240	0,883	0,780	< 0,001
	480	0,781	0,610	0,001
	960	0,445	0,198	0,096
15	30	0,709	0,503	0,003
	60	0,705	0,497	0,003
	120	0,788	0,621	< 0,001
	240	0,924	0,854	< 0,001
	480	0,841	0,707	< 0,001
	960	0,638	0,407	0,010
30	60	0,740	0,548	0,002
	120	0,744	0,554	0,001
	240	0,928	0,861	< 0,001
	480	0,796	0,634	< 0,001
	960	0,570	0,325	0,026
60	120	0,820	0,672	< 0,001
	240	0,905	0,819	< 0,001
	480	0,845	0,714	< 0,001
	960	0,655	0,429	0,008
120	240	0,906	0,821	< 0,001
	480	0,888	0,789	< 0,001
	960	0,722	0,521	0,002
240	480	0,956	0,914	< 0,001
	960	0,913	0,834	< 0,001
480	960	0,797	0,635	< 0,001

**Tabelle 7-24: Vergleich der Korrelationen zwischen Trainings- und Testgruppe bei zwei Prädiktoren  $C(t_i)$  /Hol96/**

Prädiktor $C(t_1)$	Prädiktor $C(t_2)$	Korrelationskoeffizient Trainingsgruppe	Korrelationskoeffizient Testgruppe	z- Wert
$t_1$ [min]	$t_2$ [min]	$R_{\text{Trai}}$	$R_{\text{Test}}$	$ z $
0	15	0,797	0,661	0,72
	30	0,779	0,574	0,95
	60	0,739	0,642	0,46
	120	0,743	0,664	0,39
	240	0,920	0,883	0,49
	480	0,900	0,781	1,04
	960	0,788	0,445	1,44
15	30	0,800	0,709	0,52
	60	0,802	0,705	0,56
	120	0,794	0,788	0,04
	240	0,946	0,924	0,43
	480	0,939	0,841	1,24
	960	0,804	0,638	0,87
30	60	0,743	0,740	0,02
	120	0,722	0,744	0,12
	240	0,907	0,928	0,33
	480	0,924	0,796	1,29
	960	0,803	0,570	1,13
60	120	0,690	0,820	0,76
	240	0,877	0,905	0,33
	480	0,911	0,845	0,72
	960	0,746	0,655	0,44
120	240	0,879	0,906	0,33
	480	0,934	0,888	0,68
	960	0,803	0,722	0,48
240	480	0,965	0,956	0,29
	960	0,892	0,913	0,28
480	960	0,906	0,797	1,02

**Tabelle 7-25: Ergebnisse der Korrelationsanalyse zwischen errechneten und tatsächlichen AUC-Werten in der Testgruppe bei drei Prädiktoren C(t<sub>i</sub>) /HoI96/**

Prädiktor C(t <sub>1</sub> )	Prädiktor C(t <sub>2</sub> )	Prädiktor C(t <sub>3</sub> )	Korrelation zwischen errechneten und empirischen AUC-Werten der Testgruppe		Signifikanz p
			R	R <sup>2</sup>	
t <sub>1</sub> [min]	t <sub>2</sub> [min]	t <sub>3</sub> [min]			
0	15	30	0,690	0,476	0,004
		60	0,715	0,511	0,003
		120	0,756	0,572	0,001
		240	0,923	0,852	< 0,001
		480	0,857	0,734	< 0,001
		960	0,619	0,383	0,014
	30	60	0,637	0,406	0,011
		120	0,487	0,237	0,065
		240	0,901	0,812	< 0,001
		480	0,801	0,642	< 0,001
		960	0,565	0,319	0,028
	60	120	0,732	0,536	0,002
		240	0,727	0,529	0,002
		480	0,852	0,726	< 0,001
		960	0,627	0,393	0,012
	120	240	0,822	0,676	< 0,001
		480	0,900	0,810	< 0,001
		960	0,715	0,511	0,003
	240	480	0,950	0,903	< 0,001
		960	0,887	0,787	< 0,001
	480	960	0,782	0,612	0,001

Fortsetzung von Tabelle 7-25

Prädiktor C(t <sub>1</sub> )	Prädiktor C(t <sub>2</sub> )	Prädiktor C(t <sub>3</sub> )	Korrelation zwischen errechneten und empirischen AUC-Werten der Testgruppe		Signifikanz p
			R	R <sup>2</sup>	
t <sub>1</sub> [min]	t <sub>2</sub> [min]	t <sub>3</sub> [min]			
15	30	60	0,723	0,523	0,002
		120	0,746	0,557	0,001
		240	0,923	0,852	< 0,001
		480	0,835	0,697	< 0,001
		960	0,656	0,430	0,008
	60	120	0,743	0,552	0,002
		240	0,926	0,857	< 0,001
		480	0,848	0,719	< 0,001
		960	0,681	0,464	0,005
	120	240	0,899	0,808	< 0,001
		480	0,887	0,787	< 0,001
		960	0,761	0,579	0,001
	240	480	0,962	0,925	< 0,001
		960	0,923	0,852	< 0,001
	480	960	0,838	0,702	< 0,001
	30	60	120	0,743	0,553
240			0,905	0,819	< 0,001
480			0,841	0,707	< 0,001
960			0,666	0,444	0,007
120		240	0,896	0,803	< 0,001
		480	0,881	0,776	< 0,001
		960	0,706	0,498	0,003
240		480	0,950	0,903	< 0,001
		960	0,928	0,861	< 0,001
480		960	0,793	0,629	< 0,001
60	120	240	0,904	0,817	< 0,001
		480	0,880	0,774	< 0,001
		960	0,751	0,564	0,001
	240	480	0,951	0,904	< 0,001
		960	0,916	0,839	< 0,001
	480	960	0,844	0,712	< 0,001
120	240	480	0,958	0,918	< 0,001
		960	0,912	0,831	< 0,001
	480	960	0,888	0,789	< 0,001
240	480	960	0,959	0,920	< 0,001

**Tabelle 7-26: Vergleich der Korrelationen zwischen Trainings- und Testgruppe bei drei Prädiktoren C(t<sub>i</sub>) /Hol96/**

Prädiktor C(t <sub>1</sub> )	Prädiktor C(t <sub>2</sub> )	Prädiktor C(t <sub>3</sub> )	Korrelationskoeffizient Trainingsgruppe	Korrelationskoeffizient Testgruppe	z-Wert
t <sub>1</sub> [min]	T <sub>2</sub> [min]	t <sub>3</sub> [min]	R <sub>Trai</sub>	R <sub>Test</sub>	z
0	15	30	0,810	0,690	0,68
		60	0,806	0,715	0,53
		120	0,802	0,756	0,29
		240	0,946	0,923	0,45
		480	0,951	0,857	1,37
		960	0,825	0,619	1,10
	30	60	0,780	0,637	0,72
		120	0,781	0,487	1,26
		240	0,925	0,901	0,36
		480	0,926	0,801	1,29
		960	0,835	0,565	1,38
	60	120	0,747	0,732	0,08
		240	0,939	0,727	1,98
		480	0,912	0,852	0,68
		960	0,800	0,627	0,89
	120	240	0,930	0,822	1,21
		480	0,945	0,900	0,76
		960	0,825	0,715	0,67
	240	480	0,965	0,950	0,45
		960	0,930	0,887	0,61
	480	960	0,909	0,782	1,15

Fortsetzung von Tabelle 7-26

Prädiktor C(t <sub>1</sub> )	Prädiktor C(t <sub>2</sub> )	Prädiktor C(t <sub>3</sub> )	Korrelationskoeffizient Trainingsgruppe	Korrelationskoeffizient Testgruppe	z- Wert	
t <sub>1</sub> [min]	T <sub>2</sub> [min]	t <sub>3</sub> [min]	R <sub>Trai</sub>	R <sub>Test</sub>	z	
15	30	60	0,809	0,723	0,51	
		120	0,801	0,746	0,34	
		240	0,946	0,923	0,45	
		480	0,941	0,835	1,33	
		960	0,833	0,656	1,01	
	60	120	0,804	0,743	0,37	
		240	0,955	0,926	0,63	
		480	0,940	0,848	1,20	
		960	0,829	0,681	0,87	
	120	240	0,956	0,899	1,05	
		480	0,947	0,887	0,97	
		960	0,838	0,761	0,53	
	240	480	0,987	0,962	1,33	
		960	0,948	0,923	0,50	
	480	960	0,942	0,838	1,33	
	30	60	120	0,743	0,743	0,00
240			0,913	0,905	0,11	
480			0,925	0,841	0,97	
960			0,816	0,666	0,84	
120		240	0,924	0,896	0,40	
		480	0,934	0,881	0,76	
120		960	0,819	0,706	0,67	
240		480	0,971	0,950	0,68	
		960	0,922	0,928	0,10	
480		960	0,934	0,793	1,49	
60		120	240	0,879	0,904	0,30
			480	0,934	0,880	0,77
	960		0,807	0,751	0,35	
	240	480	0,966	0,951	0,46	
		960	0,893	0,916	0,31	
	480	960	0,920	0,844	0,87	
120	240	480	0,967	0,958	0,30	
		960	0,901	0,912	0,15	
	480	960	0,949	0,888	1,00	
240	480	960	0,967	0,959	0,27	

## 8 Abkürzungsverzeichnis

In den Formeln werden folgende Parameter verwendet:

C	Konzentration
p	Signifikanz
R	(multipler) Korrelationsparameter
t	Zeit
t <sub>i</sub>	Zeitpunkte

Im Text werden folgende Abkürzungen verwendet:

a	Jahr
Å	Ångstrom
asympt.	asymptotisch
bidest.	bidestilliert
bzgl.	bezüglich
ca.	circa
DC	<u>D</u> ünnschicht- <u>C</u> hromatographie
d.h.	das heißt
EDTA	<u>E</u> thylen- <u>d</u> iamin- <u>t</u> etra <u>a</u> cetate
evtl.	eventuell
Fa.	Firma
keV	Kiloelektronenvolt
kV	Kilovolt
LSM	<u>L</u> imited <u>S</u> ampling <u>M</u> odell
MeV	Megaelektronenvolt
mg	Milligramm
µL	Mikroliter
min	Minute
mL	Milliliter
o. g.	oben genannte
p. a.	pro analysis
Pat.	Patient

---

$R_{\text{Trai}}, R_{\text{Test}}$	Korrelationsparameter der Trainings- bzw. Testgruppe
s.o.	siehe oben
sog.	Sogenannte
u	Molekulargewicht
UV	<u>ultraviolett</u>
z.B.	zum Beispiel



## 9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1-1: Gegenüberstellung von Etoposid und Etoposid-Phosphat	6
Tabelle 2-1: Kolmogoroff-Smirnoff-Anpassungstest auf Normalverteilung /Bar03/ (gerade Schrift); die kursiv gedruckten Werte sind im Rahmen dieser Arbeit erneut berechnet worden.	12
Tabelle 2-2: Kolmogoroff-Smirnoff-Anpassungstest auf Normalverteilung /Hol96/ (gerade Schrift); die kursiv gedruckten Werte sind im Rahmen dieser Arbeit erneut berechnet worden.	13
Tabelle 2-3: Kolmogoroff-Smirnoff-Test für zwei unabhängige Stichproben der Dissertation /Bar03/ (gerade Schrift); die kursiven Werte sind im Rahmen dieser Arbeit erneut berechnet worden.	13
Tabelle 2-4: Kolmogoroff-Smirnoff-Test für zwei unabhängige Stichproben der Dissertation /Hol96/; die kursiven Werte sind im Rahmen dieser Arbeit erneut berechnet worden.	13
Tabelle 2-5: Kinetik der „Trainingsgruppe Barth“ /Bar03/ für biexponentiellen Abfall mit den hier berechneten Werten (kursiv) und den AUC-Werten aus der Originalarbeit (gerade)	15
Tabelle 2-6: Kinetik der „Trainingsgruppe Barth“ /Bar03/ für biexponentiellen Abfall mit den hier berechneten Werten (kursiv) und den AUC-Werten und Trapez-Fit aus der Originalarbeit (gerade)	15
Tabelle 2-7: Kinetik der „Testgruppe Barth“ /Bar03/ für biexponentiellen Abfall mit den hier berechneten Werten (kursiv) und den AUC-Werten und Trapez-Fit aus der Originalarbeit (gerade)	16
Tabelle 4-1: $R_f$ -Werte für Etoposid und Teniposid	24
Tabelle 5-1: Ausgesuchte Ergebnisse der linearen Regressionsanalyse für die AUC mit einem Prädiktor $C(t)$ in der Trainingsgruppe /Bar03/	27
Tabelle 5-2: Ausgesuchte Ergebnisse der linearen Regressionsanalyse für die AUC mit zwei Prädiktoren $C(t_i)$ in der Trainingsgruppe /Bar03/	27
Tabelle 5-3: Ausgesuchte Ergebnisse der linearen Regressionsanalyse für die AUC mit drei Prädiktoren $C(t_i)$ in der Trainingsgruppe /Bar03/	28
Tabelle 5-4: Ausgesuchtes Ergebnis der Korrelationsanalyse zwischen dem geschätzten und dem empirischen Wert für die AUC in der Testgruppe bei einem Prädiktor $C(t)$ /Bar03/	30

---

Tabelle 5-5: Ausgesuchte Ergebnisse der Korrelationsanalyse zwischen geschätzten und empirischen AUC-Werten in der Testgruppe bei zwei Prädiktoren $C(t_i)$ /Bar03/	31
Tabelle 5-6: Ausgewählte Ergebnisse der Korrelationsanalyse zwischen geschätzten und empirischen AUC-Werten in der Testgruppe bei drei Prädiktoren $C(t_i)$ /Bar03/	31
Tabelle 5-7: Ausgewählte errechnete lineare Regressionsanalyse der AUC mit einem Prädiktor $C(t)$ in der Trainingsgruppe /Hol96/	33
Tabelle 5-8: Ausgesuchte errechnete lineare Regressionsanalysen der AUC mit zwei Prädiktoren $C(t_i)$ in der Trainingsgruppe /Hol96/	33
Tabelle 5-9: Ausgewählte errechnete lineare Regressionsanalysen der AUC mit drei Prädiktoren $C(t_i)$ in der Trainingsgruppe /Hol96/	34
Tabelle 5-10: Bestes Ergebnis der Korrelationsanalyse zwischen den errechneten und den tatsächlichen Werten für die AUC in der Testgruppe bei einem Prädiktor $C(t)$ /Hol96/	35
Tabelle 5-11: Ausgewählte Ergebnisse der Korrelationsanalyse zwischen errechneten und tatsächlichen AUC-Werten in der Testgruppe bei zwei Prädiktoren $C(t_i)$ /Hol96/	36
Tabelle 5-12: Ausgesuchte Ergebnisse der Korrelationsanalyse zwischen errechneten und tatsächlichen AUC-Werten in der Testgruppe bei drei Prädiktoren $C(t_i)$ /Hol96/	36
Tabelle 7-1: Etoposid-Plasmakonzentrationen in [ $\mu\text{g/mL}$ ] der Patienten aus der Dissertation /Bar03/	41
Tabelle 7-2: Kinetik der „Trainingsgruppe Barth“ /Bar03/ für biexponentiellen Abfall mit den hier berechneten Werten (kursiv) und den AUC-Werten aus der Originalarbeit (gerade)	42
Tabelle 7-3: Kinetik der „Trainingsgruppe Barth“ /Bar03/ für biexponentiellen Abfall mit den hier berechneten Werten (kursiv) und den AUC-Werten und Trapez-Fit aus der Originalarbeit (gerade)	42
Tabelle 7-4: Kinetik der „Testgruppe Barth“ /Bar03/ für biexponentiellen Abfall mit den hier berechneten Werten (kursiv) und den AUC-Werten aus der Originalarbeit (gerade)	43

---

Tabelle 7-5: Kinetik der „Trainingsgruppe Barth“ /Bar03/ für biexponentiellen Abfall mit de hier berechneten Werten (kursiv) und den AUC-Werten und Trapez-Fit aus der Originalarbeit (gerade)	43
Tabelle 7-6: Errechnete lineare Regressionsanalyse der AUC mit einem Prädiktor $C(t)$ in der Trainingsgruppe /Bar03/	44
Tabelle 7-7: Errechnete lineare Regressionsanalyse der AUC mit zwei Prädiktoren $C(t_i)$ in der Trainingsgruppe /Bar03/	45
Tabelle 7-8: Errechnete lineare Regressionsanalyse der AUC mit drei Prädiktoren $C(t_i)$ in der Trainingsgruppe /Bar03/	46
Tabelle 7-9: Ergebnisse der Korrelationsanalyse zwischen den errechneten und den tatsächlichen Werten für die AUC in der Testgruppe bei einem Prädiktor $C(t)$ /Bar03/	48
Tabelle 7-10: Vergleich der Korrelationen zwischen Trainings- und Testgruppe bei einem Prädiktor $C(t)$ /Bar03/	49
Tabelle 7-11: Ergebnisse der Korrelationsanalyse zwischen errechneten und tatsächlichen AUC-Werten in der Testgruppe bei zwei Prädiktoren $C(t_i)$ /Bar03/	50
Tabelle 7-12: Vergleich der Korrelationen zwischen Trainings- und Testgruppe bei zwei Prädiktoren $C(t_i)$ /Bar03/	51
Tabelle 7-13: Ergebnisse der Korrelationsanalyse zwischen errechenten und tatsächlichen AUC-Werten in der Testgruppe bei drei Prädiktoren $C(t_i)$ /Bar03/	52
Tabelle 7-14: Vergleich der Korrelationen zwischen Trainings- und Testgruppe bei drei Prädiktoren $C(t_i)$ /Bar03/	53
Tabelle 7-15: Etoposid-Plasmakonzentrationen in [ $\mu\text{g}/\text{mL}$ ] der Patienten aus der Dissertation /Hol96/	54
Tabelle 7-16: Trainigsgruppe /Hol96/ mit berechneten AUC-Werten bei vorgegebenen AUC-Werten und biexponentiellem Abfall	55
Tabelle 7-17: Testgruppe /Hol96/ mit berechneten AUC-Werten bei vorgegebenen AUC-Werten und biexponentiellem Abfall	55
Tabelle 7-18: Errechnete lineare Regressionsanalyse der AUC mit einem Prädiktor $C(t)$ in der Trainingsgruppe /Hol96/	56
Tabelle 7-19: Errechnete lineare Regressionsanalyse der AUC mit zwei Prädiktoren $C(t_i)$ in der Trainingsgruppe /Hol96/	57

---

Tabelle 7-20: Errechnete lineare Regressionsanalyse der AUC mit drei Prädiktoren $C(t_i)$ in der Trainingsgruppe /Hol96/	58
Tabelle 7-21: Ergebnisse der Korrelationsanalyse zwischen den errechneten und den tatsächlichen Werten für die AUC in der Testgruppe bei einem Prädiktor $C(t)$ /Hol96/	60
Tabelle 7-22: Vergleich der Korrelationen zwischen Trainings- und Testgruppe bei einem Prädiktor $C(t)$ /Hol96/	60
Tabelle 7-23: Ergebnisse der Korrelationsanalyse zwischen errechneten und tatsächlichen AUC-Werten in der Testgruppe bei zwei Prädiktoren $C(t_i)$ /Hol96/	61
Tabelle 7-24: Vergleich der Korrelationen zwischen Trainings- und Testgruppe bei zwei Prädiktoren $C(t_i)$ /Hol96/	62
Tabelle 7-25: Ergebnisse der Korrelationsanalyse zwischen errechneten und tatsächlichen AUC-Werten in der Testgruppe bei drei Prädiktoren $C(t_i)$ /Hol96/	63
Tabelle 7-26: Vergleich der Korrelationen zwischen Trainings- und Testgruppe bei drei Prädiktoren $C(t_i)$ /Hol96/	65

## 10 Literatur

- /Bar03/ A. Barth  
Pharmakokinetik von Etoposidphosphat  
Dissertation, Marburg (2003)
- /Ber83/ H.U. Bergmeyer, M. Grassl, H.E. Walter  
Methods of Enzymatic Analysis  
3rd Ed., VCH Weinheim (1983)
- /Bor04/ J. Bortz  
Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler  
Springer Medizin Verlag Heidelberg 2004
- /Bre83/ J.P. Bretauiere, T. Spillman  
Methods of Enzymatic Analysis  
Vol. 4, 75-92, VCH Weinheim (1983)
- /Eks90/ S. Eksborg  
Anthracycline pharmacokinetics. Limited sampling model for plasma  
level monitoring with special reference to epirubicin (farmorubicin)  
Acta Oncol 29 (1990) 339-342
- /Hol81/ J.J.M. Holthuis, H.M. Pinedo  
A sensitive high-performance liquid chromatographics metho for  
determination of the ant-neoplastic agents VP16-213 and VM26 in  
biological fluids  
Anal Chim Acta 130, 23-30 (1981)
- /Hol96/ J.B. Holz  
Entwicklung geeigneter Limited Sampling Modelle zum Drug Monitoring  
von Etoposid  
Dissertation, Marburg (1996)
- /Ili85/ A. Iliadis, M. Bachir-Raho et al.  
Bayesian estimation and prediction of clearance in high-dose  
methotrexate infusions.  
J Pharmacokinet Biopharm 13 (1985) 101-115

- 
- /Jun83a/ H. Jungclas  
Habilitationsschrift  
Fachbereich Physikalische Chemie der Philipps-Universität Marburg  
(1983)
- /Jun83b/ H. Jungclas, H. Danigel, L. Schmidt  
Fractional sampling interface for combined liquid chromatography-mass  
spectrometry with  $^{252}\text{Cf}$  fission fragment-induced ionization  
J Chromatogr 271, 35 (1983)
- /Loo70/ J. C. K. Loo, S. Riegelman  
Assessment of Pharmacokinetic Constants from Postinfusion Blood  
Curves Obtained after I.V. Infusion  
J Pharm Sci 59,1970, 53
- /McN79/ C.J. Mc Neal, R.D. MacFarlane, E.L. Thurston  
Anal Chem 51,2036 (1979)
- /Mut86/ E. Mutschler  
Arzneimittelwirkung  
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1986
- /Säv83/ G. Säve, P. Hakansson, B.U.R. Sundquist, U. Jönsson, G. Olofsson, M.  
Malmquist  
Anal Chem 59, 2059 (1983)
- /Säv87a/ G. Säve, P. Hakansson, B.U.R. Sundquist, U. Jönsson, G. Olofsson  
Nucl Instrum Methods Phys Res B 26, 571 (1987)
- /Säv87b/ G. Säve, P. Hakansson, B.U.R. Sundquist, E. Söderström, S.E.  
Lindquist, J. Berg  
Int J Mass Spectrom Ion Process 78, 259 (1987)
- /Sch85/ H.W. Schmitt, W.E. Kiker, C.F. Williams  
Phys Rev B 137, 837 (1965)

---

## 11 Erklärung

Ich versichere, dass ich meine Dissertation

**„Pharmakokinetik von Etoposid und Etoposid-Phosphat in der Chemotherapie:  
Entwicklung eines einheitlichen Limited Sampling Modells.“**

selbständig, ohne unerlaubte Hilfe angefertigt und mich dabei keiner anderen als der von mir ausdrücklich bezeichneten Quellen und Hilfen bedient habe.

Die Dissertation wurde in der jetzigen oder einer ähnlichen Form noch bei keiner anderen Hochschule eingereicht und hat noch keinen sonstigen Prüfungszwecken gedient.

---

(Ort/Datum)

---

(Unterschrift mit Vor- und Zuname)