

Tartu Ülikool
Loodus- ja täppisteaduste valdkond
Matemaatika ja statistika instituut

Hiie Soeorg

Vankomütsiini individuaalse doosi ennustamine mittelineaarse ja lineaarse segamudeli abil

Matemaatilise statistika eriala
Magistritöö (30 EAP)

Juhendaja: dotsent Märt Möls

Tartu 2020

Vankomütsiini individuaalse doosi ennustamine mittelineaarse ja lineaarse segamudeli abil

Magistritöö
Hiie Soeorg

Lühikokkuvõte. Ravimite manustamine sõltub ravimi farmakokineetikast (kirjeldab ravimi kontsentratsiooni muutumist inimese kehas pärast ravimi manustamist), mis indiviiditi erineb. Seetõttu tuleb erinevatele inimestele sama kontsentratsiooni saavutamiseks manustatada erinevaid ravimi doose, mistõttu on vajalik individuaalseid doose osata ennustada. Patsientide grupp, kelle jaoks individuaalse doosi arvutamine võiks anda suurt kasu, on vankomütsiini - kitsa terapeutilise aknaga ravimid - saavad enneaegsed vastsündinud, kelle farmakokineetika on väga varieeruv. Käesoleva töö eesmärk on farmakokineetikas kasutatavat mittelineaarset segamudelit, kus uuritavaks tunnuseks on kontsentratsioon, ja lineaarset segamudelit, kus uuritavaks tunnuseks on doos, kasutades ennustada mingit kindlat vankomütsiini kontsentratsiooni saavutatavat doosi vastsündinutel ja imikutel. Töö esimese osas antakse ülevaade farmakokineetikast, mittelineaarsest ja lineaarsest segamudelist ning individuaalse doosi ennustamise meetoditest. Töö teises osas koostatakse mittelineaarne ning lineaarne segamudel vankomütsiinravil olnud vastsündinutelt ja imikutelt mõõdetud vankomütsiini kontsentratsioone kasutades ning võrreldakse koostatud mudelite doosi ennustamisvõimet. Tööst selgus, et lineaarse segamudeli doosi ennustamisvõime on märgatavalt parem kui mittelineaarse segamudeli korral. Ootuspäraselt on doosi ennustamine täpsem tinglike ennustuste korral, st kui on kasutatud vastsündinult või imikult eelnevalt mõõdetud kontsentratsioonide põhjal hinnatud individuaalseid juhuslikke mõjusid, võrreldes marginaalsete ennustustega.

CERCS teaduseriala: P160 Statistika, operatsioonanalüüs, programmeerimine, finants- ja kindlustusmatemaatika.

Märksõnad: farmakokineetika, lineaarne segamudel, mittelineaarne segamudel, optimeerimine

Prediction of individual vancomycin dose using nonlinear and linear mixed effects models

Magistritöö
Hiie Soeorg

Abstract. Dosing of various drugs depends on pharmacokinetics (describes changes in concentration of a drug in human body after its administration) that differs between individuals. Therefore different people need different doses to obtain the same concentration, warranting accurate methods for predicting individual doses. A group of patients that would benefit the most from the prediction of individual dose is preterm neonates treated with vancomycin - drug with narrow therapeutic window - due to their highly variable pharmacokinetics. The aim of this thesis is to predict dose that achieves certain concentration in neonates and infants by using pharmacokinetic nonlinear mixed effects model, where the response variable is concentration, and linear mixed effects model, where the response variable is dose. The first part of the thesis gives overview of pharmacokinetics, non-linear and linear mixed effects model and the methods to predict individual dose. In the second part of the thesis, nonlinear and linear mixed effects model are constructed based on vancomycin concentrations measured in neonates and infants and their dose prediction performance is compared. The thesis showed that linear mixed effects model predicted individual dose more accurately compared with nonlinear mixed effects model. As expected, dose prediction was more accurate when conditional predictions were used, i.e. individual random effects estimated based on previously measured concentrations were taken into account, compared with marginal predictions.

CERCS research specialisation: P160 Statistics, operation research, programming, actuarial mathematics.

Keywords: pharmacokinetics, linear mixed effects model, nonlinear mixed effects model, optimization

Sisukord

Sissejuhatus	6
1 Farmakokineetika	8
1.1 Ühekambriiline mudel	8
1.2 Kovariaadid	11
1.2.1 Jaotusruumala ja kliirensi seos kehakaaluga	12
1.2.2 Kliirensi seos neerufunktsiooniga	12
2 Mittelineaarne segamudel	15
2.1 Mittelineaarse segamudeli üldkuju	15
2.2 Mudeli parameetrite hindamine	17
2.2.1 FOCEI	18
2.2.2 Juhuslike mõjude hindamine	23
2.3 Mudeli valik	24
2.4 Mudeli sobivuse kontrollimine	26
3 Lineaarne segamudel	29
3.1 Lineaarse segamudeli üldkuju	29
3.2 Mudeli parameetrite hindamine	30
3.2.1 Suurima tõepära meetod	32
3.3 Mudeli valik	33
3.4 Mudeli sobivuse kontrollimine	34
4 Individuaalse doosi ennustamine	36
4.1 Doosi ennustamine mittelineaarse segamudeli abil	37
4.2 Doosi ennustamismeetodite võrdlemine	38
5 Vankomütsiini individuaalse doosi ennustamine andmestikul	40
5.1 Kirjeldav statistika	41
5.2 Mittelineaarne segamudel	42
5.3 Lineaarne segamudel	47
5.4 Doosi ennustamine valideerimisandmestikus	53

Kokkuvõte	65
Kirjandus	67
Lisad	71
Lisa 1: Juhuslike mõjude ja kovariaatide hajuvusdiagrammid mudelis A4	71
Lisa 2: Juhuslike mõjude ja kovariaatide hajuvusdiagrammid mudelis A6	73
Lisa 3: Juhuslike mõjude ja kovariaatide hajuvusdiagrammid mudelis A7	74
Lisa 4: Mittelineaarsete segamudelite Akaike informatsioonikriteeriumid .	75
Lisa 5: Lineaarsete segamudelite Akaike informatsioonikriteeriumid . . .	75
Lisa 6: Mittelineaarse segamudeli sobivus valideerimisandmestikus	76
Lisa 7: Lineaarse segamudeli sobivus valideerimisandmestikus	78
Lisa 8: Valideerimisandmestiku 2. episoodi doosi ennustusvõime näitajad	80
Lisa 9: Valideerimisandmestiku 1. episoodi 1.-4. kontsentratsiooni dooside ennustused ja tegelikud doosid	83
Lisa 10: Valideerimisandmestiku 2. episoodi 1.-2. kontsentratsiooni doo- side ennustused ja tegelikud doosid	87
Lisa 11: Doosi ennustamise mudelite/meetodite võrdlus 1. episoodi kont- sentratsioonide korral	89
Lisa 12: Doosi ennustamise mudelite/meetodite võrdlus 2. episoodi kont- sentratsioonide korral	92
Lisa 13: Optimeeritavate funktsioonide väärtused	94

Sissejuhatus

Ravimite manustamine sõltub farmakokineetikast (kirjeldab ravimi kontsentratsiooni muutumist inimese kehas pärast ravimi manustamist) ja farmakodünaamikast (kirjeldab ravimi toimet organismis). Arvestades farmakodünaamikat, leitakse ravimi doos, mille abil on suurim tõenäosus saavutada soovitud kontsentratsioon konkreetsel patsiendil. Selleks on aastakümneid kasutatud mittelineaarseid segamudeleid, milles uuritav tunnus on kontsentratsioon ning argumenttunnused on manustatud doos ning manustamise aeg ja patsiendi kovariaadid, näiteks kehakaal. Selliste mudelite korral on leitud konkreetse patsientide grupi jaoks sobiv doos simulatsioonide teel.

Viimastel aastatel on väljatöötatud mudeleid hakatud kasutama individuaalsete dooside ennustamiseks, eelkõige ravimite korral, mille farmakokineetika ennustatavus on halb või mille terapeutiline aken (kontsentratsioonide vahemik, mille juures on ravim efektiivne, kuid mitte veel toksiline) on väike [27]. Väljatöötatud mudeleid kasutades ja patsiendi andmeid ning mõõdetud kontsentratsioone arvesse võttes saab tarkvara abil modelleerida igale patsiendile kontsentratsiooni-aja kõver ning ennustada kontsentratsioone pärast mingi doosi manustamist. Selle abil on võimalik leida optimaalseim doos, mis kindlal ajahetkel kõige suurema tõenäosusega tabab soovitud kontsentratsioonide vahemikku [27].

Patsientide grupp, kelle jaoks individuaalse doosi arvutamine võiks anda suurt kasu, on vastsündinud. Vastsündinutel on ravimite farmakokineetika raskesti prognoositav kiire kasvamise, organite küpsemise ja kaasnevate haiguste tõttu. Vankomütsiin on vastsündinutel sagedasti manustatav ravim, mida kasutatakse peamiselt enneaegsetel vastsündinutel stafülokokkide poolt põhjustatud sepsise ravis, kuid mille farmakokineetika on raskesti ennustatav ning toksilised kontsentratsioonid on üsna lähedal soovitud kontsentratsioonile. Vankomütsiini manustamise korral on ravimi kontsentratsiooni eesmärkvahemik 10-15 mg/L. Kontsentratsiooni saavutamiseks soovitud tasemele määratakse vankomütsiini kontsentratsioone ravi käigus, mille põhjal korrigeeritakse doose, kuid farmakokineetika suure varieeruvuse tõttu on eesmärk-kontsentratsiooni keeruline saavutada. Seetõttu on van-

komütsiin üks esimestest ravimitest, mille individuaalset doseerimist on hakatud kliinistes uuringutes katsetama [27].

Farmakokineetika mittelineaarsed segamudelid vajavad tavaliselt spetsiaalset tarkvara, millega mudeleid sobitada. Lisaks on mudelite sobitamise arvutuslikud protsessid suhteliselt aeglased. Individuaalsed doosi leidmise tarkvara nõuavad spetsiaalset andmestruktuuri ning simulatsioonide teel doosi arvutamine on ajakulukas, mis takistab selliste tarkvaraprogrammide kliinilisse praktikasse kasutuselevõttu. Alternatiiv tavapärastele farmakokineetika segamudelitele võiks olla doosi kirjeldav lineaarne segamudel. Lineaarsed segamudelid on töötanud farmakokineetika ennustamisel sama hästi kui kontsentratsiooni kirjeldavad farmakokineetika mittelineaarsed segamudelid [7]. Mõnede ravimite sobivaima doosi leidmiseks on kasutatud ka lineaarseid mudeleid, kus uuritavaks tunnuseks on doos [9].

Käesoleva töö eesmärk on koostada mudel, mille abil saaks ennustada mingit konkreetset eesmärk-kontsentratsiooni saavutavat doosi Eestis vankomütsiinravi vajavate vastsündinute ja imikute jaoks. Selleks leitakse treeningandmestikul sobivaim vankomütsiini kontsentratsioone kirjeldav mittelineaarne segamudel ning doosi ennustav lineaarne segamudel. Erinevate mudelite doosi ennustamisvõimet hinnatakse valideerimisandmestikul.

1. Farmakokineetika

Farmakokineetika kirjeldamise olulisimad parameetrid on jaotusruumala V ja kliirens CL või eliminatsioonikordaja $k = \frac{CL}{V}$ [28]. Kliirens CL , mis on defineeritud kui vere, plasma või seerumi ruumala, millest ravim elimineeritakse pöördumatult ajaühiku jooksul. Kliirensi ühikuks on ruumala/ajaühikus, tavaliselt L/h. Ravimi eliminatsioon võib toimuda mitmete organite kaudu, näiteks metabolismi abil maksas, eliminatsioon neerude või sapi kaudu. Jaotusruumala V on proportsionaalsuse konstant manustatud doosi ja süsteemse kontsentratsiooni C vahel: doos = $\frac{C}{V}$. Seega on jaotusruumala näiline ruumala, milles on ravim jaotunud, et veres, plasmas või seerumis oleks mõõdetud kontsentratsioon [28].

1.1 Ühekambriline mudel

Farmakokineetika analüüsimisel mittelineaarsete segamudelite abil kirjeldatakse ravimi kontsentratsiooni muutumist ühe või mitme kambri abil, seejuures kambri ei esinda mingit kindlat organit (välja arvatud juhul, kui mõõdetud kontsentratsioonid on saadud konkreetsest kohast, näiteks seljaajuvedelikust) [28]. Iga kamber kirjeldab erinevat ravimi jaotumise kiirust, mis on nähtav kui mitmefaasiline kontsentratsioonide langus vere kontsentratsioonide-aja graafikul. Tsentraalne kamber sisaldab süsteemse vereringe kontsentratsioone. Kui ravim jaotub kiiresti pärast manustamist, on ühe-kambriline mudel (ehk ainult tsentraalne kamber) adekvaatne farmakokineetika kirjeldamiseks. Hüdrofiilsed ravimid, sh vankomütsiin, on vees lahustuvad, mistõttu jaotuvad peamiselt süsteemses vereringes [28]. Enamus vankomütsiini mudeleid ongi kirjeldanud farmakokineetikat ühekambrilise süsteemi abil [27], kuid mitmekambriliste mudelite valikut takistab ka tavaliselt ainult piikning minimaalse kontsentratsiooni (võetud vahetult enne uue doosi manustamist) määramine, mistõttu ravimi jaotumise faase ei saa täpselt kirjeldada.

Enamasti on farmakokineetilised protsessid (imendumine, jaotumine, eliminatsioon) esimest järku, st protsessi kiirus on proportsionaalne kontsentratsiooniga $C(t)$ (t - ajahetk, millal kontsentratsioon mõõdeti) astmel üks [1]. Ühekambrilises süsteemis väheneb ravimi kontsentratsiooni ühe esimest järku protsessina:

$$\frac{dC(t)}{dt} = -kC(t), \quad (1.1)$$

kus k on eliminatsioonikordaja. $C(t)$ ehk kontsentratsioon ajahetkel t avaldub diferentsiaalvõrrandist 1.1 kujul [1]

$$C(t) = C_0 e^{-kt}, \quad (1.2)$$

kus C_0 on algne kontsentratsioon, st kontsentratsioon ajahetkel $t = 0$. Kui ajahetkel $t = 0$ manustati ühe hetkega ravimi doos suurusega D , mis jaotus jaotusruumala V peale ära, on kontsentratsioon t ajaühiku pärast

$$C(t) = \frac{D}{V} e^{-kt}. \quad (1.3)$$

Kui tähistada doosi D manustamise ajahekke tähisega T_D ja kui $t \geq T_D$, siis saab valem 1.3 kujul [3]

$$C(t) = \frac{D}{V} e^{-k(t-T_D)}.$$

Infusiooni teel ravimi manustamine on null-järku protsess, st manustamise kiirus on proportsionaalne kontsentratsiooniga $C(t)$ astmel 0 (ehk ei sõltu kontsentratsioonist $C(t)$) [1]. Samal ajal toimub esimest järku eliminatsiooniprotsess (valem 1.1). Seega kontsentratsiooni muutumine infusiooni manustamise ajal on kirjeldatav valemiga [1]

$$\frac{dC(t)}{dt} = R - kC(t), \quad (1.4)$$

kus R on ravimi manustamise kiirus (mg/L/h). Diferentsiaalvõrrandit lahendadas jõuame võrduseni

$$\int \frac{dC(t)}{R - kC(t)} = \int dt,$$

millest saame

$$-\frac{1}{k} \log |R - kC(t)| = t + c,$$

kus c on määramata integraali lahendamisest saadud konstant. Et ravimi manustamise ajal eeldatavasti peaks kontsentratsioon tõusma, siis 1.4 põhjal $R - kC(t) > 0$

(niikaua kuni $t < I$, kus I on infusiooni manustamise kestus). Seega

$$R - kC(t) = e^{-kt-kc}.$$

Avaldades kontsentratsiooni, saame

$$C(t) = \frac{R}{k} - \frac{e^{-kt-kc}}{k}.$$

Konstandi e^{-kc} leiame, kui arvestame, et ajahetkel $t = 0$ oli kontsentratsioon $C(t) = 0$. Seega $0 = \frac{R}{k} + \frac{e^{-kc}}{k}$, millest $e^{-kc} = -R$. Kokkuvõttes avaldub kontsentratsioon [1]

$$C(t) = \frac{R}{k}(1 - e^{-kt}).$$

Kui manustada doos D infusiooni kestuse I jooksul, kui ravimi jaotusruumala organismis on V , siis ravimi manustamise kiirus on $R = \frac{D}{I \cdot V}$ ning seega infusiooni ajal avaldub kontsentratsioon [3]

$$C(t) = \frac{D}{I \cdot V \cdot k}(1 - e^{-kt}). \quad (1.5)$$

Kontsentratsiooni maksimum saavutatakse infusiooni lõpul ehk ajahetkel $t = I$ ning see on

$$C(t) = \frac{D}{I \cdot V \cdot k}(1 - e^{-kI}).$$

Kontsentratsioon pärast infusiooni lõppu on valemi 1.2 abil [3]

$$C(t) = \frac{D}{I \cdot V \cdot k}(1 - e^{-kI})e^{-k(t-I)}. \quad (1.6)$$

Kui doos manustati ajahetkel T_D , siis saavad valemid 1.5 ja 1.6 kuju [3]

$$C(t) = \frac{D}{I \cdot V \cdot k}(1 - e^{-k(t-T_D)}),$$

$$C(t) = \frac{D}{I \cdot V \cdot k}(1 - e^{-kI})e^{-k(t-T_D-I)}.$$

Kui ravimit manustatakse mitu doosi, siis manustatud dooside poolt tekitatud kontsentratsioonid summeeruvad. Kasutades tähistusi

- $C_j(t_j)$ - j . mõõdetud kontsentratsioon (mg/L) ajahetkel t_j (h pärast esimese

doosi manustamist),

- T_i - i . doosi manustamise aeg (h pärast esimese doosi manustamist; see tähendab $T_1 = 0$),
- D_i - i . doosi suurus (mg),
- I_i - i . doosi manustamise kestust (h),
- $m_j = \max\{i | T_i < t_j\}$ - viimase doosi järekorranumber enne j . kontsentratsiooni mõõtmist,

avaldub j . kontsentratsioon ajahetkel t_j eelneva raviskeemi (kirjeldatud D_i, T_i, I_i abil) kaudu indiviidil jaotusruumalaga V ja eliminatsioonikordajaga k järgmiselt [3]:

$$C_j(t_j) = \begin{cases} \sum_{i=1}^{m_j-1} \frac{D_i}{I_i V \cdot k} (1 - e^{-kI_i}) e^{-k(t_j - T_i - I_i)} + \\ + \frac{D_{m_j}}{I_{m_j} V \cdot k} (1 - e^{-k(t_j - T_{m_j})}), & T_{m_j} \leq t_j \leq T_{m_j} + I_{m_j}, \\ \sum_{i=1}^{m_j} \frac{D_i}{I_i V \cdot k} (1 - e^{-kI_i}) e^{-k(t_j - T_i - I_i)}, & T_{m_j} + I_{m_j} < t_j. \end{cases} \quad (1.7)$$

Tavaliselt on teada patsiendile manustatud ravimi dooside (kokku d) suurused $D_i, i = 1, \dots, d$, dooside manustamise ajahetked $T_{D_i}, i = 1, \dots, d$ ning dooside manustamise kestused $I_i, i = 1, \dots, d$. Ravimi kontsentratsiooni $C(t)$ mingil kindlal ajahetkel t saab mõõta vereplasmast (või vajadusel muust kehavedelikust või koe filtraadist). Niisiis on enamasti tundumatuteks suurusteks valemis 1.7 jaotusruumala V ja eliminatsioonikordaja k . Teades vähemalt kaht kontsentratsiooni $C_1(t_1), C_2(t_2)$ ajahetkedel t_1, t_2 ja manustatud doosi suurust ning manustamise aega, saab leida V ja k väärtused. Eliminatsioonikordaja k asemel kasutatakse tihti ravimi kontsentratsiooni muutumise kirjeldamisel kliirensit CL , mis avaldub eliminatsioonikordaja abil kujul $CL = k \cdot V$.

1.2 Kovariaadid

Ravimite farmakokineetikat mõjutavad mitmed indiviidipoolsed tunnused - näiteks kehakaal, vanus, neerude kaudu elimineerivate ravimite korral neerufunktsioon.

Sellised kovariaadid lisatakse tihti farmakokineetikat kirjeldavate valemite V ja CL avaldistesse, tavaliselt juba standardiks saanud kujul.

1.2.1 Jaotusruumala ja kliirensi seos kehakaaluga

Jaotusruumala ja kliirens on farmakokineetika mudelites allomeetriliselt skaleeritud (tähendab bioloogilise parameetri seostamist mingisse astmesse tõstetud kaaluga) [11]. Jaotusruumala on lineaarselt seotud kehakaaluga W [13], avaldades kujul

$$V = V_{STD} \frac{W}{W_{STD}},$$

kus V_{STD} on standardse indiviidi kehakaaluga W_{STD} jaotusruumala. Kliirens on seotud kehakaaluga astendajaga 0.75 [13]:

$$CL = CL_{STD} \left(\frac{W}{W_{STD}} \right)^{0.75},$$

kus CL_{STD} on standardse indiviidi jaotusruumala. Mõnikord hinnatakse W astendaja kliirensi valemist uuringus kogutud andmete põhjal, kuid saadud hinnangud on tihti ebatäpsed valimi väiksuse ning väikese kehakaalu varieeruvuse tõttu, mistõttu W astendaja hindamine andmete põhjal ei paranda mudeli kirjeldusvõimet [13]. Standardseks kehakaaluks W_{STD} võib võtta uuringus osalenute mediaankaalu.

1.2.2 Kliirensi seos neerufunktsiooniga

Allomeetriline skaleerimine kirjeldab CL lastel ja täiskasvanutel hästi, kuid vastsündinutel siiski ebapiisavalt, kuna vastsündinutel on ravimite eliminatsioonimehhanismid veel ebaküpsed [11]. Seetõttu kirjeldatakse CL lisaks ka vanust arvesse võttes. Neerude kaudu elimineeritavate ravimite, näiteks vankomütsiin, korral kasutatakse sageli neerufunktsiooni küpsuse hindamiseks sigmoidaalset funktsiooni (RF, ingl k *renal function*), mis sõltub postmenstruaalsest vanusest PMA (gestatsioonivanuse ja sünnijärgse ehk postnataalse vanuse summa) (nädalates) [23]:

$$RF = \frac{PMA^{Hill}}{PMA_{50}^{Hill} + PMA^{Hill}}, \quad (1.8)$$

kus PMA_{50} on PMA nädalates, millal saavutakse 50% küpsust neerufunktsioonist ja $Hill$ on sigmoidaalset funktsiooni kujuparameeter. Sageli kasutatakse sigmoidaalset funktsiooni parameetrite väärtustena $PMA_{50} = 55.4$ ja $Hill = 3.33$, mis

leiti väga enneagsete kuni noorte täiskasvanute neerufunktsiooni hinnanud töös [23].

Neerufunktsiooni konkreetsetel patsiendil saab ka hinnata, mõõtes veres kreatiniini CR (lihastes ainevahetuse käigus tekkiv aine, mis eritub peamiselt neerude kaudu) kontsentratsiooni ($\mu\text{mol/L}$). Vankomütsiini kontsentratsiooni kirjeldatavate mudelite korral on CR kliirensi valemis ligikaudu pooltel juhtudest [32]. Kuna suurem CR väärtus tähendab neerude langenud funktsiooni, siis kreatiniini kontsentratsioon lisatakse CL valemisse pöördvõrdeliselt koos astendajaga θ_{CR} , tihti kujul

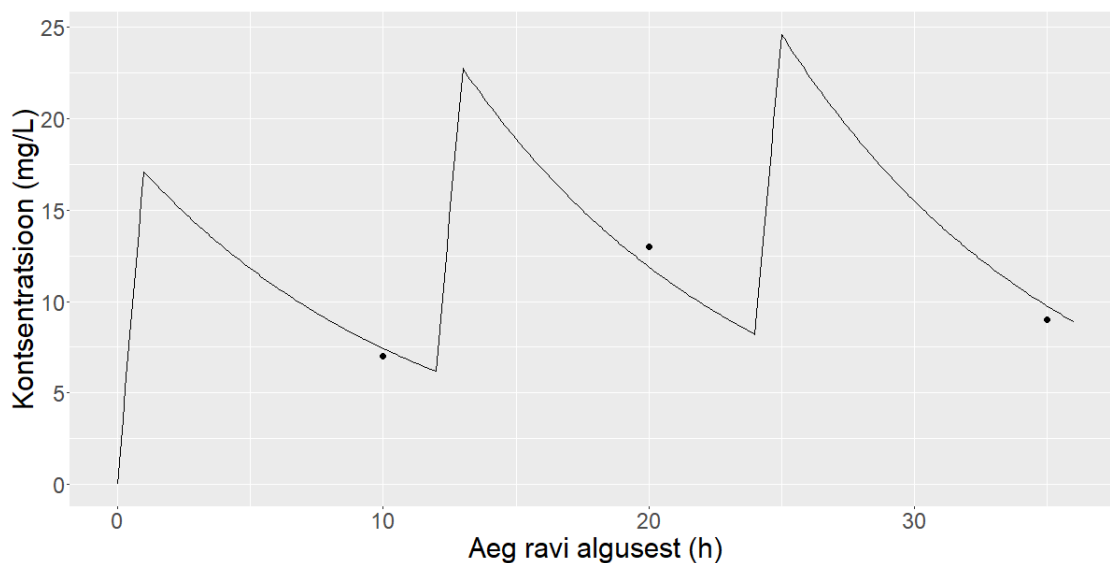
$$CL = CL_{STD} \left(\frac{W}{W_{STD}} \right)^{0.75} \text{RF} \left(\frac{CR_{STD}}{CR} \right)^{\theta_{\text{CR}}},$$

kus CR_{STD} on standardse indiviidi kreatiniini väärtus, milleks võib võtta mediaanväärtuse valimis.

Näiteks leidsid Zhao jt [25], et vastsündinute ja imikute vankomütsiini farmakokineetikat kirjeldavad parameetrid V ja CL olid seotud lisaks kehakaalule W (g) ka sünnikaaluga BW (g), postnataalse vanusega PNA (päevades) ja kreatiniini kontsentratsiooniga CR ($\mu\text{mol/L}$):

$$\begin{aligned} V &= 0.791 \left(\frac{W}{1416} \right)^{0.898}, \\ CL &= 0.0571 \left(\frac{W}{1416} \right)^{0.513} \left(\frac{BW}{1010} \right)^{0.599} \left(1 + 0.282 \frac{PNA}{17} \right) \left(\frac{42}{CR} \right)^{0.525}. \end{aligned} \quad (1.9)$$

Joonis 1.1 näitab vankomütsiini kontsentratsiooni muutumise graafikut ajas, kui mediaankaaluga 1.416 kg ja -sünnikaaluga 1.01 kg vastsündinule, kelle postnataalne vanus on 17 päeva ning kreatiniini kontsentratsioon $42 \mu\text{mol/L}$, manustatakse iga 12 h tagant infusioonikestusega 1 h doos suurusega 14.16 mg (10 mg/kg). Sellisel vastsündinul on Zhao jt mudeli järgi jaotusruumala $V = 0.791$ ja kliirens $CL = 0.073$ (ja eliminatsioonikordaja $k = 0.0925$). Kui patsiendilt mõõdetakse ravimi tegelik kontsentratsioon (joonisel 1.1 punktidenä), ei asetse mõõdetud väärtus täpselt joonistatud graafiku joone peal, isegi kui kontsentratsiooni muutumist kirjeldav valem on õige.



Joonis 1.1: Vankomütsiini kontsentratsiooni muutumise graafik ajas Zhao jt mudeli järgi [25], kui jaotusruumala on $V = 0.791$ ja eliminatsioonikordaja $k = 0.0925$ ning iga 12 h tagant manustatakse infusioonikestusega 1 h doos suurusega 14.16 mg mediaankaaluga 1.416 kg ja -sünnikaaluga 1.01 kg vastsündinule, kelle postnataalne vanus on 17 päeva ning kreatiniini kontsentratsioon $42 \mu\text{mol/L}$. Mustad punktid näitavad patsiendilt mõõdetud tegelikke kontsentratsioone.

Erinevus mudeli järgi ennustatavast kontsentratsioonist tuleneb nii sellest, et valemid 1.9 kirjeldavad vastsündinute ja imikute V ja CL mediaanväärtusi, kuid mitte täpselt iga indiviidi jaoks, aga ka näiteks kontsentratsiooni määramise meetodika varieeruvusest, proovi võtmise ajalistest või meetodilistest kõrvalekalletest. Seetõttu kirjeldamaks ravimi kontsentratsiooni muutumist konkreetsel patsiendil lubatakse V ja CL erinevust patsiendi kovariaatide poolt ennustatud väärtustest, st lisatakse juhuslikud mõjud jaotusruumalale ja kliirensile, ning lisatakse valemisse 1.7 vealiige. Soovides ise hinnata niisuguse mudeli V ja CL valemities olevate parameetrite väärtusi, mis kirjeldavate vastavate kovariaatide väärtustega patsientide V ja CL keskmisi või mediaanväärtusi, vajatakse korduvaid mõõtmisi mitmetelt patsientidelt (kokku N). Niisugune lähenemine vajab segamudelite kasutamist. Kuna valemis 1.7 on parameetrid mittelineaarselt, kasutatakse farmakokineetikas ravimi kontsentratsiooni kirjeldamiseks mittelineaarseid segamudeleid.

2. Mittelineaarne segamudel

2.1 Mittelineaarse segamudeli üldkuju

Mittelineaarse segamudeli üldkuju i . indiviidi (kokku N indiviidi) jaoks on [15]

$$\mathbf{y}_i = \mathbf{f}(\phi_i(\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\eta}_i, \mathbf{A}_i, \mathbf{B}_i), \mathbf{X}_i) + \boldsymbol{\varepsilon}_i. \quad (2.1)$$

Valemis on \mathbf{y}_i i . indiviidil mõõdetud kontsentratsioonide n_i -vektor, $\boldsymbol{\varepsilon}_i$ vealiikmete n_i -vektor \mathbf{y}_i jaoks, \mathbf{f} mittelineaarse funktsiooni väärtused, mis sõltuvad argument-tunnuste maatriksist \mathbf{X}_i ja parameetrite vektorist ϕ_i

$$\phi_i = \mathbf{A}_i\boldsymbol{\theta} + \mathbf{B}_i\boldsymbol{\eta}_i, \quad \boldsymbol{\eta}_i \sim N(\mathbf{0}, \boldsymbol{\Omega}), \quad (2.2)$$

kus $\boldsymbol{\theta}$ on fikseeritud parameetrite p -vektor, $\boldsymbol{\eta}_i$ on i . indiviidi juhuslike mõjude q -vektor, \mathbf{A}_i ja \mathbf{B}_i on disainimaatriksid (sisaldavad ka kovariaate) vastavalt fikseeritud ja juhuslike mõjude jaoks ja $\boldsymbol{\Omega}$ on juhuslike mõjude kovariatsioonimaatriks. Vealiikmete vektor $\boldsymbol{\varepsilon}_i$ on mitmemõõtmelise normaaljaotusega $\boldsymbol{\varepsilon}_i \sim N(\mathbf{0}, \boldsymbol{\Sigma}_i)$ ning sõltumatu juhuslikest mõjudest, st $\boldsymbol{\eta}_i \perp \boldsymbol{\varepsilon}_i$ iga $i \in \{1, \dots, N\}$ korral [15]. Viimane eeldus on enamasti farmakokineetika mudelite jaoks liiga kitsendav, sest vealiikmete $\boldsymbol{\varepsilon}_i$ varieeruvus sõltub tihti kontsentratsioonist ehk ennustatavast juhuslikust suurusest \mathbf{y}_i ning eeldatakse hoopis $\boldsymbol{\varepsilon}_i | \boldsymbol{\eta}_i \sim N(\mathbf{0}, \boldsymbol{\Sigma}_i)$. Enamasti on mudelis vealiikmete tinglik dispersioon konstantne ning proportsionaalse vea summa, st $D(\varepsilon_{i,j} | \boldsymbol{\eta}_i) = \sigma_{add}^2 + \sigma_{prop}^2 E(y_{i,j} | \boldsymbol{\eta}_i)^2$. Kuna $E(\boldsymbol{\varepsilon}_i | \boldsymbol{\eta}_i) = \mathbf{0}$, siis vealiikmete dispersioon $D(\varepsilon_{i,j}) = E(D(\varepsilon_{i,j} | \boldsymbol{\eta}_i))$ ei sõltu enam juhuslikest mõjudest $\boldsymbol{\eta}_i$. Kuna niisugune varieeruvuse funktsioon on enamasti mittelineaarne $\boldsymbol{\eta}_i$ suhtes, siis vealiikmete dispersiooni leidmine analüütiliselt on tihti keeruline. Seetõttu kasutatakse ligikaudset proportsionaalset varieeruvust, milles keskväertus $E(y_{i,j} | \boldsymbol{\eta}_i)$ asendatakse hinnanguga $\hat{y}_{i,j}$, mille korral $D(\varepsilon_{i,j}) \approx \sigma_{add}^2 + \sigma_{prop}^2 \hat{y}_{i,j}^2$ ning vealiikmed on sõltumatud juhuslikest mõjudest [20]. Indiviidide vahel on vealiikmed ja juhuslikud mõjud sõltumatud, st $\boldsymbol{\varepsilon}_i \perp \boldsymbol{\varepsilon}_j$ ja $\boldsymbol{\eta}_i \perp \boldsymbol{\eta}_j$ iga $i \neq j$ korral ($i, j \in \{1, \dots, N\}$) [15].

Defineerime vektorid pikkusega $n = \sum_{i=1}^N n_i$ $\mathbf{y} = (\mathbf{y}_1^T, \mathbf{y}_2^T, \dots, \mathbf{y}_N^T)^T$ ja $\boldsymbol{\varepsilon} = (\boldsymbol{\varepsilon}_1^T, \boldsymbol{\varepsilon}_2^T, \dots, \boldsymbol{\varepsilon}_N^T)^T$ ning vektorid pikkusega Nq $\boldsymbol{\phi} = (\boldsymbol{\phi}_1^T, \boldsymbol{\phi}_2^T, \dots, \boldsymbol{\phi}_N^T)^T$ ja $\boldsymbol{\eta} = (\boldsymbol{\eta}_1^T, \boldsymbol{\eta}_2^T, \dots, \boldsymbol{\eta}_N^T)^T$ ning maatriksid

$$\mathbf{X} = \begin{bmatrix} \mathbf{X}_1 \\ \mathbf{X}_2 \\ \dots \\ \mathbf{X}_N \end{bmatrix}, \boldsymbol{\Omega}^* = \mathbf{I}_N \otimes \boldsymbol{\Omega} \begin{bmatrix} \boldsymbol{\Omega} & \mathbf{0} & \dots & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \boldsymbol{\Omega} & \dots & \mathbf{0} \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ \mathbf{0} & \mathbf{0} & \dots & \boldsymbol{\Omega} \end{bmatrix} \text{ ja } \boldsymbol{\Sigma} = \begin{bmatrix} \boldsymbol{\Sigma}_1 & \mathbf{0} & \dots & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \boldsymbol{\Sigma}_2 & \dots & \mathbf{0} \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ \mathbf{0} & \mathbf{0} & \dots & \boldsymbol{\Sigma}_N \end{bmatrix},$$

kus $\mathbf{0}$ tähistab maatriksit, milles kõik elemendid on 0 [15, 10]. Siis mudel 2.1 kogu andmestiku jaoks on [15]

$$\mathbf{y} = \mathbf{f}(\boldsymbol{\phi}, \mathbf{X}) + \boldsymbol{\varepsilon},$$

seejuures $\boldsymbol{\eta} \sim N(\mathbf{0}, \boldsymbol{\Omega}^*)$, $\boldsymbol{\varepsilon} \sim N(\mathbf{0}, \boldsymbol{\Sigma})$ ja $\mathbf{y}|\boldsymbol{\eta} \sim N(\mathbf{f}(\boldsymbol{\phi}, \mathbf{X}), \boldsymbol{\Sigma})$.

Ühekambrilise farmakokineetika mudeli korral on mittelineaarseks funktsiooniks f kontsentratsioon kirjeldav funktsioon 1.7, \mathbf{X}_i koosneb kontsentratsioonide \mathbf{y}_i mõõtmise ajast ning eelnevat doseerimisskeemi kirjeldavatest andmetest (dooside manustamise ajad, kestused ja suurused) ning tavaliselt $\boldsymbol{\phi}_i = (CL_i \ V_i)^T$ (teine võimalus oleks parameetritena kasutada eliminatsioonikordajat kliirensi asemel ja jaotusruumala $\boldsymbol{\phi}_i = (k_i \ V_i)^T$). Et tagada $CL_i > 0, V_i > 0$, siis enamasti eeldatakse, et CL_i ja V_i on lognormaalse jaotusega ja funktsioon 1.7 reparametriseeritakse, võttes $V = e^{\log V}, CL = e^{\log CL}, k = e^{\log CL - \log V}$. Sellisel juhul on võrduses 2.2 $\boldsymbol{\phi}_i = (\log CL_i \ \log V_i)^T$ [20]. Näiteks mudeli korral, milles i . indiviidi jaotusruumala sõltub kaalust W_i ,

$$V_i = V_0 \left(\frac{W_i}{70} \right) e^{\eta_{V,i}},$$

ja kliirens kaalust ning kreatiniini väärtusest CR_i ,

$$CL_i = CL_0 \left(\frac{W_i}{70} \right)^{0.75} \left(\frac{50}{CR_i} \right)^{\theta_{CR}} e^{\eta_{CL,i}},$$

on võrrandis 2.2 esinevad matriksid ja vektorid järgmised:

$$\phi_i = \begin{pmatrix} \log CL_i \\ \log V_i \end{pmatrix}, \quad \mathbf{A}_i = \begin{pmatrix} 1 & 0 & \log \frac{W_i}{70} & \log \frac{50}{CR_i} & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & \log \frac{W_i}{70} \end{pmatrix},$$

$$\boldsymbol{\theta} = \begin{pmatrix} \log CL_0 \\ \log V_0 \\ 0.75 \\ \theta_{CR} \\ 1 \end{pmatrix}, \quad \mathbf{B}_i = \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{pmatrix}, \quad \boldsymbol{\eta}_i = \begin{pmatrix} \eta_{CL,i} \\ \eta_{V,i} \end{pmatrix}.$$

Seejuures hinnatavad fikseeritud parameetrid vektoris $\boldsymbol{\theta}$ on $\log CL_0$, $\log V_0$ ja θ_{CR} . Võrrand 2.2 saab kuju

$$\begin{pmatrix} \log CL_i \\ \log V_i \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & 0 & \log \frac{W_i}{70} & \log \frac{50}{CR_i} & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & \log \frac{W_i}{70} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \log CL_0 \\ \log V_0 \\ 0.75 \\ \theta_{CR} \\ 1 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \eta_{CL,i} \\ \eta_{V,i} \end{pmatrix},$$

millest

$$\log CL_i = \log CL_0 + 0.75 \log \frac{W_i}{70} + \theta_{CR} \log \frac{50}{CR_i} + \eta_{CL,i},$$

$$\log V_i = \log V_0 + \log \frac{W_i}{70} + \eta_{V,i}.$$

2.2 Mudeli parameetrite hindamine

Mudeli parameetrid hinnatakse tavaliselt suurima tõepära meetodil (ML, ingl k *maximum likelihood*), mille korral maksimeeritakse parameetrite $\boldsymbol{\theta}$ ja $\boldsymbol{\delta}$ (kus $\boldsymbol{\delta} = [\boldsymbol{\delta}_\Omega^T \quad \boldsymbol{\delta}_\Sigma^T]^T$ on parameetrite vektor, mis määrab $\boldsymbol{\Omega} = \boldsymbol{\Omega}(\boldsymbol{\delta}_\Omega)$ ja $\boldsymbol{\Sigma}_i = \boldsymbol{\Sigma}_i(\boldsymbol{\delta}_\Sigma)$) tõepära kõigi N indiviidi vaatluste vektori \mathbf{y} suhtes, $L(\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\delta}|\mathbf{y})$, mida saab avaldada mõõtmiste \mathbf{y} marginaaltiheduse $p(\mathbf{y}|\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\delta})$ kaudu [30]. Et kõik N indiviidi on sõltumatud, siis marginaaltihedus kõigi indiviide kontsentratsioonide \mathbf{y} jaoks on iga üksiku indiviidi kontsentratsioonide \mathbf{y}_i marginaaltiheduste korrutis

$$p(\mathbf{y}|\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\delta}) = \prod_{i=1}^N p(\mathbf{y}_i|\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\delta})$$

ja valimi kogu tõepära on indiviidide mõõtmiste \mathbf{y}_i tõepärade korrutis

$$L(\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\delta}|\mathbf{y}) = \prod_{i=1}^N L_i(\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\delta}|\mathbf{y}_i). \quad (2.3)$$

Maksimeeritav tõepära i . indiviidi korral avaldub kui marginaaltihedus ja seega integraalina

$$\begin{aligned} L_i(\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\delta}|\mathbf{y}_i) &= p(\mathbf{y}_i|\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\delta}) \\ &= \int p(\mathbf{y}_i, \boldsymbol{\eta}_i|\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\delta})d\boldsymbol{\eta}_i \\ &= \int p(\mathbf{y}_i|\boldsymbol{\eta}_i, \boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\delta})p(\boldsymbol{\eta}_i|\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\delta})d\boldsymbol{\eta}_i. \end{aligned} \quad (2.4)$$

Kuna $p(\mathbf{y}_i|\boldsymbol{\eta}_i, \boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\delta})$ ei sisalda $\boldsymbol{\delta}_\Omega$ parameetreid ja $p(\boldsymbol{\eta}_i|\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\delta})$ ei sisalda $\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\delta}_\Sigma$ parameetreid, siis saab 2.4 viia kujule

$$p(\mathbf{y}_i|\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\delta}) = L_i(\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\delta}|\mathbf{y}_i) = \int p(\mathbf{y}_i|\boldsymbol{\eta}_i, \boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\delta}_\Sigma)p(\boldsymbol{\eta}_i|\boldsymbol{\delta}_\Omega)d\boldsymbol{\eta}_i. \quad (2.5)$$

Tõepära 2.3 maksimeerimine on ekvivalentne funktsiooni $-2 \log L(\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\delta}|\mathbf{y})$ minimeerimisega, mis avaldub kujul

$$-2 \log L(\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\delta}|\mathbf{y}) = -2 \log \left(\prod_{i=1}^N L_i(\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\delta}|\mathbf{y}_i) \right) = -2 \sum_{i=1}^N \log L_i(\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\delta}|\mathbf{y}_i).$$

Kuna $L_i(\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\delta}|\mathbf{y}_i)$ integraali 2.5 on keeruline analüütiliselt hinnata, kuna juhuslikud mõjud on mittelineaarselt, kasutatakse tõepära hindamiseks lähendamismeetodeid [30].

2.2.1 FOCEI

Farmakokineetika analüüsimises kasutatakse mittelineaarse segamudeli parameetrite hindamisel enamasti FOCE meetodit (ingl k *first order conditional estimation*) või FOCEI meetodit (ingl k *FOCE with interaction*) [24], mis põhineb tõepära Laplace'i lähendamisel [30]. Tõepära Laplace'i lähendamine on võrreldes näiteks Lindstrom-Bates algoritmiga, mis lähendab lineaarselt argumenttunnuste funktsiooni f , täpsem [19].

FOCE meetodi nimetus tuleb sellest, et tihedused leitakse kohal $\boldsymbol{\eta}_i = \hat{\boldsymbol{\eta}}_i$

ning Hesse maatriksi arvutamisel kasutatakse esimest järku tuletist. Konstantse ja proportsionaalse vea korral kasutatakse FOCEI meetodit, mille korral arvestatakse $\boldsymbol{\eta}_i$ ja $\boldsymbol{\varepsilon}_i$ interaktsiooni, st $\boldsymbol{y}_i|\boldsymbol{\eta}_i$ tingliku tiheduse Hesse maatriks arvutatakse kohal $\boldsymbol{\eta}_i = \hat{\boldsymbol{\eta}}_i$ (FOCE korral kohal $\boldsymbol{\eta}_i = \mathbf{0}$) [30]. Käesolevas peatükis kirjeldatud FOCEI meetodis kasutatava tõepära tuletuskäik põhineb Wang töö [30].

Laplace'i lähendamise korral avaldatakse integraali $\int h(x)df$ ($h(x) > 0, \forall x$) integreerimisvahemikus ja h on kaks korda diferentseeruv) leidmiseks $h(x)$ kujul $h(x) = e^{\log h(x)} = e^{g(x)}$. Lähendades $g(x)$ Taylor'i teist järku polünoomiga kohal x_0 (kui $g''(x_0)$ on negatiivne), saame

$$g(x) \approx g(x_0) + (x - x_0)g'(x_0) + \frac{(x - x_0)^2}{2!}g''(x_0).$$

Leitav integraal on siis

$$\int h(x)dx = \int e^{g(x)}dx \approx \int e^{g(x_0) + (x-x_0)g'(x_0) + \frac{(x-x_0)^2}{2!}g''(x_0)}dx. \quad (2.6)$$

Normaaljaotusega juhusliku suuruse $X \sim N(\mu, \sigma^2)$ momente genereeriv funktsioon on $M_X(t) = E(e^{Xt}) = \int \frac{e^{xt} e^{-\frac{(x-\mu)^2}{2\sigma^2}}}{\sqrt{2\pi\sigma}} dx = e^{\mu t + \frac{\sigma^2 t^2}{2}}$. Seega, tähistades $y = x - x_0$ ja võttes $\mu = 0, t = g'(x_0), \sigma^2 = -\frac{1}{g''(x_0)}$, saame juhusliku suuruse $Y \sim N(\mu, \sigma^2)$ momente genereeriva funktsiooni abil, et

$$\begin{aligned} \int e^{(x-x_0)g'(x_0) + \frac{(x-x_0)^2}{2!}g''(x_0)} dx &= \int e^{yg'(x_0)} e^{\frac{y^2}{2}g''(x_0)} dy \\ &= \sqrt{2\pi\sigma} \int \frac{e^{yg'(x_0)} e^{\frac{y^2}{2}g''(x_0)}}{\sqrt{2\pi\sigma}} dy \\ &= \sqrt{2\pi\sigma} \int \frac{e^{yt} e^{-\frac{y^2}{2\sigma^2}}}{\sqrt{2\pi\sigma}} dy \\ &= \sqrt{2\pi\sigma} E(e^{Yt}) = \sqrt{2\pi\sigma} e^{\frac{\sigma^2 t^2}{2}} = \sqrt{\frac{2\pi}{-g''(x_0)}} e^{-\frac{g'(x_0)^2}{2g''(x_0)}}. \end{aligned}$$

Seega integraal 2.6 saab kuju

$$\int h(x)dx \approx e^{g(x_0)} \int e^{(x-x_0)g'(x_0) + \frac{(x-x_0)^2}{2!}g''(x_0)} dx = h(x_0) \sqrt{\frac{2\pi}{-g''(x_0)}} e^{-\frac{g'(x_0)^2}{2g''(x_0)}}.$$

Kuna mittelineaarses segamudelis 2.4 on tõepära enam kui ühe parameetri funktsioon, siis on vaja tõepära maksimeerimise jaoks lähendada Laplace'i meetodil mitme argumenttunnustega funktsiooni integraali. Saab näidata [30], et kui \mathbf{x} on q -vektor (tõepära 2.4 kontekstis $\mathbf{x} = \boldsymbol{\eta}_i$, funktsiooni g tuletis tähendab nüüd tuletist $\boldsymbol{\eta}_i$ järgi), siis

$$\int h(\mathbf{x})d\mathbf{x} \approx h(\mathbf{x}_0)\sqrt{\frac{(2\pi)^q}{|-\mathbf{g}''(\mathbf{x}_0)|}}e^{-\frac{\mathbf{g}'(\mathbf{x}_0)^T\mathbf{g}''(\mathbf{x}_0)^{-1}\mathbf{g}'(\mathbf{x}_0)}{2}}.$$

Võttes saadud valemis $\mathbf{x}_0 = \boldsymbol{\eta}_{i0}$ (tõepära kontekstis mingi $\boldsymbol{\eta}_i$ hinnang) ja $h(\mathbf{x}) = h(\boldsymbol{\eta}_i) = p(\mathbf{y}_i|\boldsymbol{\eta}_i, \boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\delta}_\Sigma)p(\boldsymbol{\eta}_i|\boldsymbol{\delta}_\Omega)$ ning seega $g(\mathbf{x}) = g(\boldsymbol{\eta}_i)$, saab minimiseeritava funktsiooni $-2 \log L_i(\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\delta}|\mathbf{y}_i)$ lähendada kujule

$$\begin{aligned} -2 \log L_i(\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\delta}|\mathbf{y}_i) &= -2 \log \int p(\mathbf{y}_i|\boldsymbol{\eta}_i, \boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\delta}_\Sigma)p(\boldsymbol{\eta}_i|\boldsymbol{\delta}_\Omega)d\boldsymbol{\eta}_i \\ &\approx -2 \log (p(\mathbf{y}_i|\boldsymbol{\eta}_{i0}, \boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\delta}_\Sigma)p(\boldsymbol{\eta}_{i0}|\boldsymbol{\delta}_\Omega)) \\ &\quad -2 \log \left(\sqrt{\frac{(2\pi)^q}{|-\mathbf{g}''(\boldsymbol{\eta}_{i0})|}}e^{-\frac{\mathbf{g}'(\boldsymbol{\eta}_{i0})^T\mathbf{g}''(\boldsymbol{\eta}_{i0})^{-1}\mathbf{g}'(\boldsymbol{\eta}_{i0})}{2}} \right). \end{aligned}$$

Kuna $p(\boldsymbol{\eta}_i|\boldsymbol{\delta}_\Omega)$ on $\boldsymbol{\eta}_i$ tihedus ja juhuslikud mõjud on normaaljaotusega $\boldsymbol{\eta}_i \sim N(\mathbf{0}, \boldsymbol{\Omega})$, siis

$$p(\boldsymbol{\eta}_{i0}|\boldsymbol{\delta}_\Omega) = \frac{e^{-\frac{\boldsymbol{\eta}_{i0}^T\boldsymbol{\Omega}^{-1}\boldsymbol{\eta}_{i0}}{2}}}{\sqrt{|2\pi\boldsymbol{\Omega}|}},$$

millest

$$\begin{aligned} -2 \log L_i(\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\delta}|\mathbf{y}_i) &\approx -2 \log p(\mathbf{y}_i|\boldsymbol{\eta}_{i0}, \boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\delta}_\Sigma) - 2 \log \left(\frac{e^{-\frac{\boldsymbol{\eta}_{i0}^T\boldsymbol{\Omega}^{-1}\boldsymbol{\eta}_{i0}}{2}}}{\sqrt{|2\pi\boldsymbol{\Omega}|}} \right) \\ &\quad -2 \log \left(\sqrt{\frac{(2\pi)^q}{|-\mathbf{g}''(\boldsymbol{\eta}_{i0})|}}e^{-\frac{\mathbf{g}'(\boldsymbol{\eta}_{i0})^T\mathbf{g}''(\boldsymbol{\eta}_{i0})^{-1}\mathbf{g}'(\boldsymbol{\eta}_{i0})}{2}} \right) \\ &= -2 \log p(\mathbf{y}_i|\boldsymbol{\eta}_{i0}, \boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\delta}_\Sigma) + \log |2\pi\boldsymbol{\Omega}| + \boldsymbol{\eta}_{i0}^T\boldsymbol{\Omega}^{-1}\boldsymbol{\eta}_{i0} \\ &\quad - \log \frac{(2\pi)^q}{|-\mathbf{g}''(\boldsymbol{\eta}_{i0})|} + \mathbf{g}'(\boldsymbol{\eta}_{i0})^T\mathbf{g}''(\boldsymbol{\eta}_{i0})^{-1}\mathbf{g}'(\boldsymbol{\eta}_{i0}). \end{aligned}$$

Kuna Ω on $q \times q$ maatriks, siis $|2\pi\Omega| = (2\pi)^q |\Omega|$ ja seega

$$\begin{aligned} -2 \log L_i(\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\delta} | \mathbf{y}_i) &\approx -2 \log p(\mathbf{y}_i | \boldsymbol{\eta}_{i0}, \boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\delta}_\Sigma) + \log(2\pi)^q + \log |\Omega| + \boldsymbol{\eta}_{i0}^T \Omega^{-1} \boldsymbol{\eta}_{i0} \\ &\quad + \log |-\mathbf{g}''(\boldsymbol{\eta}_{i0})| - \log(2\pi)^q + \mathbf{g}'(\boldsymbol{\eta}_{i0})^T \mathbf{g}''(\boldsymbol{\eta}_{i0})^{-1} \mathbf{g}'(\boldsymbol{\eta}_{i0}) \\ &= -2 \log p(\mathbf{y}_i | \boldsymbol{\eta}_{i0}, \boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\delta}_\Sigma) + \log |\Omega| + \boldsymbol{\eta}_{i0}^T \Omega^{-1} \boldsymbol{\eta}_{i0} \\ &\quad + \log |-\mathbf{g}''(\boldsymbol{\eta}_{i0})| + \mathbf{g}'(\boldsymbol{\eta}_{i0})^T \mathbf{g}''(\boldsymbol{\eta}_{i0})^{-1} \mathbf{g}'(\boldsymbol{\eta}_{i0}). \end{aligned}$$

Viimane liige valemis $\mathbf{g}'(\boldsymbol{\eta}_{i0})^T \mathbf{g}''(\boldsymbol{\eta}_{i0})^{-1} \mathbf{g}'(\boldsymbol{\eta}_{i0}) = 0$, kui $\boldsymbol{\eta}_{i0}$ on $\boldsymbol{\eta}_i$ tingliku tihe-
duse $p(\boldsymbol{\eta}_i | \boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\delta}, \mathbf{y}_i)$ mood, st $\boldsymbol{\eta}_{i0} = \hat{\boldsymbol{\eta}}_i = \arg \max_{\boldsymbol{\eta}_i} p(\boldsymbol{\eta}_i | \boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\delta}, \mathbf{y}_i)$.

Et $h(\boldsymbol{\eta}_i) = p(\mathbf{y}_i | \boldsymbol{\eta}_i, \boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\delta}_\Sigma) p(\boldsymbol{\eta}_i | \boldsymbol{\delta}_\Omega)$, siis $g(\boldsymbol{\eta}_i) = \log(p(\mathbf{y}_i | \boldsymbol{\eta}_i, \boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\delta}_\Sigma) p(\boldsymbol{\eta}_i | \boldsymbol{\delta}_\Omega))$
ja $g(\boldsymbol{\eta}_i)'' = (\log p(\mathbf{y}_i | \boldsymbol{\eta}_i, \boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\delta}_\Sigma))'' + (\log p(\boldsymbol{\eta}_i | \boldsymbol{\delta}_\Omega))''$. Funktsiooni $\log p(\mathbf{y}_i | \boldsymbol{\eta}_i, \boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\delta}_\Sigma)$
tuletis $\boldsymbol{\eta}_i$ järgi on gradientide vektor, mille tähistame $\Gamma_i(\boldsymbol{\eta}_i) = (\log p(\mathbf{y}_i | \boldsymbol{\eta}_i, \boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\delta}_\Sigma))'$
 $= \frac{\partial \log p(\mathbf{y}_i | \boldsymbol{\eta}_i, \boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\delta}_\Sigma)}{\partial \boldsymbol{\eta}_i}$. Gradientide vektori tuletis $\boldsymbol{\eta}_i$ järgi on Hesse maatriks, mi-

da tähistame $\mathbf{H}_i = \frac{\partial \Gamma_i(\boldsymbol{\eta}_i)}{\partial \boldsymbol{\eta}_i} = (\log p(\mathbf{y}_i | \boldsymbol{\eta}_i, \boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\delta}_\Sigma))''$. Kuna

$$p(\boldsymbol{\eta}_i | \boldsymbol{\delta}_\Omega) = (2\pi)^{-\frac{q}{2}} |\Omega|^{-\frac{1}{2}} e^{-\frac{\boldsymbol{\eta}_i^T \Omega^{-1} \boldsymbol{\eta}_i}{2}},$$

siis $\log p(\boldsymbol{\eta}_i | \boldsymbol{\delta}_\Omega)$ tuletis $\boldsymbol{\eta}_i$ järgi on

$$(\log p(\boldsymbol{\eta}_i | \boldsymbol{\delta}_\Omega))' = \frac{p(\boldsymbol{\eta}_i | \boldsymbol{\delta}_\Omega)'}{p(\boldsymbol{\eta}_i | \boldsymbol{\delta}_\Omega)} = -\Omega^{-1} \boldsymbol{\eta}_i,$$

millest $(\log p(\boldsymbol{\eta}_i | \boldsymbol{\delta}_\Omega))'' = \frac{\partial(-\Omega^{-1} \boldsymbol{\eta}_i)}{\partial \boldsymbol{\eta}_i} = -\Omega^{-1}$. Kokkuvõttes

$$\mathbf{g}''(\boldsymbol{\eta}_i) = (\log p(\mathbf{y}_i | \boldsymbol{\eta}_i, \boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\delta}_\Sigma))'' + (\log p(\boldsymbol{\eta}_i | \boldsymbol{\delta}_\Omega))'' = \mathbf{H}_i - \Omega^{-1}$$

ja seega minimiseeritav funktsioon on

$$\begin{aligned} -2 \log L_i(\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\delta} | \mathbf{y}_i) &\approx -2 \log p(\mathbf{y}_i | \hat{\boldsymbol{\eta}}_i, \boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\delta}_\Sigma) + \log |\Omega| + \hat{\boldsymbol{\eta}}_i^T \Omega^{-1} \hat{\boldsymbol{\eta}}_i \\ &\quad + \log |\Omega^{-1} - \hat{\mathbf{H}}_i|, \end{aligned}$$

kus $\hat{\mathbf{H}}_i$ tähistab \mathbf{H}_i kohal $\hat{\boldsymbol{\eta}}_i$.

Teist järku tuletise otsese arvutamise asemel lähendatakse Hesse maatriksit
gradientide vektori funktsioonina, arvestades, et $-E(\mathbf{H}_i(\boldsymbol{\eta}_i)) = E(\Gamma_i(\boldsymbol{\eta}_i) \Gamma_i(\boldsymbol{\eta}_i)^T)$.

Seega

$$-2 \log L_i(\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\delta} | \mathbf{y}_i) \approx -2 \log p(\mathbf{y}_i | \hat{\boldsymbol{\eta}}_i, \boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\delta}_\Sigma) + \log |\boldsymbol{\Omega}| + \hat{\boldsymbol{\eta}}_i^T \boldsymbol{\Omega}^{-1} \hat{\boldsymbol{\eta}}_i \\ + \log |\boldsymbol{\Omega}^{-1} + \hat{E}(\boldsymbol{\Gamma}_i(\boldsymbol{\eta}_i) \boldsymbol{\Gamma}_i(\boldsymbol{\eta}_i)^T)|,$$

kus $\hat{E}(\boldsymbol{\Gamma}_i(\boldsymbol{\eta}_i) \boldsymbol{\Gamma}_i(\boldsymbol{\eta}_i)^T)$ tähendab, et pärast keskväärtuse võtmist on $\boldsymbol{\eta}_i$ asendatud $\hat{\boldsymbol{\eta}}_i$ -ga. Tähistame mittelineaarse funktsiooni f ainult parameetrite kaudu, st $f(\boldsymbol{\phi}_i(\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\eta}_i, \mathbf{A}_i, \mathbf{B}_i), \mathbf{X}_i) = f(\boldsymbol{\eta}_i, \boldsymbol{\theta})$. Kuna

$$\frac{\partial \log p(\mathbf{y}_i | \boldsymbol{\eta}_i, \boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\delta}_\Sigma)}{\partial \boldsymbol{\eta}_i} = \frac{e^{-\frac{(\mathbf{y}_i - f(\boldsymbol{\eta}_i, \boldsymbol{\theta}))^T \boldsymbol{\Sigma}_i^{-1} (\mathbf{y}_i - f(\boldsymbol{\eta}_i, \boldsymbol{\theta}))}{2}}}{\sqrt{(2\pi)^{n_i} |\boldsymbol{\Sigma}_i|}} \cdot \left(\frac{\partial f(\boldsymbol{\eta}_i, \boldsymbol{\theta})}{\partial \boldsymbol{\eta}_i} \right)^T \boldsymbol{\Sigma}_i^{-1} (\mathbf{y}_i - f(\boldsymbol{\eta}_i, \boldsymbol{\theta})),$$

siis gradientide vektor avaldub kujul

$$\boldsymbol{\Gamma}_i(\boldsymbol{\eta}_i) = \frac{p(\mathbf{y}_i | \boldsymbol{\eta}_i, \boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\delta}_\Sigma)'}{p(\mathbf{y}_i | \boldsymbol{\eta}_i, \boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\delta}_\Sigma)} = \left(\frac{\partial f(\boldsymbol{\eta}_i, \boldsymbol{\theta})}{\partial \boldsymbol{\eta}_i} \right)^T \boldsymbol{\Sigma}_i^{-1} (\mathbf{y}_i - f(\boldsymbol{\eta}_i, \boldsymbol{\theta})).$$

Seega

$$E(\boldsymbol{\Gamma}_i(\boldsymbol{\eta}_i) \boldsymbol{\Gamma}_i(\boldsymbol{\eta}_i)^T) = \\ = E \left(\left(\frac{\partial f(\boldsymbol{\eta}_i, \boldsymbol{\theta})}{\partial \boldsymbol{\eta}_i} \right)^T \boldsymbol{\Sigma}_i^{-1} (\mathbf{y}_i - f(\boldsymbol{\eta}_i, \boldsymbol{\theta})) (\mathbf{y}_i - f(\boldsymbol{\eta}_i, \boldsymbol{\theta}))^T \boldsymbol{\Sigma}_i^{-1} \left(\frac{\partial f(\boldsymbol{\eta}_i, \boldsymbol{\theta})}{\partial \boldsymbol{\eta}_i} \right) \right) \\ = \left(\frac{\partial f(\boldsymbol{\eta}_i, \boldsymbol{\theta})}{\partial \boldsymbol{\eta}_i} \right)^T \boldsymbol{\Sigma}_i^{-1} E((\mathbf{y}_i - f(\boldsymbol{\eta}_i, \boldsymbol{\theta})) (\mathbf{y}_i - f(\boldsymbol{\eta}_i, \boldsymbol{\theta}))^T) \boldsymbol{\Sigma}_i^{-1} \left(\frac{\partial f(\boldsymbol{\eta}_i, \boldsymbol{\theta})}{\partial \boldsymbol{\eta}_i} \right) \\ = \left(\frac{\partial f(\boldsymbol{\eta}_i, \boldsymbol{\theta})}{\partial \boldsymbol{\eta}_i} \right)^T \boldsymbol{\Sigma}_i^{-1} D(\mathbf{y}_i - f(\boldsymbol{\eta}_i, \boldsymbol{\theta})) \boldsymbol{\Sigma}_i^{-1} \left(\frac{\partial f(\boldsymbol{\eta}_i, \boldsymbol{\theta})}{\partial \boldsymbol{\eta}_i} \right) \\ = \left(\frac{\partial f(\boldsymbol{\eta}_i, \boldsymbol{\theta})}{\partial \boldsymbol{\eta}_i} \right)^T \boldsymbol{\Sigma}_i^{-1} \left(\frac{\partial f(\boldsymbol{\eta}_i, \boldsymbol{\theta})}{\partial \boldsymbol{\eta}_i} \right)$$

ja selle hinnang on

$$\hat{E}(\boldsymbol{\Gamma}_i(\boldsymbol{\eta}_i) \boldsymbol{\Gamma}_i(\boldsymbol{\eta}_i)^T) = \left(\frac{\partial f(\boldsymbol{\eta}_i, \boldsymbol{\theta})}{\partial \boldsymbol{\eta}_i} \Big|_{\boldsymbol{\eta}_i = \hat{\boldsymbol{\eta}}_i} \right)^T \boldsymbol{\Sigma}^{-1} \left(\frac{\partial f(\boldsymbol{\eta}_i, \boldsymbol{\theta})}{\partial \boldsymbol{\eta}_i} \Big|_{\boldsymbol{\eta}_i = \hat{\boldsymbol{\eta}}_i} \right).$$

Kokkuvõttes on i . indiviidi jaoks minimiseeritav log-tõepära

$$-2 \log L_i(\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\delta} | \mathbf{y}_i) \approx -2 \log p(\mathbf{y}_i | \hat{\boldsymbol{\eta}}_i, \boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\delta}_\Sigma) + \log |\boldsymbol{\Omega}| + \hat{\boldsymbol{\eta}}_i^T \boldsymbol{\Omega}^{-1} \hat{\boldsymbol{\eta}}_i \\ + \log \left| \boldsymbol{\Omega}^{-1} + \left(\frac{\partial \mathbf{f}(\boldsymbol{\eta}_i, \boldsymbol{\theta})}{\partial \boldsymbol{\eta}_i} \Big|_{\boldsymbol{\eta}_i = \hat{\boldsymbol{\eta}}_i} \right)^T \boldsymbol{\Sigma}^{-1} \left(\frac{\partial \mathbf{f}(\boldsymbol{\eta}_i, \boldsymbol{\theta})}{\partial \boldsymbol{\eta}_i} \Big|_{\boldsymbol{\eta}_i = \hat{\boldsymbol{\eta}}_i} \right) \right|,$$

kus $p(\mathbf{y}_i | \hat{\boldsymbol{\eta}}_i, \boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\delta}_\Sigma) = \frac{e^{-\frac{(\mathbf{y}_i - \mathbf{f}(\hat{\boldsymbol{\eta}}_i, \boldsymbol{\theta}))^T \boldsymbol{\Sigma}_i^{-1} (\mathbf{y}_i - \mathbf{f}(\hat{\boldsymbol{\eta}}_i, \boldsymbol{\theta}))}{2}}}{\sqrt{(2\pi)^{n_i} |\boldsymbol{\Sigma}_i|}}$, ning log-tõepära kõigi N indiviidi jaoks on

$$-2 \log L(\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\delta} | \mathbf{y}) = \sum_{i=1}^N -2 \log L_i(\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\delta} | \mathbf{y}_i).$$

Parameetrite $\boldsymbol{\theta}$, $\boldsymbol{\delta}$ hinnangud, mis minimiseerivad log-tõepära, leitakse kvaasi-Newton meetodiga [2].

2.2.2 Juhuslike mõjude hindamine

Juhuslike mõjude $\boldsymbol{\eta}_i$ tinglik tihedus on [17]

$$p(\boldsymbol{\eta}_i | \boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\delta}, \mathbf{y}_i) = \frac{p(\boldsymbol{\eta}_i, \mathbf{y}_i | \boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\delta})}{p(\mathbf{y}_i | \boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\delta})} = \frac{p(\mathbf{y}_i | \boldsymbol{\eta}_i, \boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\delta}_\Sigma) p(\boldsymbol{\eta}_i | \boldsymbol{\delta}_\Omega)}{L_i(\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\delta} | \mathbf{y}_i)} \\ \propto p(\mathbf{y}_i | \boldsymbol{\eta}_i, \boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\delta}_\Sigma) p(\boldsymbol{\eta}_i | \boldsymbol{\delta}_\Omega).$$

Individuaalsete juhuslike mõjude hinnangute $\hat{\boldsymbol{\eta}}_i$ leidmiseks kasutatakse *maximum a posteriori* (MAP) lähenemist [15, 18], milles kasutatakse tinglikku tiheduse arutamisel parameetrite hinnangud $\hat{\boldsymbol{\theta}}$, $\hat{\boldsymbol{\delta}}$:

$$\hat{\boldsymbol{\eta}}_i = \arg \max_{\boldsymbol{\eta}_i} \{p(\mathbf{y}_i | \boldsymbol{\eta}_i, \hat{\boldsymbol{\theta}}, \hat{\boldsymbol{\delta}}_\Sigma) p(\boldsymbol{\eta}_i | \hat{\boldsymbol{\delta}}_\Omega)\} \\ = \arg \max_{\boldsymbol{\eta}_i} \{\log p(\mathbf{y}_i | \boldsymbol{\eta}_i, \hat{\boldsymbol{\theta}}, \hat{\boldsymbol{\delta}}_\Sigma) + \log p(\boldsymbol{\eta}_i | \hat{\boldsymbol{\delta}}_\Omega)\}.$$

$$\text{Et } p(\mathbf{y}_i | \boldsymbol{\eta}_i, \boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\delta}_\Sigma) = \frac{e^{-\frac{(\mathbf{y}_i - \mathbf{f}(\boldsymbol{\eta}_i, \boldsymbol{\theta}))^T \boldsymbol{\Sigma}_i^{-1} (\mathbf{y}_i - \mathbf{f}(\boldsymbol{\eta}_i, \boldsymbol{\theta}))}{2}}}{\sqrt{(2\pi)^{n_i} |\boldsymbol{\Sigma}_i|}} \text{ ja } p(\boldsymbol{\eta}_i | \boldsymbol{\delta}_\Omega) = \frac{e^{-\frac{\boldsymbol{\eta}_i^T \boldsymbol{\Omega}^{-1} \boldsymbol{\eta}_i}{2}}}{\sqrt{(2\pi)^q |\boldsymbol{\Omega}|}}, \text{ siis}$$

$$\log p(\mathbf{y}_i | \boldsymbol{\eta}_i, \boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\delta}_\Sigma) + \log p(\boldsymbol{\eta}_i | \boldsymbol{\delta}_\Omega) = \log \frac{1}{\sqrt{(2\pi)^{n_i} |\boldsymbol{\Sigma}_i|}} \\ - \frac{(\mathbf{y}_i - \mathbf{f}(\boldsymbol{\eta}_i, \boldsymbol{\theta}))^T \boldsymbol{\Sigma}_i^{-1} (\mathbf{y}_i - \mathbf{f}(\boldsymbol{\eta}_i, \boldsymbol{\theta}))}{2} + \log \frac{1}{\sqrt{(2\pi)^q |\boldsymbol{\Omega}|}} - \frac{\boldsymbol{\eta}_i^T \boldsymbol{\Omega}^{-1} \boldsymbol{\eta}_i}{2},$$

mistõttu arvestades vaid $\boldsymbol{\eta}_i$ sisaldavaid liikmeid [15],

$$\begin{aligned}\hat{\boldsymbol{\eta}}_i &= \arg \max_{\boldsymbol{\eta}_i} \{ -(\mathbf{y}_i - \mathbf{f}(\boldsymbol{\eta}_i, \hat{\boldsymbol{\theta}}))^T \hat{\boldsymbol{\Sigma}}_i^{-1} (\mathbf{y}_i - \mathbf{f}(\boldsymbol{\eta}_i, \hat{\boldsymbol{\theta}})) - \boldsymbol{\eta}_i^T \hat{\boldsymbol{\Omega}}^{-1} \boldsymbol{\eta}_i \} \\ &= \arg \min_{\boldsymbol{\eta}_i} \{ (\mathbf{y}_i - \mathbf{f}(\boldsymbol{\eta}_i, \hat{\boldsymbol{\theta}}))^T \hat{\boldsymbol{\Sigma}}_i^{-1} (\mathbf{y}_i - \mathbf{f}(\boldsymbol{\eta}_i, \hat{\boldsymbol{\theta}})) + \boldsymbol{\eta}_i^T \hat{\boldsymbol{\Omega}}^{-1} \boldsymbol{\eta}_i \}.\end{aligned}\quad (2.7)$$

2.3 Mudeli valik

Pärast mudeli sobitamist andmetele on vajalik hinnata, kas mudelis olevad kovariaadid on statistiliselt olulised või kui hästi üks mudel sobib andmetele võrreldes teisega, milles on näiteks teistsugune juhuslike mõjude struktuur või vealiikme dispersioon [20]. Sobivaimat mudelit saab valida tõepärasuhtetesti, t -testi abil ning Akaike informatsioonikriteeriumi abil. Kuna mittelineaarse mudeli korral on tõepära lähendatud, siis tõepära asümptootilistel tulemustel põhinevad meetodid on "ligikaudu asümptootilised", mistõttu vähem usaldusväärased [20].

Tõepärasuhtetesti kasutatakse pesastatud mudelite võrdlemiseks [20]. Mudelit M_2 nimetatakse pesastatuks mudelis M_1 , kui M_2 on erijuht üldisemast mudelist M_1 . Kuna M_1 tõepära on L_1 suurem kui mudeli M_2 tõepära L_2 , st $L_1 > L_2$, millest $\log L_1 > \log L_2$. Tõepärasuhtetestis testitakse hüpoteesidepaari (eeldades, et keerukam mudel M_1 on õige)

$$H_0 : M_2 \text{ on ka õige,}$$

$$H_1 : M_2 \text{ ei kehti.}$$

Tõepärasuhtetesti teststatistik $2 \log \left(\frac{L_1}{L_2} \right) = 2(\log L_1 - \log L_2)$ on H_0 kehtides asümptootiliselt χ^2 -jaotusega, vabadusastmete arvuga $k_1 - k_2$, kus k_i on parameetrite arv mudelis M_i [20].

Juhuslike mõjude ja vealiikme dispersiooni ja kovariatsiooni parameetrite $\boldsymbol{\delta}$ testimiseks on tõepärasuhtetest konservatiivne (see tähendab $\chi^2_{k_1-k_2}$ jaotuse järgi arvutatud p -väärtused on suuremad, kui peaks olema), kuna erijuhtu mudeli M_2 korral võib mõni $\boldsymbol{\delta}$ komponent olla fikseeritud nulliks (näiteks kui mingi juhuslik mõju on mudelist eemaldatud), mis on parameetri võimalike väärtuste piiril (dispersioon on mittenegatiivne) [20]. Seetõttu tuleb tõepärasuhtetesti asümptootilisi tulemusi kohandada sellise piirtingimuse jaoks [20]. Näiteks kui mudelis M_1 on kaks juhuslikku mõju (ning nendevaheline kovariatsioon) ja mudelis M_2 ainult üks juhuslik mõju, siis tõepärasuhte teststatistiku jaotus on segujaotus χ_1^2 ja χ_2^2 jaotustest, kus mõlemad on kaaluga 0.5 [31]. Kui aga soovitakse võrrelda mudeleid,

millest ühes on konstantne ning proportsionaalne veamudel (M_1) ning teises vaid konstantne veamudel (M_2), või mudeleid, millest ühes on juhuslike mõjude kovariatsiooni lubatud (M_1) ja teises mitte (ehk $\mathbf{\Omega}$ on diagonaalne) (M_2) poolest, siis ei ole tegemist juhuga, kus testitakse, kas parameetri väärtus on võimalike väärtuste piiril, ning siis on tõepärasuhte teststatistiku jaotus $\chi_{k_1-k_2}^2$ [31].

Fikseeritud mõjude $\boldsymbol{\theta}$ kohta käivate hüpoteeside testimiseks on tõepärasuhte-test „antikonservatiivne“ (see tähendab $\chi_{k_1-k_2}^2$ jaotuse järgi arvatud p -väärtused on väiksemad, kui peaks olema), mistõttu soovitatakse kasutada ühe parameetri statistilise olulisuse testimiseks t -testi [20]. Kuid „antikonservatiivsuse“ probleem on väljendatum väikese valimimahu korral ning juhul kui testitakse mitut fikseeritud mõju parameetrit korraga, mistõttu suure valimimahu korral võib ka kasutada tõepärasuhtetesti [10]. Ühe fikseeritud mõju parameetri θ kohta hüpoteesidepaari $H_0 : \theta = c_0, H_1 : \theta \neq c_0$ testimiseks on t -testi statistik kujul [10]

$$t = \frac{\hat{\theta} - c_0}{\sqrt{\hat{D}\hat{\theta}}},$$

mis H_0 kehtides on t -jaotusega vabadusastmete arvuga $df = N_g - (N_{g-1} + p_g)$, kus N_g tähistab gruppide arvu g . grupeerimistasemel (näiteks indiivide tasemel indiivide arv) ja p_g fikseeritud mõjude parameetrite arvu g . grupeerimistasemel (seejuures $N_0=1$, kui vabaliige hinnatakse, ja $N_0 = 0$, kui vabaliiget ei hinnata) [10]. t -testi statistiku kaudu saab leida ka parameetri θ jaoks usaldusvahemiku

$$\left(\hat{\theta} - t_{1-\alpha/2,df} \sqrt{\hat{D}\hat{\theta}}, \hat{\theta} + t_{1-\alpha/2,df} \sqrt{\hat{D}\hat{\theta}} \right),$$

kus $t_{1-\alpha/2,df}$ on t -jaotuse vabadusastmete arvuga df $(1 - \alpha/2)$ -kvantiil [10].

Eeldades, et tõepära lähendamine on täpne [6], saadakse parameetri dispersiooni hinnang $\hat{D}\hat{\theta}$ informatsioonimaatriksi $\mathbf{I}(\boldsymbol{\theta}, \mathbf{y}) = -E \frac{\partial^2 l(\boldsymbol{\theta}, \mathbf{y})}{\partial \boldsymbol{\theta} \partial \boldsymbol{\theta}^T}$ abil, kuna asümptootiliselt $\hat{\boldsymbol{\theta}} \sim N(\boldsymbol{\theta}, \mathbf{I}(\boldsymbol{\theta}, \mathbf{y})^{-1})$ [20]. Parameetri hinnangu standardviga on informatsioonimaatriksi (arvatud parameetrite ML hinnangute $\hat{\boldsymbol{\theta}}$ kaudu, $\mathbf{I}(\hat{\boldsymbol{\theta}}, \mathbf{y}) = -\frac{\partial^2 l(\hat{\boldsymbol{\theta}}, \mathbf{y})}{\partial \hat{\boldsymbol{\theta}} \partial \hat{\boldsymbol{\theta}}^T}$) pöördmaatriksi vastava rea diagonaalemendi ruutjuur [5].

Alternatiivne võimalus võrrelda mudeleid, sh mittepesastatud mudeleid, on kasutada Akaike informatsioonikriteeriumi (AIC), mis „karistab“ suurema parameetrite arvuga n_{par} mudeli tõepära ja mille puhul väiksem väärtus näitab mudeli paremat sobivust andmetele [31]:

$$AIC = -2l(\hat{\boldsymbol{\theta}}, \hat{\boldsymbol{\delta}}|\mathbf{y}) + 2n_{par}.$$

Mittelineaarset segamudelit sobitatakse tavaliselt *forward stepwise* protseduuriga, mis on eelistatud, kui võimalike kovariaatide hulk on suur [20]. Alustatakse mudelist M_0 , milles ei ole ühtegi kovariaati - indiviididevahelist varieeruvust kirjeldavad sellisel juhul ainult juhuslikud mõjud. Kovariaatide lisamiseks uuritakse seoseid mudeli M_0 abil hinnatud juhuslike mõjude ja võimalike kovariaatide vahel hajuvusdiagrammide abil. Kõige tugevama seosega kovariaat lisatakse mudelisse ning testitakse tõepärasuhtetestiga või t -testiga kovariaadi lisamise statistilist olulisust. Farmakokineetika mudelite puhul on oluline ka füsioloogilised aspektid, seetõttu alustatakse mõnikord vastsündinute mudelite puhul kohe mudelist, kus jaotusruumala ja kliirens sõltuvad allomeetriliselt kehakaalust ning kliirens lisaks ka postmenstruaalvanusest sõltuvast neerufunktsioonist. Kui kovariaat on statistiliselt oluline ja jääb mudelisse M_1 , siis korratakse mudelist M_1 hinnatud juhuslike mõjude ja kovariaatide vahelise seose uurimise protsessi. Pärast kovariaatide lisamist juhuslikke mõjusid mudelisse tavaliselt enam ei lisata, pigem eemaldatakse. Juhuslike mõjude statistiliselt olulisust mudelis saab testida pesastatud mudelite tõepärasuhtetestiga või AIC võrdlemisega [20].

2.4 Mudeli sobivuse kontrollimine

Pärast sobivaima mudeli valikut ning enne mudeli interpreteerimist ning selle kasutamist ennustuste leidmiseks on oluline kontrollida eelduste täidetust [20]. Selleks kontrollitakse, kas juhuslikud mõjud ning indiviidisisesed vead on normaaljaotusega [20], nagu peatükis 2.1 kirjeldatud.

Juhuslike mõjude jaotuse kontrollimiseks kasutatakse juhuslike mõjude hinnanguid (valem 2.7). Kuid kvantiil-kvantiil jooniste või ka histogrammide interpreteerimisel tuleb olla ettevaatlik, kuna kõik juhuslike mõjude hinnangud $\hat{\boldsymbol{\eta}}_i$ on erineva jaotusega, v.a juhul kui kõik $\mathbf{A}_i, \mathbf{B}_i$ on samad [29]. Lisaks on juhuslike mõjude hinnangute $\hat{\boldsymbol{\eta}}_i$ dispersioon väiksem kui tegelik $\boldsymbol{\eta}_i$ dispersioon juhuslike mõjude *shrinkage* tõttu populatsiooni keskmise ehk $\mathbf{0}$ suunas, kuna on näidatud, et iga q -vektori $\boldsymbol{\lambda}$ korral kehtib $D(\boldsymbol{\lambda}^T \hat{\boldsymbol{\eta}}_i) \leq D(\boldsymbol{\lambda}^T \boldsymbol{\eta}_i)$ [10, 29]. Juhuslike mõjude hinnangute jooniseid saab siiski kasutada erindite tuvastamiseks ning võimalike mudelite puudevate kovariaatide leidmiseks [10].

Vigade normaaljaotuse kontrollimiseks kasutatakse jääke. Tähistame i . indiviidi jaoks marginaalsed ennustused (nimetatakse ka populatsiooniennustused) [20]

$$\hat{\mathbf{y}}_i^P = \mathbf{f}(\boldsymbol{\phi}(\hat{\boldsymbol{\theta}}, \boldsymbol{\eta}_i = \mathbf{0}, \mathbf{A}_i, \mathbf{B}_i), \mathbf{X}_i)$$

ja tinglikud ennustused (individuaalsed ennustused) [20]

$$\hat{\mathbf{y}}_i^I = \mathbf{f}(\phi(\hat{\boldsymbol{\theta}}, \hat{\boldsymbol{\eta}}_i, \mathbf{A}_i, \mathbf{B}_i), \mathbf{X}_i).$$

Segamudelite korral on marginaalsed jäägid (populatsioonijäägid) kujul [10]

$$\hat{\boldsymbol{\varepsilon}}_i^P = \mathbf{y}_i - \hat{\mathbf{y}}_i^P$$

ja tinglikud jäägid (individuaalsed jäägid) kujul [10]

$$\hat{\boldsymbol{\varepsilon}}_i^I = \mathbf{y}_i - \hat{\mathbf{y}}_i^I.$$

Kuna mudelis 2.1 on vealiikmed $\boldsymbol{\varepsilon}_i \sim N(\mathbf{0}, \boldsymbol{\Sigma}_i)$ erineva jaotusega, siis kirjeldatud jäägid $\hat{\boldsymbol{\varepsilon}}_i^P, \hat{\boldsymbol{\varepsilon}}_i^I$ ei ole sobilikud normaaljaotuse kontrollimiseks [10]. Normaaljaotuse kontrollimiseks on vaja jääkide transformatsiooni, mille puhul jäägid standardiseeritakse ja dekorreleeritakse [10]. Siiski, mittelineaarse segamudeli korral on küll transformeeritud tinglikud jäägid $\tilde{\boldsymbol{\varepsilon}}_i^I$ standardse mitmemõõtmelise normaaljaotusega, kuid marginaalsed jäägid $\tilde{\boldsymbol{\varepsilon}}_i^P$ mitte, sest uuritava tunnuse \mathbf{y}_i marginaaljaotus ei ole normaaljaotus [17].

Transformeeritud marginaalsed jäägid saadakse, kui marginaalse jäägid korrutatakse läbi \mathbf{y}_i marginaaljaotuse kovariatsioonimaatriksi hinnangu $\hat{D}(\mathbf{y}_i)$ pöördmaatriksi ruutjuurega [10]:

$$\tilde{\boldsymbol{\varepsilon}}_i^P = (\hat{D}(\mathbf{y}_i))^{-\frac{1}{2}} \hat{\boldsymbol{\varepsilon}}_i^P.$$

Kuna \mathbf{y}_i dispersiooni leidmine analüütiliselt on funktsiooni f mittelineaarsusest tingitult keeruline, kasutatakse kovariatsioonimaatriksi hindamiseks Monte Carlo meetodit, saades kovariatsioonimaatriksi hinnanguks

$$\hat{D}(\mathbf{y}_i) = \frac{1}{K} \sum_{k=1}^K (\mathbf{y}_i^{sim_k} - \hat{E}\mathbf{y}_i^{sim_k})(\mathbf{y}_i^{sim_k} - \hat{E}\mathbf{y}_i^{sim_k})^T, \quad (2.8)$$

kus K on simulatsioonide arv, $\mathbf{y}_i^{sim_k}$ on $k = 1, \dots, K$ simulatsiooni korral mudelist saadud marginaalsed ennustused, kasutades i . indiviidi kovariaate ning dooside manustamisskeemi, ning $\hat{E}\mathbf{y}_i^{sim_k}$ on i . indiviidi marginaalsete ennustuste keskmine üle kõigi K simulatsiooni [17].

Transformeeritud tinglikud jäägid saadakse, kui tinglikud jäägid korrutatakse läbi vigade kovariatsioonimaatriksi hinnangu $\hat{D}(\mathbf{y}_i|\boldsymbol{\eta}_i) = \hat{\boldsymbol{\Sigma}}_i$ pöördmaatriksi ruutjuurega [10]:

$$\tilde{\boldsymbol{\varepsilon}}_i^I = \hat{\boldsymbol{\Sigma}}_i^{-\frac{1}{2}} \hat{\boldsymbol{\varepsilon}}_i^I. \quad (2.9)$$

Mudeli transformeeritud jääkide ja ennustuste \hat{y}_i^P, \hat{y}_i^I hajuvusdiagramme kasutatakse veamudeli sobivuse hindamises [10], näiteks uurimaks, kas veamudeli konstantsele osale on vaja lisada proportsionaalne osa. Mudeli transformeeritud jääkide ja kovariaatide väärtuste, milleks farmakokineetika mudelite korral on sageli aeg t , hajuvusdiagramme kasutatakse võimalike mudelist puudusolevate kovariaatide leidmiseks [17].

3. Lineaarne segamudel

Lineaarseid segamudeleid on harva kasutatud farmakokineetika kirjeldamiseks, kuid on näidatud, et need töötavad ravimite doosi-kontsentratsiooni suhte kirjeldamisel sama hästi kui mittelineaarsed segamudelid [7]. Mittelineaarse segamudeli puuduseks on tõepära lähendamise vajalikkus parameetrite hindamiseks, mis on arvutusmahukam ning võib viia vähem täpsete tulemusteni [20]. Samuti vajavad mittelineaarsed segamudelid tavalisest keerukamat andmefaili. Seetõttu võib doosi ennustamine lineaarse segamudeli abil anda lihtsamini ja kiiremalt täpsemaid tulemusi.

3.1 Lineaarse segamudeli üldkuju

Lineaarse segamudeli üldkuju i . indiviidi (kokku N indiviidi) jaoks on [12]

$$\mathbf{y}_i = \mathbf{X}_i\boldsymbol{\beta} + \mathbf{Z}_i\boldsymbol{\gamma}_i + \boldsymbol{\varepsilon}_i, \quad (3.1)$$

kus \mathbf{y}_i on i . indiviidil mõõdetud kontsentratsioonide n_i -vektor, $\boldsymbol{\beta}$ on fikseeritud parameetrite p -vektor, $\boldsymbol{\gamma}_i$ on i . indiviidi juhuslike mõjude q -vektor, $\boldsymbol{\gamma}_i \sim N(\mathbf{0}, \sigma^2\mathbf{G})$, $\mathbf{X}_i, \mathbf{Z}_i$ on argumenttunnuseid sisaldavad disainimaatriksid fikseeritud mõjude ja juhuslike mõjude jaoks ning $\boldsymbol{\varepsilon}_i$ on vealiikmete n_i -vektor, $\boldsymbol{\varepsilon}_i \sim N(\mathbf{0}, \sigma^2\mathbf{R}_i)$, kusjuures $\boldsymbol{\varepsilon}_i \perp \boldsymbol{\gamma}_i$ iga $i \in \{1, \dots, N\}$ korral. Indiviidide vahel on vealiikmed ja juhuslikud mõjud sõltumatud, st $\boldsymbol{\varepsilon}_i \perp \boldsymbol{\varepsilon}_j$ ja $\boldsymbol{\gamma}_i \perp \boldsymbol{\gamma}_j$ iga $i \neq j$ korral ($i, j \in \{1, \dots, N\}$) [20]. Uuritava tunnuse marginaaljaotus on $\mathbf{y}_i \sim N(\mathbf{X}_i\boldsymbol{\beta}, \sigma^2\mathbf{V}_i)$, kus $\mathbf{V}_i = \mathbf{Z}_i\mathbf{G}\mathbf{Z}_i^T + \mathbf{R}_i$ ja uuritava tunnuse \mathbf{y}_i tinglik jaotus tingimusel, et juhuslikud mõjud $\boldsymbol{\gamma}_i$ on teada, on normaaljaotus $\mathbf{y}_i|\boldsymbol{\gamma}_i \sim N(\mathbf{X}_i\boldsymbol{\beta} + \mathbf{Z}_i\boldsymbol{\gamma}_i, \sigma^2\mathbf{R}_i)$ [12].

Defineerime vektorid pikkusega $n = \sum_{i=1}^N n_i$ $\mathbf{y} = (\mathbf{y}_1^T, \mathbf{y}_2^T, \dots, \mathbf{y}_N^T)^T$ ja $\boldsymbol{\varepsilon} =$

$(\varepsilon_1^T, \varepsilon_2^T, \dots, \varepsilon_N^T)^T$ ning pikkusega Nq $\gamma = (\gamma_1^T, \gamma_2^T, \dots, \gamma_N^T)^T$ ning maatriksid

$$\mathbf{X} = \begin{bmatrix} \mathbf{X}_1 \\ \mathbf{X}_2 \\ \dots \\ \mathbf{X}_N \end{bmatrix} \text{ ja } \mathbf{Z} = \begin{bmatrix} \mathbf{Z}_1 & \mathbf{0} & \dots & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \mathbf{Z}_2 & \dots & \mathbf{0} \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ \mathbf{0} & \mathbf{0} & \dots & \mathbf{Z}_N \end{bmatrix},$$

kus $\mathbf{0}$ tähistab maatriksit, milles kõik elemendid on 0 [10]. Siis mudel 3.1 kogu andmestiku jaoks on

$$\mathbf{y} = \mathbf{X}\boldsymbol{\beta} + \mathbf{Z}\boldsymbol{\gamma} + \boldsymbol{\varepsilon}.$$

Seejuures $\boldsymbol{\gamma} \sim N(\mathbf{0}, \sigma^2 \mathbf{G}^*)$, $\boldsymbol{\varepsilon} \sim N(\mathbf{0}, \sigma^2 \mathbf{R})$ ja $\mathbf{y} \sim N(\mathbf{X}\boldsymbol{\beta}, \sigma^2 \mathbf{V})$, kus

$$\mathbf{G}^* = \mathbf{I}_N \otimes \mathbf{G} \begin{bmatrix} \mathbf{G} & \mathbf{0} & \dots & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \mathbf{G} & \dots & \mathbf{0} \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ \mathbf{0} & \mathbf{0} & \dots & \mathbf{G} \end{bmatrix} \text{ ja } \mathbf{R} = \begin{bmatrix} \mathbf{R}_1 & \mathbf{0} & \dots & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \mathbf{R}_2 & \dots & \mathbf{0} \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ \mathbf{0} & \mathbf{0} & \dots & \mathbf{R}_N \end{bmatrix}$$

ning $\mathbf{V} = \mathbf{Z}\mathbf{G}^*\mathbf{Z}^T + \mathbf{R}$ [10].

3.2 Mudeli parameetrite hindamine

Hinnangud fikseeritud mõjudele $\boldsymbol{\beta}$ ja juhuslikele mõjudele $\boldsymbol{\gamma}$ on võimalik leida nende ühistiheduse põhjal, kui juhuslike mõjude ning vigade dispersioonid $\sigma^2 \mathbf{G}$ ja $\sigma^2 \mathbf{R}$ on teada [12]. Kuna uuritava tunnuse tinglik jaotus $\mathbf{y}|\boldsymbol{\gamma}$ ja juhuslike mõjude $\boldsymbol{\gamma}$ jaotused on normaaljaotused, siis juhuslike vektorite \mathbf{y} ja $\boldsymbol{\gamma}$ ühisjaotus on samuti normaaljaotus tihedusega

$$f(\mathbf{y}, \boldsymbol{\gamma}) = f(\mathbf{y}|\boldsymbol{\gamma})f(\boldsymbol{\gamma}) = \frac{e^{-\frac{1}{2\sigma^2}((\mathbf{y}-\mathbf{X}\boldsymbol{\beta}-\mathbf{Z}\boldsymbol{\gamma})^T \mathbf{R}^{-1}(\mathbf{y}-\mathbf{X}\boldsymbol{\beta}-\mathbf{Z}\boldsymbol{\gamma}) + \boldsymbol{\gamma}^T \mathbf{G}^{*-1} \boldsymbol{\gamma})}}{\sqrt{|2\pi\sigma^2 \mathbf{R}|} \sqrt{|2\pi\sigma^2 \mathbf{G}^*|}}.$$

Logaritmitud ühistihedus on

$$\log f(\mathbf{y}, \boldsymbol{\gamma}) = -\frac{1}{2} \left(\log |2\pi\sigma^2 \mathbf{R}| + \frac{(\mathbf{y} - \mathbf{X}\boldsymbol{\beta} - \mathbf{Z}\boldsymbol{\gamma})^T \mathbf{R}^{-1} (\mathbf{y} - \mathbf{X}\boldsymbol{\beta} - \mathbf{Z}\boldsymbol{\gamma})}{\sigma^2} \right) - \frac{1}{2} \left(\log |2\pi\sigma^2 \mathbf{G}^*| + \frac{\boldsymbol{\gamma}^T \mathbf{G}^{*-1} \boldsymbol{\gamma}}{\sigma^2} \right).$$

Parameetrite β, γ hinnangute leidmiseks maksimeerime logaritmitud ühistiheduse funktsiooni, leides esmalt osatuletised:

$$\begin{aligned}\frac{\partial \log f(\mathbf{y}, \gamma)}{\partial \beta} &= -\frac{1}{2\sigma^2}(\mathbf{y} - \mathbf{X}\beta - \mathbf{Z}\gamma)^T 2\mathbf{R}^{-1}(-\mathbf{X}) \\ &= \frac{1}{\sigma^2}(\mathbf{y} - \mathbf{X}\beta - \mathbf{Z}\gamma)^T \mathbf{R}^{-1}(-\mathbf{X}), \\ \frac{\partial \log f(\mathbf{y}, \gamma)}{\partial \gamma} &= -\frac{1}{2\sigma^2}(\mathbf{y} - \mathbf{X}\beta - \mathbf{Z}\gamma)^T 2\mathbf{R}^{-1}(-\mathbf{Z}) - \frac{2\gamma^T \mathbf{G}^{*-1}}{2\sigma^2} \\ &= \frac{1}{\sigma^2}(\mathbf{y} - \mathbf{X}\beta - \mathbf{Z}\gamma)^T \mathbf{R}^{-1}\mathbf{Z} - \frac{\gamma^T \mathbf{G}^{*-1}}{\sigma^2}.\end{aligned}$$

Võrdsustades osatuletised $\mathbf{0}$ -ga, grupeerides parameetrid eraldi ja transponeerides saame

$$\mathbf{X}^T \mathbf{R}^{-1}(\mathbf{y} - \mathbf{X}\beta) - \mathbf{X}^T \mathbf{R}^{-1}\mathbf{Z}\gamma = \mathbf{0}$$

ja

$$\mathbf{Z}^T \mathbf{R}^{-1}(\mathbf{y} - \mathbf{X}\beta) - (\mathbf{Z}^T \mathbf{R}^{-1}\mathbf{Z} + \mathbf{G}^{*-1})\gamma = \mathbf{0}.$$

Saadud võrrandeid nimetatakse Henderson'i *mixed model equations* ning neid saab esitada kompaktselt maaktriiksujul

$$\begin{bmatrix} \mathbf{X}^T \mathbf{R}^{-1}\mathbf{X} & \mathbf{X}^T \mathbf{R}^{-1}\mathbf{Z} \\ \mathbf{Z}^T \mathbf{R}^{-1}\mathbf{X} & \mathbf{Z}^T \mathbf{R}^{-1}\mathbf{Z} + \mathbf{G}^{*-1} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \beta \\ \gamma \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \mathbf{X}^T \mathbf{R}^{-1}\mathbf{y} \\ \mathbf{Z}^T \mathbf{R}^{-1}\mathbf{y} \end{bmatrix}.$$

Parameetrite β ja γ hinnangud, kui lahendada *mixed model equations*, on

$$\hat{\beta} = (\mathbf{X}^T \mathbf{V}^{-1}\mathbf{X})^{-1} \mathbf{X}^T \mathbf{V}^{-1}\mathbf{y}, \quad (3.2)$$

$$\hat{\gamma} = \mathbf{G}^* \mathbf{Z}^T \mathbf{V}^{-1}(\mathbf{y} - \mathbf{X}\hat{\beta}). \quad (3.3)$$

Leitud hinnanguid $\hat{\beta}, \hat{\gamma}$ nimetatakse vastavalt BLUE (ingl k *best linear unbiased estimator*) ja BLUP (ingl k *best linear unbiased predictor*). $\hat{\gamma}$ nimetatakse ka empiiriliseks Bayes'i hinnanguks γ -le, sest vaadates γ juhusliku suurusena, vastab $f(\mathbf{y}|\gamma)f(\gamma)$ kogu tiheduse funktsioonile, nii et $f(\gamma)$ on γ eeljaotus [12]. Arvestades $\gamma, \mathbf{G}^*, \mathbf{Z}, \mathbf{V}, \mathbf{y}, \mathbf{X}$ kujul, siis valemist 3.3 saame juhuslike mõjude hinnangu i . indiviidi jaoks kujul

$$\hat{\gamma}_i = \mathbf{G}\mathbf{Z}_i^T \mathbf{V}_i^{-1}(\mathbf{y}_i - \mathbf{X}_i\hat{\beta}). \quad (3.4)$$

3.2.1 Suurima tõepära meetod

Kui parameetrid $\boldsymbol{\nu} = (\boldsymbol{\nu}_G, \boldsymbol{\nu}_R)$, mis määravad $\mathbf{G} = \mathbf{G}(\boldsymbol{\nu}_g)$, $\mathbf{R}_i = \mathbf{R}_i(\boldsymbol{\nu}_R)$ (ja seeläbi \mathbf{G}^* , \mathbf{R}) on teadmata, asendatakse need hinnangutega $\hat{\boldsymbol{\nu}} = (\hat{\boldsymbol{\nu}}_G, \hat{\boldsymbol{\nu}}_R)$, mille saab leida suurima tõepära meetodil [12]. Lineaarses segamudelis on \mathbf{y} marginaaljaotus $\mathbf{y} \sim N(\mathbf{X}\boldsymbol{\beta}, \sigma^2\mathbf{V})$ ja seega tõepära kõigi N indiviidi jaoks on

$$L(\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\nu}, \sigma^2 | \mathbf{y}) = p(\mathbf{y} | \boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\nu}, \sigma^2) = \frac{e^{-\frac{(\mathbf{y} - \mathbf{X}\boldsymbol{\beta})^T \mathbf{V}^{-1} (\mathbf{y} - \mathbf{X}\boldsymbol{\beta})}{2\sigma^2}}}{\sqrt{|2\pi\sigma^2\mathbf{V}|}}.$$

Logaritmitud tõepära kõigi N indiviidi jaoks on seega

$$l(\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\nu}, \sigma^2 | \mathbf{y}) = -\frac{1}{2} \left(\log |\mathbf{V}| + n \log(2\pi\sigma^2) + \frac{(\mathbf{y} - \mathbf{X}\boldsymbol{\beta})^T \mathbf{V}^{-1} (\mathbf{y} - \mathbf{X}\boldsymbol{\beta})}{\sigma^2} \right).$$

Parameetrite $\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\nu}, \sigma^2$ hinnangute leidmiseks võrdustatakse log-tõepära osatuletised $\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\nu}, \sigma^2$ järgi nulliga ning avaldatakse parameetrid hinnangutena. Seejuures $\hat{\boldsymbol{\beta}}$ suurima tõepära hinnang on võrdne hinnanguga 3.2. Kuna $\boldsymbol{\nu}$ parameetrite avaldisesse jäävad sisse $\hat{\boldsymbol{\beta}}$ ja $\hat{\sigma}^2$, leitakse parameetrite hinnangud iteratiivselt numbriliste meetoditega [12].

Suurima tõepära hinnangud dispersioonidele ja kovariatsioonidele $\boldsymbol{\nu}, \sigma^2$ on alahinnangud, kuna need ei arvesta vabadusastmete kadu $\boldsymbol{\beta}$ hindamise jaoks [31]. Seetõttu kasutatakse suurima tõepära meetodi asemel $\boldsymbol{\nu}, \sigma^2$ hindamiseks REML (ingl k *restricted maximum likelihood*, ka *residual maximum likelihood*) [12]. REML korral maksimeeritakse lineaarselt sõltumatute veakontrastide $\mathbf{U} = \mathbf{A}^T \mathbf{y}$ tõepära, kus \mathbf{A} on $n \times (n - p)$ (n on \mathbf{y} pikkus) täisastakuga matriks, mis on ortogonaalne matriksi \mathbf{X} veergudega, st $\mathbf{A}^T \mathbf{X} = \mathbf{0}$ [29]. Niisugused lineaarkombinatsioonid on jäägid (ingl k *residuals*) pärast fikseeritud mõjude sobitamist. Kuna veakontraste on $n - p$, siis parameetrite $\boldsymbol{\nu}, \sigma^2$ hindamine on kitsendatud (ingl k *restricted*) võrreldes n kontrastiga, mida kasutatakse ML meetodi korral [12]. Et $\mathbf{y} \sim N(\mathbf{X}\boldsymbol{\beta}, \mathbf{V})$, siis veakontrastide jaotus on

$$\mathbf{A}^T \mathbf{y} \sim N(\mathbf{0}, \sigma^2 \mathbf{A}^T \mathbf{V} \mathbf{A})$$

ning see ei sõltu parameetritest $\boldsymbol{\beta}$ [29]. Veakontrastide REML log-tõepära on [12]

$$l(\boldsymbol{\nu}, \sigma^2 | \mathbf{A}^T \mathbf{y}) = -\frac{1}{2} ((n - p) \log(2\pi) + (n - p) \log \sigma^2 + \log |\mathbf{A}^T \mathbf{V} \mathbf{A}|) + \frac{\mathbf{y}^T \mathbf{A} (\mathbf{A}^T \mathbf{V} \mathbf{A})^{-1} \mathbf{A}^T \mathbf{y}}{2\sigma^2}.$$

On näidatud, et võttes \mathbf{A}^T rolli maatriksi $\mathbf{I} - \mathbf{X}(\mathbf{X}^T \mathbf{X})^{-1} \mathbf{X}^T$ $n - p$ lineaarselt sõltumatut rida, siis REML log-tõepära on [12]

$$l(\mathbf{G}, \sigma^2 | \mathbf{y}) = -\frac{1}{2}((n-p)\sigma^2 + \log |\mathbf{V}| + \log |\mathbf{X}^T \mathbf{V}^{-1} \mathbf{X}| + \frac{(\mathbf{y} - \mathbf{X}\hat{\boldsymbol{\beta}})^T \mathbf{V}^{-1} (\mathbf{y} - \mathbf{X}\hat{\boldsymbol{\beta}})}{\sigma^2}). \quad (3.5)$$

REML meetodi korral saadakse hinnangud parameetrite $\boldsymbol{\beta}$ jaoks, kasutades valemis 3.2 (ehk ML meetodi hinnangutes) REML meetodil hinnatud $\hat{\mathbf{V}}$ [31].

Tõepära maksimeerimiseks ML või REML meetodis võib kasutada näiteks Newton-Raphson iteratsioone [20]. Erinevalt lineaarsest segamudelist ei ole mittelineaarse segamudeli tõepära Laplace'i lähendamise korral REML varianti, sest see sõltub suuresti fikseeritud mõjude lineaarsusest mudeli funktsioonis, kuid mida mittelineaarsete mudelite korral pole [19].

3.3 Mudeli valik

Sarnaselt mittelineaarse segamudeliga, saab sobivaima lineaarse segamudeli valimiseks kasutada tõepärasuhtetesti, t -teste ning AIC. Erisuseks lineaarsete segamudelite korral, võrreldes peatükis 2.3 toodud mudeli valikuga mittelineaarse segamudeli korral, on tõepäral põhinevate tulemuste asümptootiline normaaljaotus (mittelineaarse segamudeli korral ligikaudu asümptootiliselt normaaljaotusega) ning REML meetodil hinnatud dispersioonide ning kovariatsioonide kasutamine ML meetodil hinnatute asemel [20].

Tõepärasuhtetesti saab lineaarsete segamudelite korral kasutada ka REML meetodil hinnatud mudelite võrdlemiseks, mis erinevad üksteisest juhuslike mõjude poolest [20]. Kui muutuvad fikseeritud mõjud, siis muutub ka \mathbf{X} , mistõttu muutub REML meetodi tõepära avaldises 3.5 $\log |\mathbf{X}^T \mathbf{V}^{-1} \mathbf{X}|$. Seega ei saa võrrelda erinevate fikseeritud mõjude struktuuriga mudeleid, mis on hinnatud REML abil, tõepärasuhte testiga [20].

Hüpoteese fikseeritud mõjude kohta saab testida tõepärasuhtetestiga (kui võrreldavad mudelid on pesastatud ja mõlema mudeli parameetrid on hinnatud ML meetodil), aga ka t -testi abil (kasutades REML meetodil saadud hinnanguid [26]). Kuna AIC kasutab tõepära, siis AIC abil võrreldavate mudelite parameetrid peavad olema hinnatud sama meetodi abil (ML või REML) [20].

Lineaarset segamudelit soovitatakse valida *top-down* strateegia abil, et vältida olukorda, milles juhuslikud mõjud sisaldavad informatsiooni, mida tahaksime, et oleks fikseeritud mõjude osas [26]:

- alustatakse mudelist, kus on fikseeritud mõjuna kõik argumenttunnused, mis võiksid olla olulised, ning võimalikult palju nende vahelisi interaktsioone (sellist mudelit nimetatakse *beyond optimal* mudeliks);
- leitakse optimaalne juhuslike mõjude struktuur REML hinnangute abil - kuna mudelis on maksimaalselt palju fikseeritud tunnuseid, siis juhuslikud mõjud ei sisalda informatsiooni, mida tahaksime, et oleks fikseeritud mõjudega kirjeldatud;
- leitakse optimaalne fikseeritud mõjude struktuur ML hinnangute abil;
- esitatakse lõplik mudel REML hinnangute abil.

3.4 Mudeli sobivuse kontrollimine

Sarnaselt mittelineaarse segamudeliga saab valitud mudeli andmete sobivuse kontrollimiseks kontrollida eelduste täidetust, st kas indiviidisisesed vead ja juhuslikud mõjud on normaaljaotusega, nagu peatükis 3.1 kirjeldatud [20]. Erisuseks võrreldes mittelineaarse segamudeli korral kehtivate reeglitega, on marginaalsete transformeeritud jääkide normaaljaotus ning võimalus neid otseselt arvutada [10, 20]. Kuna lineaarse segamudeli kuju ning tähistused erinevad mittelineaarse segamudeli omast, on marginaalsete ja tinglike ennustuste ning jääkide arvutusviisid toodud lineaarse segamudeli jaoks [10].

Tähistame i . indiviidi jaoks marginaalsed ennustused $\hat{\mathbf{y}}_i^P = \mathbf{X}_i \hat{\boldsymbol{\beta}}$ ja tinglikud ennustused $\hat{\mathbf{y}}_i^I = \mathbf{X}_i \hat{\boldsymbol{\beta}} + \mathbf{Z}_i \hat{\boldsymbol{\gamma}}_i$ [20]. Marginaalsed jäägid on kujul [10]

$$\hat{\boldsymbol{\varepsilon}}_i^P = \mathbf{y}_i - \hat{\mathbf{y}}_i^P$$

ja tinglikud jäägid on kujul [10]

$$\hat{\boldsymbol{\varepsilon}}_i^I = \mathbf{y}_i - \hat{\mathbf{y}}_i^I.$$

Transformeeritud marginaalsed jäägid saadakse, kui marginaalsed jäägid korrutatakse läbi \mathbf{y}_i marginaaljaotuse kovariatsioonimaatriksi hinnangu $\hat{D}(\mathbf{y}_i) = \hat{\sigma}_2 \hat{\mathbf{V}}_i$ pöördmaatriksi ruutjuurega [10]:

$$\tilde{\boldsymbol{\varepsilon}}_i^P = (\hat{\sigma}_2 \hat{\mathbf{V}}_i)^{-\frac{1}{2}} \hat{\boldsymbol{\varepsilon}}_i^P. \quad (3.6)$$

Transformeeritud tinglikud jäägid saadakse, kui tinglikud jäägid korrutatakse läbi vigade kovariatsioonimaatriksi hinnangu $\hat{D}(\mathbf{y}_i | \boldsymbol{\gamma}_i) = \hat{\sigma}_2 \hat{\mathbf{R}}_i$ pöördmaatriksi ruut-

juurega [10]:

$$\tilde{\varepsilon}_i^I = (\hat{\sigma}_2 \hat{\mathbf{R}}_i)^{-\frac{1}{2}} \hat{\varepsilon}_i^I. \quad (3.7)$$

Transformeeritud tinglikud ja marginaalsed jäägid on standardse mitmemõõtmelise normaaljaotusega [20]. Siiski, lineaarsete segamudelite korral on näidatud, et tinglikud jäägid ei ole sobilikud normaaljaotuse eelduse kehtimise kontrollimiseks, kuna tinglikud jäägid on segatud juhuslike mõjude poolt, sest jäägid on funktsioon nii juhuslikest mõjudest γ_i kui ka vigadest ε_i [16]. Tinglikud jäägid sobivad siiski erindite leidmiseks ning vealiikmete mudeli sobivuse kontrollimiseks [16].

4. Individuaalse doosi ennustamine

Doosi ennustava lineaarse segamudeli ning kontsentratsiooni ennustava mittelineaarse segamudeli abil saab ennustada mingit eesmärk-kontsentratsiooni $C_t = C(t)$ ajahetkel t saavutavat doosi. Kui lineaarses segamudelis on C_t argumenttunnusena sees, on ennustatud doos mudeli marginaalne (kui juhuslikud mõjud uue vaatluse jaoks on teadmata) või tinglik ennustus (kui juhuslikud mõjud on teada). Mittelineaarse segamudeli korral saab doosi ennustada simulatsioonide teel, mis põhinevad kontsentratsioonide marginaalsetel või tinglikel ennustustel.

Marginaalne ennustus on uuritava tunnuse \mathbf{y}_i (lineaarses segamudelis doos, mittelineaarses segamudelis kontsentratsioon) marginaalne keskväärtus, mis lineaarses segamudelis on $E(\mathbf{y}_i^P) = \mathbf{X}_i\boldsymbol{\beta}$ ja mittelineaarses $E(\mathbf{y}_i^P) = \mathbf{f}(\mathbf{A}_i\boldsymbol{\theta}, \mathbf{X}_i)$ (seejuures lineaarse segamudeli \mathbf{X}_i ja mittelineaarse segamudeli \mathbf{X}_i on erinevad, vastavalt mudelite kujule) [20]. Tinglik ennustus on uuritava tunnuse tinglik keskväärtus, mis lineaarses segamudelis on $E(\mathbf{y}_i^I|\boldsymbol{\gamma}_i) = \mathbf{X}_i\boldsymbol{\beta} + \mathbf{Z}_i\boldsymbol{\gamma}_i$ ning mittelineaarses segamudelis $E(\mathbf{y}_i^I|\boldsymbol{\eta}_i) = \mathbf{f}(\mathbf{A}_i\boldsymbol{\theta} + \mathbf{B}_i\boldsymbol{\eta}_i, \mathbf{X}_i)$ [20]. Konkreetse indiviidi ennustuste jaoks asendatakse toodud valemities parameetrid nende hinnangutega. Lineaarses segamudelis on seega marginaalne ennustus [20]

$$\hat{\mathbf{y}}_i^P = \mathbf{X}_i\hat{\boldsymbol{\beta}} \quad (4.1)$$

ja tinglik ennustus [20]

$$\hat{\mathbf{y}}_i^I = \mathbf{X}_i\hat{\boldsymbol{\beta}} + \mathbf{Z}_i\hat{\boldsymbol{\gamma}}_i, \quad (4.2)$$

mittelineaarses segamudelis on marginaalne ennustus [20]

$$\hat{\mathbf{y}}_i^P = \mathbf{f}(\mathbf{A}_i\hat{\boldsymbol{\theta}}, \mathbf{X}_i) \quad (4.3)$$

ja tinglik ennustus [20]

$$\hat{\mathbf{y}}_i^I = \mathbf{f}(\mathbf{A}_i\hat{\boldsymbol{\theta}} + \mathbf{B}_i\hat{\boldsymbol{\eta}}_i, \mathbf{X}_i). \quad (4.4)$$

4.1 Doosi ennustamine mittelineaarse segamudeli abil

Kuna mittelineaarses segamudelis on uuritavaks tunnuseks kontsentratsioon, siis mingi eesmärk-kontsentratsiooni saavutamiseks sobivat doosi tuleb leida simulatsioonide teel. Meetodeid, kuidas doosi leida, on mitmeid.

Eesmärk-kontsentratsiooni C_t saavutava doosi D leidmisel on enamasti teada algkontsentratsioon C_0 , mis on ravi alustamisel ehk ajahetkel $t_0 = 0$ null ($C_0 = 0$) ning hilisemal ajal $t_0 > 0$ saab kontsentratsiooni $C_0 = C(t_0)$ mõõta verest. Kui soovime saavutada ajahetkeks $t > t_0$ kontsentratsiooni C_t , manustades vahepeal d doosi suurusega D ajahetkedel $T_i, i = 1, \dots, d$, millest igaüks infusiooni kestusega $I = 1$, individile, kelle jaotusruumala on V ning eliminatsioonikordaja $k = \frac{CL}{V}$, siis kontsentratsioon $C_t = C(t)$ on

$$C_t = C_0 e^{-k(t-t_0)} + \frac{D}{V \cdot k} (1 - e^{-k}) \sum_{i=1}^d e^{-k(t-T_i-1)}. \quad (4.5)$$

Kuna C_t sõltub doosist D ja kliirensist ning jaotusruumalast, mis omakorda konkreetse indiviidi juhuslikest mõjudest $\boldsymbol{\eta}$, siis tähistame $C_t = C_t(D, \boldsymbol{\eta})$ (hinnatud juhuslike mõjude $\hat{\boldsymbol{\eta}}$ korral $C_t = C_t(D, \hat{\boldsymbol{\eta}})$). Lihtsaim võimalus leida doosi D , millega ajahetkel t saavutatakse soovitud kontsentratsioon C_s , on kasutada 4.5 pöördvalemist, milles ennustame D , teades $C_t = C_s$:

$$D = \frac{(C_s - C_0 e^{-k(t-t_0)}) V k}{(1 - e^{-k}) \sum_{i=1}^d e^{-k(t-T_i-1)}}$$

See on aga sama kui doosi leidmine, minimiseerides valemiga 4.5 ennustatud kontsentratsiooniga ja soovitud kontsentratsiooni C_s absoluutset viga:

$$D = \arg \min_D |C_t(D, \hat{\boldsymbol{\eta}}) - C_s|. \quad (4.6)$$

Kuna mudelis 2.1 on vea liige olemas, tuleb doosi ennustamisel võtta juhuslikku varieeruvust ka arvesse. Soovitud doosi võib defineerida kui keskvärtuse ennustatud kontsentratsiooni ning soovitud kontsentratsiooni absoluutsest erinevusest:

$$D = \arg \max_D E |C_t(D, \hat{\boldsymbol{\eta}}) + \varepsilon - C_s|.$$

Seda saab hinnata simulatsioonide teel, kasutades hinnanguna valimi keskvärtust. Tehes K simulatsiooni, genereeritakse K sõltumatut $\varepsilon_i \sim N(0, \sigma^2), i = 1, \dots, K$,

kus konstantse ja proportsionaalse vea korral $\sigma^2 = \sigma_{add}^2 + \sigma_{prop}^2 \hat{C}_t(D, \hat{\boldsymbol{\eta}})^2$. Ennustatud doos on selline, mille puhul K simuleeritud kontsentratsiooni keskmine absoluutne erinevus tegelikust kontsentratsiooni on kõige väiksem:

$$D = \arg \min_D \frac{1}{K} \sum_{i=1}^K |C_t(D, \hat{\boldsymbol{\eta}}) + \varepsilon_i - C_s|. \quad (4.7)$$

Lisaks on võimalus simulatsioonide abil ennustada doos, maksimeerides tõenäosust, et kontsentratsioon satub vahemikku $C_t(D, \hat{\boldsymbol{\eta}}) \in (C_s - e, C_s + e)$, kus $e > 0$ [27], st

$$D = \arg \max_D P(|C_t(D, \hat{\boldsymbol{\eta}}) + \varepsilon - C_s| < e).$$

Sellist tõenäosust tähistatakse farmakokineetika-alases kirjanduses lühendiga PTA (ingl k *probability of target attainment*). PTA saab hinnata osakaaluna simulatsioonidest, mis satuvad vastavasse vahemikku:

$$D = \arg \max_D \frac{1}{K} \sum_{i=1}^K I_{\{|C_t(D, \hat{\boldsymbol{\eta}}) + \varepsilon_i - C_s| < e\}}, \quad (4.8)$$

kus $I_{\{|C_t(D, \hat{\boldsymbol{\eta}}) + \varepsilon_i - C_s| < e\}}$ on indikaatorfunktsioon, mis näitab, kas i . simuleeritud kontsentratsioon sattus soovitud vahemikku ($I_{\{|C_t(D, \hat{\boldsymbol{\eta}}) + \varepsilon_i - C_s| < e\}} = 1$) või mitte ($I_{\{|C_t(D, \hat{\boldsymbol{\eta}}) + \varepsilon_i - C_s| < e\}} = 0$). Kuna ennustatud kontsentratsioonide tinglik jaotus (tingimusel, et konkreetse indiviidi $\boldsymbol{\eta}$ on teada) on normaaljaotus, siis on toodud võimalused (4.6, 4.7, 4.8) samaväärsed. Kuna marginaaljaotus ei ole normaaljaotus [17] ja kui see ei ole sümmeetriline keskväärtuse suhtes, siis võivad ennustatud doosid olla erinevad.

Eelnevate kontsentratsioonide mõõtmiste puudumise korral, mil puudub hinnang juhuslikele mõjudele, saab ennustada doosi, kasutades valemis 4.6 juhuslike mõjude hinnanguna 0, st $\hat{\boldsymbol{\eta}} = \mathbf{0}$. Valemite 4.7 ja 4.8 korral tuleb lisaks vealiikme varieeruvusele arvestada ka juhuslike mõjude varieeruvust, milleks genereeritakse lisaks K sõltumatut vektorit $\boldsymbol{\eta}_i \sim N(\mathbf{0}, \hat{\boldsymbol{\Omega}})$, $i = 1, \dots, K$, ning võetakse iga i korral $\hat{\boldsymbol{\eta}}$ rolli vastav $\boldsymbol{\eta}_i$.

4.2 Doosi ennustamismeetodite võrdlemine

Mudelite ennustusvõime hindamiseks on palju erinevaid näitajaid. Iga näitaja kirjeldab mudeli ennustusvõime kohapealt teatud kindlat aspekti, mistõttu on raske välja tuua ning kasutada vaid üht ideaalset. Käesolevas töös kasutatakse sageda-

mini kasutatatud näitajaid, nende kirjeldus põhineb kirjandusallikal [4].

Erinevate meetodite võrdlemiseks dooside ennustamise täpsuse kohapealt saab kasutada keskmist suhtelist viga (MPE, ingl k *mean percentage error*)

$$\text{MPE} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \frac{D_i - \hat{D}_i}{D_i} \cdot 100\%, \quad (4.9)$$

kus n on ennustatud dooside arv, D_i on i . kontsentratsiooni saavutanud tegelik doos ja \hat{D}_i i . kontsentratsiooni saavutava doosi ennustus mudeli abil. MPE puhul on probleemiks, et positiivsed ja negatiivsed vead ($D_i - \hat{D}_i$) koondavad üksteist välja. Seega isegi suurte vigade korral võib MPE olla 0. Samas saab MPE abil hinnata, kas ennustamismeetod on nihkega, st kas üle- või alahindab tegelikke doose.

Vältimaks negatiivsete ja positiivsete vigade poolt üksteise välja koondamist, kasutatakse absoluutseid vigasid ja keskmist absoluutset suhtelist viga (MAPE, ingl k *mean absolute percentage error*)

$$\text{MAPE} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \frac{|D_i - \hat{D}_i|}{D_i} \cdot 100\%. \quad (4.10)$$

MAPE puudus on see, et kuna vigade suunda ei ole MAPE puhul arvestatud, siis ei saa MAPE kasutada nihke hindamiseks.

Alternatiiv MAPE-le on kasutada ruutjuurt keskmisest ruutveast (RMSE, ingl k *root mean square error*)

$$\text{RMSE} = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (D_i - \hat{D}_i)^2}. \quad (4.11)$$

Sarnaselt MAPEga väldib ka RMSE positiivsete ja negatiivsete vigade poolt üksteise välja koondamist. RMSE eelis on see, et suuremad vead on tänu ruutu tõstmisele võimendatud ja seega omavad suured vead suuremat mõju RMSE väärtusele, mistõttu RMSE on tundlikum erinditele. Seejuures väikesed vead (<1) omavad suhteliselt väiksemat mõju RMSE-le, võrreldes MAPE-ga. Kuna RMSE on andmetega samas skaalas (mitte %-skaalas), siis erinevalt MAPEst ja MPEst saab RMSE kasutada mudeli võrdlemiseks vaid samal andmestikul.

5. Vankomütsiini individuaalse doosi ennustamine andmestikul

Käesolevas töös koostati mittelineaarne ja lineaarne segamudel vankomütsiini doosi arvutamiseks vastsündinutel ja imikutel. Töö jaoks koguti retrospektiivselt andmed Tallinna Lastehaigla ja Tartu Ülikooli Kliinikumi lasteintensiivravi osakondadesse ajavahemikus 1. jaanuar 2010 kuni 31. mai 2019 hospitaliseeritud ja vankomütsiinravi vajanud vastsündinute/imikute kohta. Uuringusse kaasati vastsündinu/imik, kui ta postnataalne vanus oli esimese raviepisoodi algul <90 päeva ja kui tal oli mõõdetud vähemalt üks vankomütsiini kontsentratsioon verest. Ühe vastsündinu/imiku kohta võis andmestikus olla mitme raviepisoodi (kahe episoodi vahel vähemalt 7 päeva ilma vankomütsiinravita) korral mõõdetud kontsentratsioonid.

Elektroonilistest haiguslugudest ning ravilehtedelt koguti järgmised andmed: sünnikaal (BW) (kg), gestatsioonivanus sünnil (GA) (näd), postnataalne vanus (PNA) (päevades) ja kaal (W) (kg) ravi algul, kreatiniini (CR) kontsentratsiooni ($\mu\text{mol/L}$), vankomütsiini doseerimisskeem (dooside suurused (mg), manustamise kuupäevad ja kellaajad ning manustamise kestus (h)) ning ravimonitooringu käigus mõõdetud vankomütsiini kontsentratsioonid (mg/L). Postmenstruaalne vanus (PMA) arvutati kui $\text{PMA (näd)} = \text{GA (näd)} + \text{PNA (näd)}$.

Vankomütsiini manustati ravi algul ravimite doseerimisskeemide soovitusi koondavate juhendite Neofax ja BNFC või NeoVanc uuringu skeemide järgi. Ravi käigus kohandati vankomütsiini doosi ja/või manustamise intervalli ravimonitooringu käigus mõõdetud kontsentratsioonide alusel arsti otsuse järgi (mudeleid kasutamata).

Andmestik jagati juhuslikult vastsündinuid/imikuid valides kaheks osaks: treening- (60%) ja valideerimisandmestikuks (40%). Treeningandmestikku kasutati mudelite koostamiseks ning valideerimisandmestikku mudelite ennustamisvõime hindamiseks.

5.1 Kirjeldav statistika

Andmestikus oli vankomütsiinravi saanud vastsündinuid/imikuid 197, kellel kokku esines 245 raviepisoodi. Treeningandmestik koosnes 118 ja valideerimisandmestik 79 vastsündinust/imikust. Tabel 5.1 annab ülevaate vastsündinute/imikute andmetest. Mõlemas andmestikus oli vastsündinute GA mediaan umbes 28 nädalat, BW mediaan ligikaudu 1050 g. Ligikaudu 80% vastsündinutest esines üks raviepisood ning vähem kui 6% kolm või rohkem raviepisoodi. Raviepisoodide algul oli PNA mediaan 9 päeva, PMA mediaan 30 nädalat, W mediaan 1050-1100 g ning CR mediaan 45-50 $\mu\text{mol/L}$.

Tabel 5.1: Vastsündinute/imikute kirjeldus

	Treening- andmestik N=118	Valideerimis- andmestik N=79
GA (näd) - med (ulatus)	28 (23-41.1)	27.6 (23-42)
Sünnikaal (g) - med (ulatus)	1032 (452-4816)	1068 (470-4374)
Vankomütsiinravi episoode		
1 - n (%)	99 (83.9)	62 (78.5)
2 - n (%)	12 (10.2)	14 (17.7)
3 - n (%)	5 (4.2)	3 (3.8)
4 - n (%)	2 (1.7)	0
Raviepisoodi algul		
Sünnijärgne vanus (p) - med (ulatus)	9 (1-89)	9 (1-99)
PMA (näd) - med (ulatus)	30 (23.7-52.7)	29.4 (23.7-49.3)
Kaal (g) - med (ulatus)	1094 (473-5255)	1050 (460-4374)
Kreatiniin ($\mu\text{mol/L}$) - med (ulatus)	44 (15-119)	50 (18-110)

GA - gestatsioonivanus; med - mediaan; PMA - postmenstruaalne vanus.

Vankomütsiinravi episoode ja mõõdetud kontsentratsioone kirjeldab tabel 5.1. Vankomütsiini kontsentratsioone oli kokku teada treeningandmestikus 314 ja valideerimisandmestikus 231. Ligikaudu 40% episoodide puhul oli teada üks kontsentratsioon, 30% episoodidest kaks kontsentratsiooni, 10-15% kolm kontsentratsiooni.

Tabel 5.2: Vankomütsiinravi episoodide kirjeldus

	Treening- andmestik	Valideerimis- andmestik
	N=146	N=99
Ravi kestus (h) - med (ulatus)	163 (30-480)	179 (24-398)
Vankomütsiini keskmine		
doos (mg) - med (ulatus)	12.8 (4.5-94.7)	12 (5.9-55)
intervall (h) - med (ulatus)	12.5 (6-24)	12.4 (8-24.4)
kontsentratsioon (mg/L) - med (ulatus)	9.4 (2.3-30.6)	10 (1.9-25.44)
Mõõdetud kontsentratsioonide arv		
1 - n (%)	61 (41.8)	39 (39.4)
2 - n (%)	44 (30.1)	30 (30.3)
3 - n (%)	22 (15.1)	11 (11.1)
4 - n (%)	10 (6.8)	8 (8.1)
>4* - n (%)	9 (6.2)	11 (11.1)
Kontsentratsiooni mõõtmise aeg (h)		
1. kontsentratsioon - med (ulatus)	47 (7-224)	45 (8-270)
2. kontsentratsioon - med (ulatus)	92 (34-237)	83.1 (20-299)
3. kontsentratsioon - med (ulatus)	113 (46-273)	121 (34-335)
4. kontsentratsioon - med (ulatus)	136 (81-306)	150 (60-335)
>4. kontsentratsioon - med (ulatus)	212 (117-352)	175 (110-320)

med - mediaan.

*Maksimaalselt oli teada treeningandmestikus 11 ja valideerimisandmestikus 10 kontsentratsiooni.

5.2 Mittelineaarne segamudel

Mittelineaarse segamudeli hindamiseks kasutati statistilise andmetöötluse tarkvara R paketti `nlmixr` [8]. Alustati ühekambrilisest mudelist A1 (tabel 5.3), milles oli juhuslik mõju nii kliirensil kui ka jaotusruumalal (mõlemad lognormaalse jaotusega), sh oli lubatud ka nende kovariatsioon, st $\mathbf{\Omega} = \begin{pmatrix} \omega_{CL}^2 & \omega_{CL,V}^2 \\ \omega_{CL,V}^2 & \omega_V^2 \end{pmatrix}$, ning mudelis oli konstantne ja proportsionaalne viga, st $D(\varepsilon_{i,j}) \approx \sigma_{add}^2 + \sigma_{prop}^2 \hat{y}_{i,j}^2$, kuid puudusid kovariaadid. Mudelile A1 lisati ükshaaval olulisemaid kovariaate. Kõigepealt hinnati mudel A2, milles on kliirens allomeetriliselt skaleeritud W suhtes astendajaga 0.75, siis mudel A3, milles kliirens on lisaks seotud PMA sõltuvast neerufunktsioonist (valem 1.8), ning lõpuks A4, kus ka jaotusruumala on allomeetriliselt skaleeritud W suhtes. Kõikide mudelite tõepärad olid eelnevast suuremad ja seega AIC

väiksemad (lisa 4 tabel A1), näidates rohkemate kovariaatidega mudeli paremat sobivust andmetele võrreldes varasemalt sobitatuga. Kuna mudelite A1, A2, A3 ja A4 puhul polnud tegu üksteise erijuhtudega, siis tõepärasuhteteste teha ei saanud.

Edasi valiti mudelisse lisatavaid kovariaate juhuslike mõjude ja kovariaatide hajuvusdiagrammidelt. Kovariaatide seas olid võimalikud farmakokineetikat mõjutavad tegurid - GA, PNA, BW, PMA, W, CR. Mudeli A4 juhuslike mõjude ja kovariaatide hajuvusdiagrammi põhjal oli tugevaim seos GA ja kliirensi juhuslike mõjude vahel (lisa 1), mistõttu mudelisse A5 lisati i . individi CL_i valemisse GA sisaldav kovariaat $\left(\frac{28}{GA_i}\right)^{\theta_{GA}}$, kus GA_i tähistab i . vastsündinu GA, 28 on GA mediaan treeningandmestikus ning θ_{GA} on hinnatav parameeter. Kuna $\hat{\theta}_{GA} = 1.12$ 95% usaldusvahemik 0.775...1.47 kattis 1, siis eemaldati mudelist θ_{GA} (A6). Kuna mudeli A6 AIC (lisa 4) oli väiksem kui mudelil A5, siis ei olnud vajalik parameetri θ_{GA} lisamine mudelisse (tõepärase ligilähedaste väärtuste tõttu jääks ka tõepärasuhtetestis nullhüpooteesi ehk mudeli A6 juurde, kuigi tõepärasuhtetesti tegemine on „antikonservatiivne“ (peatükk 2.3)).

Mudeli A6 juhuslike mõjude ja kovariaatide hajuvusdiagrammi põhjal oli tugevaim seos CR ja kliirensi juhuslike mõjude vahel (lisa 2), mistõttu mudelisse A7 lisati i . individi CL_i valemisse CR sisaldav kovariaat $\left(\frac{44}{CR_i}\right)^{\theta_{CR}}$, kus CR_i tähistab i . vastsündinu CR kontsentratsiooni, 44 on CR mediaanväärtus treeningandmestikus ning θ_{CR} on hinnatav parameeter. Kuna $\hat{\theta}_{CR} = 0.181$ 95% usaldusvahemik 0.112...0.249 ei katnud 0, siis mudelit ilma parameetrita θ_{CR} ei proovitud. Mudeli A7 juhuslike mõjude ja kovariaatide hajuvusdiagrammide põhjal enam seoseid kovariaatide ja parameetrite vahel ei olnud näha (lisa 3).

Edasi prooviti eemaldada juhuslikke mõjusid. Mudel A8 ilma kliirensi juhusliku mõjuta oli oluliselt väiksema tõepäraga ja suurema AIC väärtusega. Mudel A9, milles puudus jaotusruumala juhuslik mõju sisaldas hinnatavaid parameetreid kahe võrra vähem (puudusid parameetrid ω_V^2 ja $\omega_{CL,V}^2$) kui mudel A7, kuid tõepärasuhtetesti teststatistik oli $1702.6 - 1698.5 = 4.1$. Et 4.1 on väiksem kui $0.5\chi_1^2 + 0.5\chi_2^2$ segujaotuse 0.95-kvantiil 4.92, siis tõepärasuhtetesti alusel jäädigi nullhüpooteesi ehk mudeli A9 juurde. Konstantse vea eemaldamine, st mudel, kus $D(\varepsilon_{i,j}) \approx \sigma_{prop}^2 \hat{y}_{i,j}^2$, ei parandanud mudeli sobivust (A10). Seega lõplikuks mudeliks jäi A9.

Parameetrite hinnangud mudelist A9 on $\hat{V}_0 = 0.817$ (95% usaldusvahemik 0.685...0.975), $\hat{CL}_0 = 0.565$ (0.526...0.607), $\hat{\theta}_{CR} = 0.185$ (0.118...0.251), $\hat{\delta} = [\hat{\delta}_{\Omega}^T \ \hat{\delta}_{\Sigma}^T]^T = (\hat{\omega}_{CL}^2 \ \hat{\sigma}_{add}^2 \ \hat{\sigma}_{prop}^2)^T = (0.046 \ 4.614 \ 0.037)^T$. Mudeli ennustused ja tegelikud kontsentratsioonid on omavahel kooskõlas ning puuduvad trendid üle-

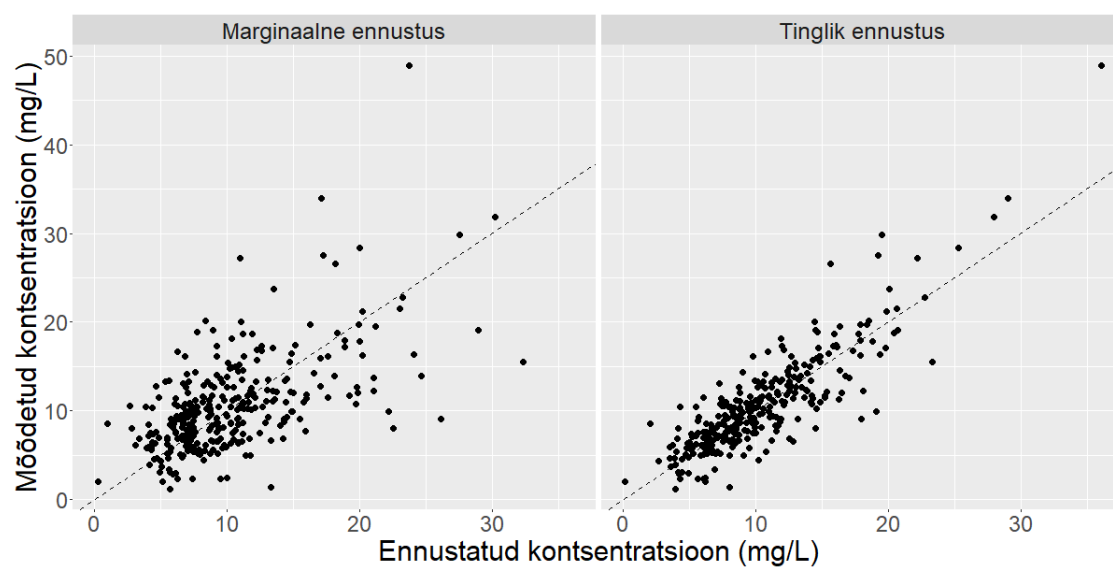
Tabel 5.3: ML (ingl k *maximum likelihood*) meetodil hinnatud mittelineaarsete segamudelite võrdlus

Mudel	CL_i	V_i	-2LL	k
A1	$CL_0 \cdot e^{\eta_{CL,i}}$	$V_0 \cdot e^{\eta_{V,i}}$	2048.4	7
A2	$CL_0 \cdot W_i^{0.75} \cdot e^{\eta_{CL,i}}$	$V_0 \cdot e^{\eta_{V,i}}$	1870.3	7
A3	$CL_0 \cdot W_i^{0.75} \cdot RF_i \cdot e^{\eta_{CL,i}}$	$V_0 \cdot e^{\eta_{V,i}}$	1831.3	7
A4	$CL_0 \cdot W_i^{0.75} \cdot RF_i \cdot e^{\eta_{CL,i}}$	$V_0 \cdot W_i \cdot e^{\eta_{V,i}}$	1756.9	7
A5	$CL_0 \cdot W_i^{0.75} \cdot RF_i \cdot \left(\frac{28}{GA_i}\right)^{\theta_{GA}} \cdot e^{\eta_{CL,i}}$	$V_0 \cdot W_i \cdot e^{\eta_{V,i}}$	1717.4	8
A6	$CL_0 \cdot W_i^{0.75} \cdot RF_i \cdot \left(\frac{28}{GA_i}\right) \cdot e^{\eta_{CL,i}}$	$V_0 \cdot W_i \cdot e^{\eta_{V,i}}$	1718.0	7
A7	$CL_0 \cdot W_i^{0.75} \cdot RF_i \cdot \left(\frac{28}{GA_i}\right) \cdot \left(\frac{44}{CR_i}\right)^{\theta_{CR}} \cdot e^{\eta_{CL,i}}$	$V_0 \cdot W_i \cdot e^{\eta_{V,i}}$	1698.5	8
A8	$CL_0 \cdot W_i^{0.75} \cdot RF_i \cdot \left(\frac{28}{GA_i}\right) \cdot \left(\frac{44}{CR_i}\right)^{\theta_{CR}}$	$V_0 \cdot W_i \cdot e^{\eta_{V,i}}$	1762.3	6
A9	$CL_0 \cdot W_i^{0.75} \cdot RF_i \cdot \left(\frac{28}{GA_i}\right) \cdot \left(\frac{44}{CR_i}\right)^{\theta_{CR}} \cdot e^{\eta_{CL,i}}$	$V_0 \cdot W_i$	1702.6	6
A10*	$CL_0 \cdot W_i^{0.75} \cdot RF_i \cdot \left(\frac{28}{GA_i}\right) \cdot \left(\frac{44}{CR_i}\right)^{\theta_{CR}} \cdot e^{\eta_{CL,i}}$	$V_0 \cdot W_i$	1776.2	5

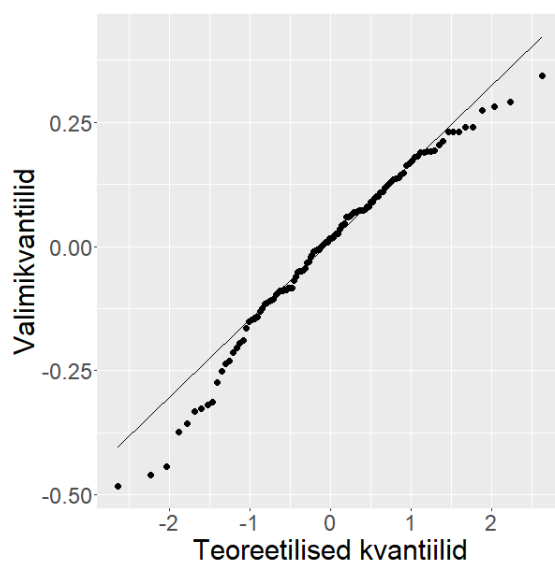
-2LL - (-2)·log-tõepära; $\eta_{CL,i}, \eta_{V,i}$ - i . indiviidi kliirensi ja jaotusruumala juhuslik mõju; CL_i - i . indiviidi kliirens; CR_i - i . indiviidi kreatiniin; GA_i - i . indiviidi gestatsioonivanus; k - hinnatavate parameetrite arv mudelis; RF_i - i . indiviidi postmenstruaalsest vanusest sõltuv neerufunktsioon (valem 1.8); V_i - i . indiviidi jaotusruumala, W_i - i . indiviidi kaal.

*Erinevalt teistest tabelis toodud mudelitest, milles oli konstantne ja proportsionaalne viga, oli mudelis A10 ainult proportsionaalne viga.

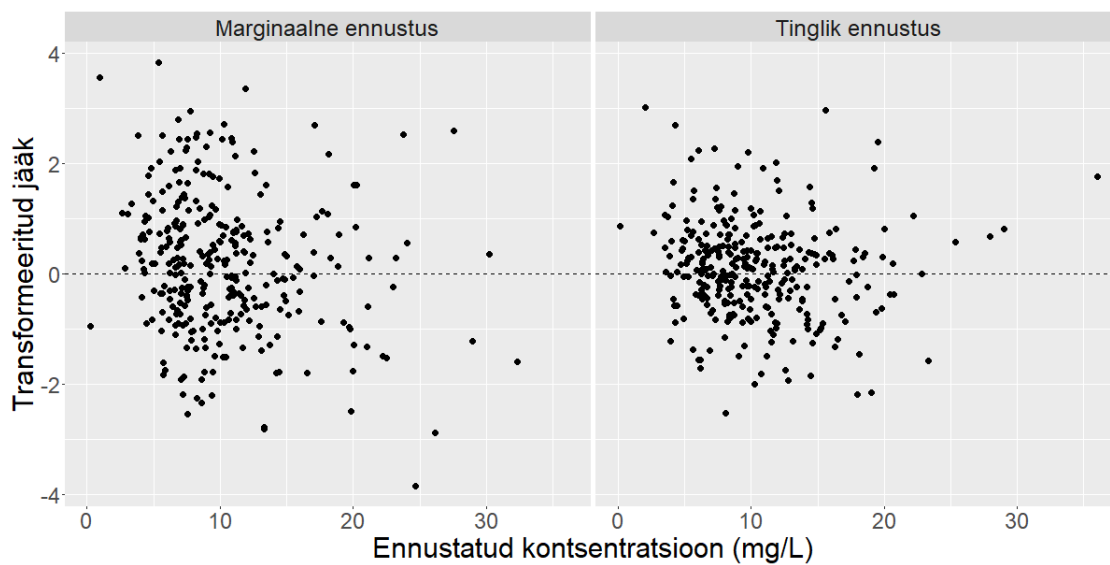
või alahinnanguteks (joonis 5.1). Juhuslike mõjude kvantiil-kvantiil joonise järgi on tegu ligikaudu normaaljaotusega ning ei ole näha suuri erindeid (joonis 5.2), kuid nagu kirjeldatud peatükis 2.4, tuleb normaaljaotuse hindamisel olla ettevaatlik. Marginaalsete transformeeritud jääkide (arvutatud Monte Carlo simulatsioonidega 2.8 järgi, $K = 1000$) ja tinglike transformeeritud jääkide (arvutatud 2.9 järgi) ning ennustatud kontsentratsioonide hajuvusdiagrammidelt ei paista üle- või alahinnanguteks trende ning jäägid on sümmeetriliselt ümber 0-joone ning enamus on ligikaudu -2 ja 2 vahel (joonis 5.3), kuid tuleb meeles pidada, et marginaalsed jäägid ei olegi normaaljaotusega, nagu kirjeldatud peatükis 2.4. Jääkide ning aeg pärast ravi algust hajuvusdiagrammidelt paistab mõningane individuaalsete ennustuste ülehinnang, kui ravi algusest on möödunud umbes 10 päeva, muus osas on näha, et jäägid on sümmeetriliselt ümber 0-joone ning enamus on ligikaudu -2 ja 2 vahel (joonis 5.4).



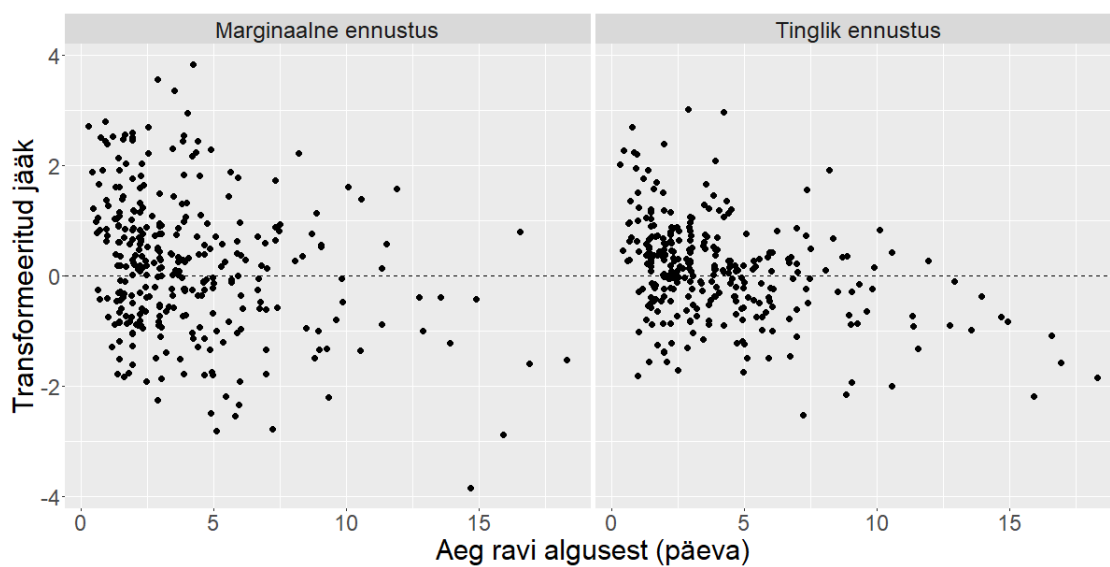
Joonis 5.1: Ennustatud ja tegelikult mõõdetud kontsentratsioonid lõplikus mittelineaarses segamudelis



Joonis 5.2: Lõplikus mittelineaarses segamudelis hinnatud kliirensi juhuslike mõjude kvantiil-kvantiil-joonis



Joonis 5.3: Lõpliku mittelineaarse segamudeli marginaalsete ja tinglike transformeeritud jääkide ja ennustatud kontsentratsioonide hajuvusdiagramm.



Joonis 5.4: Lõpliku mittelineaarse segamudeli marginaalsete ja tinglike transformeeritud jääkide ja kontsentratsioonide mõõtmise aegade pärast ravi algust hajuvusdiagramm.

5.3 Lineaarne segamudel

Lineaarse segamudeli, milles uuritavaks tunnuseks on doos, koostamiseks kasutati treeningandmestikust järgmiseid tunnused:

- mõõdetud kontsentratsioon C_t ja selle mõõtmise ajahetk t ravi algusest,
- mõõdetud kontsentratsioonile eelnev kontsentratsioon C_0 ja selle mõõtmise ajahetk t_0 (juhul kui C_t oli esimene mõõdetud kontsentratsioon, loeti $C_0 = 0$ ja $t_0 = 0$),
- ajavahemikus t_0 kuni t manustatud dooside arv d , dooside suurused $D_i, i = 1, \dots, d$ ja dooside manustamise ajahetked $T_i, i = 1, \dots, d$,
- vastsündinut iseloomustavad tunnused - W, PMA, GA, PNA, BW, CR.

Kokku 314 mõõdetud kontsentratsioonist olid 286 (91.1%) sellised, et kõik D_i olid iga $i = 1, \dots, d$ korral võrdsed, st $D = D_i = D_j, \forall i, j \in 1, \dots, d$. Et saaks ennustada täpselt mingit konkreetset doosi, kasutati lineaarses segamudelis vaid neid 286 kontsentratsiooni. Niisuguseid kontsentratsioone oli valideerimisandmestikus 219 (94.8% kõigist ehk 231 kontsentratsioonist).

Kuna eesmärk on leida d korda manustatav doos alates ajahetkest T_1 iga T h tagant mingi kontsentratsiooni C_t saavutamiseks ajahetkel t alates ravi algusest, teades eelnevat kontsentratsiooni C_0 ning selle mõõtmise aega t_0 , siis nimetatud tunnused võiksid olla mudelis sees. Võimalikud olulised interaktsioonid võivad olla eesmärk-kontsentratsiooni ja doosi manustamist iseloomustavate näitajate C_t, t, T ning algkontsentratsiooni ja selle mõõtmise aja C_0, t_0 vahel. Kuna kõiki doose D_i ei manustatud täpselt sama ajavahemiku T tagant, siis kasutati mudelis argument-tunnusena keskmist intervalli $\bar{T} = \frac{1}{d-1} \sum_{i=1}^{d-1} (T_{i+1} - T_i) = \frac{T_d - T_1}{d-1}$.

Uuritavaks tunnuseks on pigem $\ln D$ kui D , kuna ravimi kontsentratsiooni ja doosi suurust kirjeldav valem 1.3 saab argumenttunnuste suhtes lineaarsele kujule viia, kui naturaalloogaritmid: valemist $C(t) = \frac{D}{V} e^{-kt}$ saab avaldada doosi $D = \frac{C(t)V}{e^{-kt}}$, millest $\ln D = \ln C(t) + \ln V + kt$.

Vastsündinut kirjeldavatest kovariaatidest võiks sobivat doosi mõjutada kehakaal W, postmenstruaalne vanus PMA ning kreatiniini kontsentratsioon CR,

Tabel 5.4: Andmestik lineaarse segamudeli koostamise jaoks ja mudelite valideerimiseks (sisaldavad ainult niisuguseid kontsentratsioone, millele eelnevad doosid alates eelmise kontsentratsiooni mõõtmisest on kõik sama suurusega)

	Treening- andmestik N=286	Valideerimis- andmestik N=219
C_t (mg/L) - mediaan (ulatus)	9.4 (1.2-48.9)	9.9 (1.9-57.5)
t (h) - mediaan (ulatus)	71 (7-440)	71 (8-335)
$t - T_d$ (h) - mediaan (ulatus)	11.1 (1-23.5)	11.1 (2.1-25)
$t - t_0$ - mediaan (ulatus)	40 (7-177)	41 (8-184)
$C_0 = 0$ - n (%)	144 (52.6)	113 (55.7)
$C_0 > 0$ - n (%)	130 (47.4)	90 (44.3)
t_0 (h) - mediaan (ulatus)	17 (0-406)	23 (0-234)
d - n (%)	3 (1-10)	3 (1-10)
D (mg) - mediaan (ulatus)	11 (4.5-100)	11 (5-55)
$\frac{D}{W}$ (mg/kg) - mediaan (ulatus)	10.3 (7.4-21.1)	11.2 (8.8-23.1)
\bar{T} - mediaan (ulatus)	12 (6-24.5)	12 (4-24.1)

C_0 - algkontsentratsioon; C_t - eesmärk-kontsentratsioon; d - manustatud dooside arv pärast C_0 ja enne C_t mõõtmist; D - manustatud doosi suurus; $\frac{D}{W}$ - manustatud doosi suurus kehakaalu kg kohta; $t - C_t$ mõõtmise aeg; \bar{T} - keskmine manustatud dooside intervall; $t_0 - C_0$ mõõtmise aeg; $T_d - d$. doosi manustamise aeg.

kuna mittelineaarses mudelis on need tunnustena sees ning on teada, et need mõjutavad ravimite farmakokineetikat ning seega kontsentratsiooni. Kuna PMA ja W on tugevalt korreleeritud (Pearson'i korrelatsioonikordaja treeningandmestikus 0.936), võiks lisada lineaarsesse segamudelisse kovariaadina PMA, sest see kirjeldab nii kaalu kui ka vastsündinu küpsust ja seeläbi neerufunktsiooni, mis mõjutab neerude kaudu elimineeritavate ravimite kontsentratsiooni. Kuna PMA seos $\ln D$ -ga ei pruugi olla lineaarne, võib lisada ka PMA ruutliikme ning kuupliikme.

Lineaarse segamudeli hindamisel kasutati R paketi `nlme` [21] käsku `lme`. Alustati mudelist, mis sisaldas kõiki argumenttunnuseid, mis võiksid lõplikus mudelis olulised olla, ning nende võimalikke omavahelisi interaktsioone, nagu eespool kirjeldatud. (Mudelite võrdlemisel selgus, et sobib paremini mudel, milles kontsentratsioonid C_t, C_0 ei ole logaritmitud ning samuti ei ole ka kovariaadid logaritmitud.) Esialgsele, kõiki võimalikke kovariaate ja interaktsioone sisaldavale mudelile B1, milles vealiikme dispersioon oli konstantne, st $\mathbf{R}_i = \mathbf{I}_{n_i}$, ja juhuslik mõju vaid vabaliikmel β_0 , lisati juhuslikke mõjusid vastsündinut kirjeldavatele kovariaatide-

le PMA ja PNA. Esimesel juhul oli juhuslikul mõjul tugev korrelatsioon -0.958 vabaliikme juhusliku mõjuga ning teisel juhul väga väike standardhälve (0.006). Seetõttu jäädigi mudeli juurde, milles juhuslik mõju vaid vabaliikmel (B1). Mudelist B1 eemaldati liikmeid, mille ees olev kordaja oli t -testi järgi statistiliselt ebaoluline (olulisusnivool 0.05), alustades statistiliselt ebaolulistest interaktsioonidest, seejärel PMA polünoomi kõrgematest astmetest (tabel 5.5, mudelite AIC lisas 5 tabelis A2). Lisaks vabaliikmele, jäid statistiliselt olulistena lõplikusse mudelisse B6 C_t ja \bar{T} ning nende interaktsioon $C_t\bar{T}$, C_0 , t_0 , PMA, PMA^2 , CR.

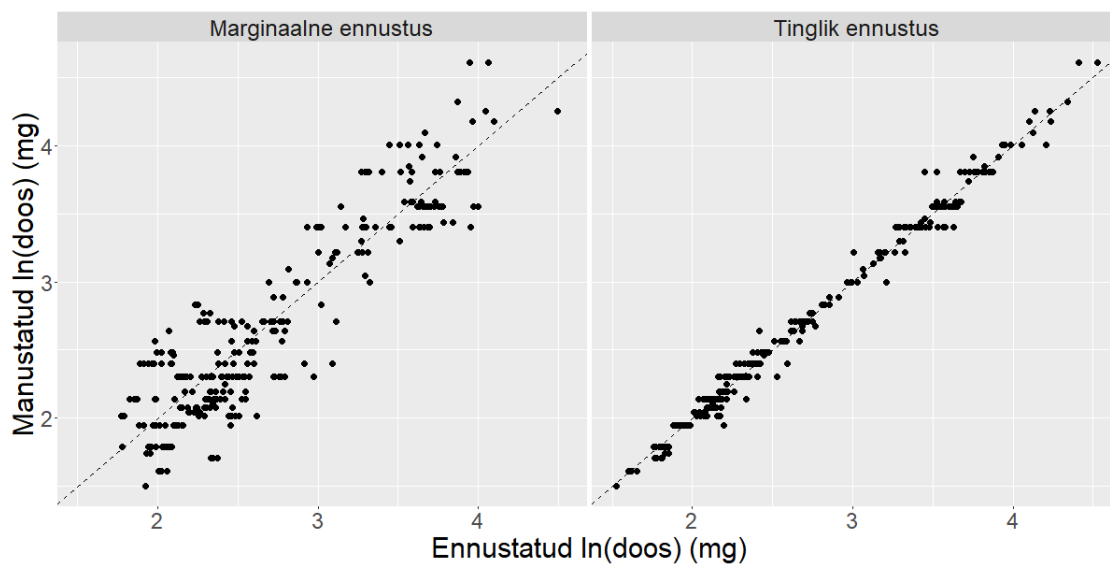
Tabel 5.5: ML (ingl k *maximum likelihood*) meetodil hinnatud lineaarsete segamudelite võrdlus

Mudel	Argumenttunnused	-2LL	k
B1	$\beta_0, C_t \cdot \bar{T} \cdot t, C_0 \cdot t_0$, PNA, PMA, PMA^2 , PMA^3 , CR	-220.4	18
B2	$\beta_0, C_t \cdot \bar{T}, t, C_0 \cdot t_0$, PNA, PMA, PMA^2 , PMA^3 , CR	-218.5	15
B3	$\beta_0, C_t \cdot \bar{T}, t, C_0, t_0$, PNA, PMA, PMA^2 , PMA^3 , CR	-218.0	14
B4	$\beta_0, C_t \cdot \bar{T}, t, C_0, t_0$, PNA, PMA, PMA^2 , CR	-218.0	13
B5	$\beta_0, C_t \cdot \bar{T}, t, C_0, t_0$, PMA, PMA^2 , CR	-217.6	12
B6	$\beta_0, C_t \cdot \bar{T}, C_0, t_0$, PMA, PMA^2 , CR	-217.2	11

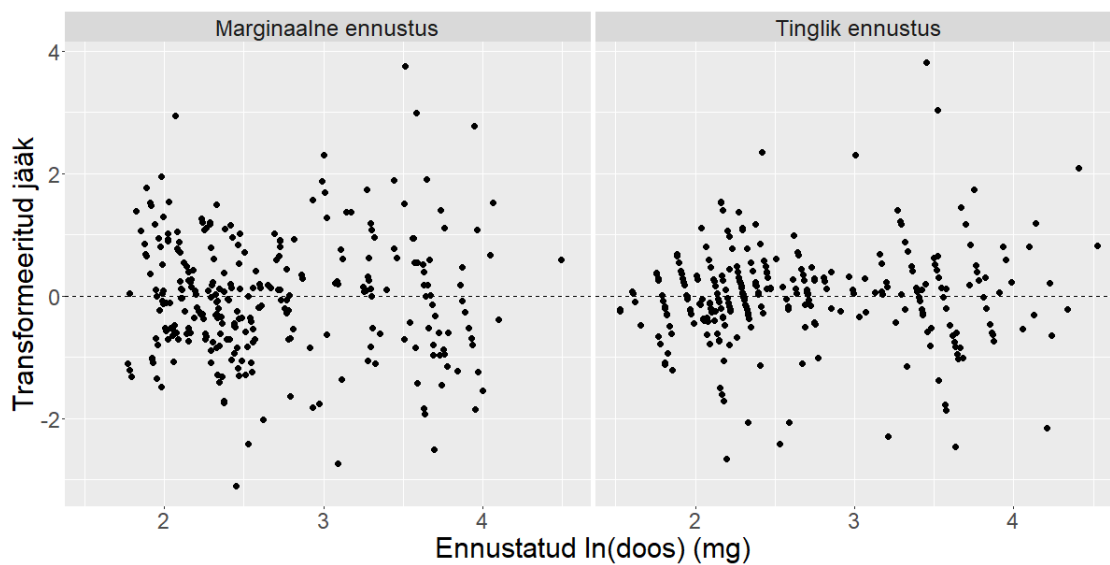
-2LL - $(-2) \cdot \log$ -tõepära; β_0 - vabaliige; C_t - eesmärk-kontsentratsioon; C_0 - algkontsentratsioon; k - hinnatavate parameetrite arv mudelis; PMA - postmenstruaalne vanus; PNA - postnataalne vanus; CR - kreatiniin; t_0 - algkontsentratsiooni mõõtmise aeg; t - eesmärk-kontsentratsiooni mõõtmise aeg; \bar{T} - dooside manustamise keskmine intervall.

· näitab interaktsiooni sisaldavaid kovariaatide kombinatsioone, näiteks $C_t \cdot \bar{T} \cdot t$ korral olid mudelis argumenttunnustena sees $C_t, \bar{T}, t, C_t\bar{T}, C_t t, \bar{T}t, C_t\bar{T}t$.

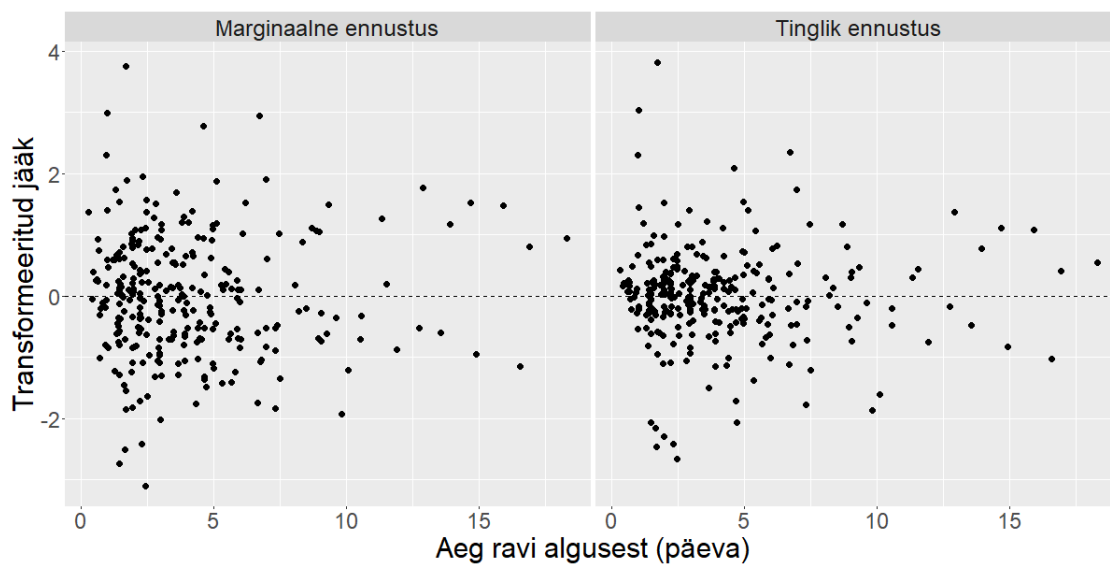
Mudeli ennustused ja tegelikult manustatud naturaallogaritmide doosid on omavahel kooskõlas ning puuduvad trendid üle- või alahinnanguteks (joonis 5.5). Marginaalsete (arvutatud 3.6 järgi) ja tinglike transformeeritud jääkide (arvutatud 3.7 järgi) ning ennustatud kontsentratsioonide hajuvusdiagrammidelt ei paista üle- või alahinnanguteks trende ning jäägid on sümmeetriliselt ümber 0-joone ning enamus on ligikaudu -2 ja 2 vahel (joonis 5.6). Jääkide ja aeg pärast ravi algust hajuvusdiagrammidelt on näha, et jäägid on sümmeetriliselt ümber 0-joone ning enamus on ligikaudu -2 ja 2 vahel (joonis 5.7). Vabaliikme juhuslike mõjude kvantiil-kvantiil joonise põhjal võib öelda, et juhuslikud mõjud on normaaljaotusega ning ei ole näha suuri erindeid (joonis 5.8), kuid nagu kirjeldatud peatükis 2.4, tuleb normaaljaotuse hindamisel olla ettevaatlik.



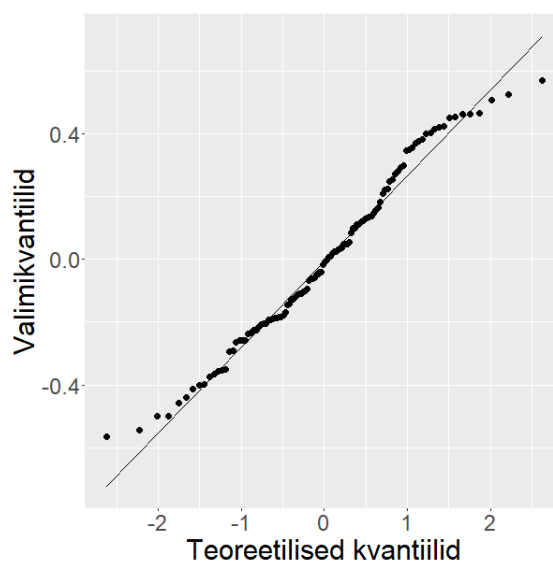
Joonis 5.5: Ennustatud ja tegelikult manustatud naturaallogaritmited doosid lõplikus lineaarses doosi segamudelil



Joonis 5.6: Ennustatud naturaallogaritmited doosid ja transformeeritud jäägid lõplikus lineaarses doosi segamudelil



Joonis 5.7: Eesmärk-kontsentratsioonide mõõtmise ajad pärast ravi algust ja transformeeritud jäägid lõplikus lineaarses doosi segamudel



Joonis 5.8: Vabaliikme juhuslike mõjude kvantiil-kvantiil-joonis lõplikus lineaarses doosi segamudel

Parameetrite hinnangute (tabel 5.6) järgi on ootuspäraselt ennustatud doos väiksem, kui algkontsentratsioon C_0 on suurem ($\hat{\beta}_1 < 0$), ning suurem, kui algkontsentratsioonist on möödunud rohkem aega t_0 ($\hat{\beta}_2 > 0$), eesmärk-kontsentratsioon

C_t on suurem ($\hat{\beta}_3 > 0$), dooside manustamise intervall on T (kasutatud andmes-
tikus \bar{T}) pikem (ning seega ka üldiselt rohkem aega möödunud viimasest doosi
manustamise ajast) ($\hat{\beta}_4 > 0$). Siiski, sama kontsentratsiooni C_t korral on vaja
pikema manustamisintervalli T puhul väiksemat doosi ($\hat{\beta}_5 < 0$). Põhjuseks võib
olla see, et pikemaid manustamisintervalle T kasutatakse väiksema kliirensi korral,
millal ongi vaja kasutada väiksemat doosi. Suure kliirensi ja pika T korral peaks
manustama suurema doosi, mis võib tekitada toksilise piikkontsentratsiooni.

Et suurema CR korral on mittelineaarses segamudelil kliirensi väärtus väik-
sem, peaks suurema CR korral olema vajalik sama C_t saavutamiseks väiksem doos.
CR ees oleva parameetri positiivne väärtus ($\hat{\beta}_6 > 0$) võib tuleneda sellest, et mu-
delis ei ole sees W (mis tähendaks suuremat kliirensit, aga ka jaotusruumala, ning
seetõttu suuremat vajalikku doosi), kuid suurema W korral on rohkem lihasmassi,
mistõttu ka CR väärtused on suuremad [14]. Sarnaselt mittelineaarsele mudelile,
kus PMA suurendab kliirensit, on lineaarse segamudeli järgi suurema PMA korral
vaja suuremat doosi ($\hat{\beta}_7 > 0$). PMA ruutliikme ees oleva parameetri negatiivne
märk ($\hat{\beta}_8 < 0$) näitab, et suurema PMA korral on siiski vaja suhteliselt väiksemat
doosi kui väiksema PMA korral. See võib olla tingitud sellest, et suurem PMA
täheb üldiselt ka suuremat GA, kuid suurema GA korral on vankomütsiinravi
näidustuse puhul tervislik seisund mõnevõrra kehvem, mistõttu ravimite eliminat-
sioon võib olla aeglasem. Selline leid on kooskõlas mittelineaarse segamudeliga, kus
suurem GA vähendab kliirensit.

Tabel 5.6: Lõpliku lineaarse segamudeli parameetrite hinnangud REML (ingl k
restricted maximum likelihood) meetodil

Kovariaat	Parameeter	Hinnang	Standardviga
(β_0)	β_0	-3.638	0.420
C_0	β_1	-0.003	0.001
t_0	β_2	0.0007	0.0001
C_t	β_3	0.018	0.004
\bar{T}	β_4	0.018	0.004
$C_t\bar{T}$	β_5	-0.001	0.0003
CR	β_6	0.003	0.0007
PMA	β_7	0.259	0.022
PMA ²	β_8	-0.002	0.0003
(jääkliikme varieeruvus)	σ^2	0.0087	
$(\beta_0$ juhusliku mõju varieeruvus)	$D\gamma$	0.0803	

β_0 - vabaliige; C_0 - algkontsentratsioon; C_t - eesmärk-kontsentratsioon; CR - kreatiniin
($\mu\text{mol/L}$); PMA - postmenstruaalne vanus (näd); \bar{T} - keskmine manustatud dooside
intervall; $t_0 - C_0$ mõõtmise aeg.

5.4 Doosi ennustamine valideerimisandmestikus

Valideerimisandmestiku kasutamise eesmärk oli uurida, kui hästi suudavad koostatud mudelid ennustada mingi kindla kontsentratsiooni saavutamiseks vajalikku vankomütsiini doosi. Eraldi uuriti seda, kui hästi suudavad mudelid doosi ennustada

- vastsündinu/imiku jaoks, kelle kohta me midagi peale üldandmete ei tea, st marginaalsete ennustuste abil, ja
- vastsündinu/imiku jaoks, kelle kohta on olemas varasema või käimasoleva ravi käigus mõõdetud vankomütsiini kontsentratsioonid veres, mille alusel saab hinnata tema kui i . vastsündinu/imiku jaoks juhuslikud mõjud, $\hat{\eta}_{CL,i}$, $\hat{\gamma}_i$, st tinglike ennustuste abil.

Tinglike ennustuste jaoks võib juhuslikke mõjusid hinnata kõikide varem teadaolevate kontsentratsioonide põhjal. Kuid sama täpsete ennustuste jaoks võib piisata ka ainult ühest (näiteks esimesest või vahetult eelmisest) mõõdetud kontsentratsioonist. Samas võib ravi käigus seisund muutuda niivõrd, et ravi algul mõõdetud kontsentratsiooni alusel hinnatud juhuslike mõjude abil on hilisemas ravi käigus doosi ennustamine vähem täpne, võrreldes hilisemate kontsentratsioonide kasutamisega. Seetõttu kasutati erinevate eesmärk-kontsentratsioonide saavutamise dooside tinglike ennustuste jaoks juhuslike mõjude hindamiseks erinevalt eelnevalt mõõdetud kontsentratsioone - ainult esimest, vahetult eelmist, kõiki eelmisi, kõiki eelmise raviepisoodi (tabel 5.7).

Tabel 5.7: Erinevaid eesmärk-kontsentratsioone saavutavate dooside marginaalsete ning tinglike ennustuste kasutamine

Ennustus	Eesmärk-kontsentratsioon					
	1. episoodi				2. episoodi	
	1. knts	2. knts	3. knts	4. knts	1. knts	2. knts
Marginaalne	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Tinglik						
1. episoodi						
1. knts		✓	✓	✓		
eelmine			✓ (2.)	✓ (3.)		
kõik eelmised			✓ (1.-2.)	✓ (1.-3.)		
kõik					✓	✓
2. episoodi						
1. knts						✓

knts - kontsentratsioon.

Tabel näitab, milliste ennustuste (marginaalsed või tinglikud) abil (tähistatud ✓ abil) erinevaid eesmärk-kontsentratsioone (1. raviepisoodi 1.-4. kontsentratsioon, 2. raviepisoodi 1.-2. kontsentratsioon) saavutavaid doose ennustati ning milliste eelnevalt mõõdetud kontsentratsioonide alusel hinnati vastsündinu/imiku jaoks juhuslikud mõjud. Kontsentratsioonide järjekorranumbrid sulgudes ✓ järel täpsustavad, milliseid kontsentratsioone eelmiste mõõdetud kontsentratsioonide seast kasutati.

Valideerimisandmestikus (sisaldab ainult niisuguseid kontsentratsioone, millele eelnevad doosid alates eelmise kontsentratsiooni mõõtmisest on kõik sama suurusega, tabel 5.4) oli kokku 78 vastsündinut/imikut, kellest 16 (20.5%) vajasid ka 2. raviepisoodi. Kokku oli mõõdetud 219 kontsentratsiooni, neist 183 (83.6%) esimese ja 30 (13.7%) teise episoodi ajal. Esimese episoodi ajal oli mõõdetud 2. kontsentratsioon ligikaudu pooltel, 3. kontsentratsioon kolmandikul ja 4. kontsentratsioon viiendikul (tabel 5.8). Teise episoodi ajal oli ligikaudu pooltel mõõdetud 2. kontsentratsioon. Ülejäänud kontsentratsioone oli mõõdetud üksikutel vastsündinutel/imikutel, mistõttu neid saavutavaid doose ei ennustatud.

Tabel 5.8: Valideerimisandmestiku episoodid ja kontsentratsioonid

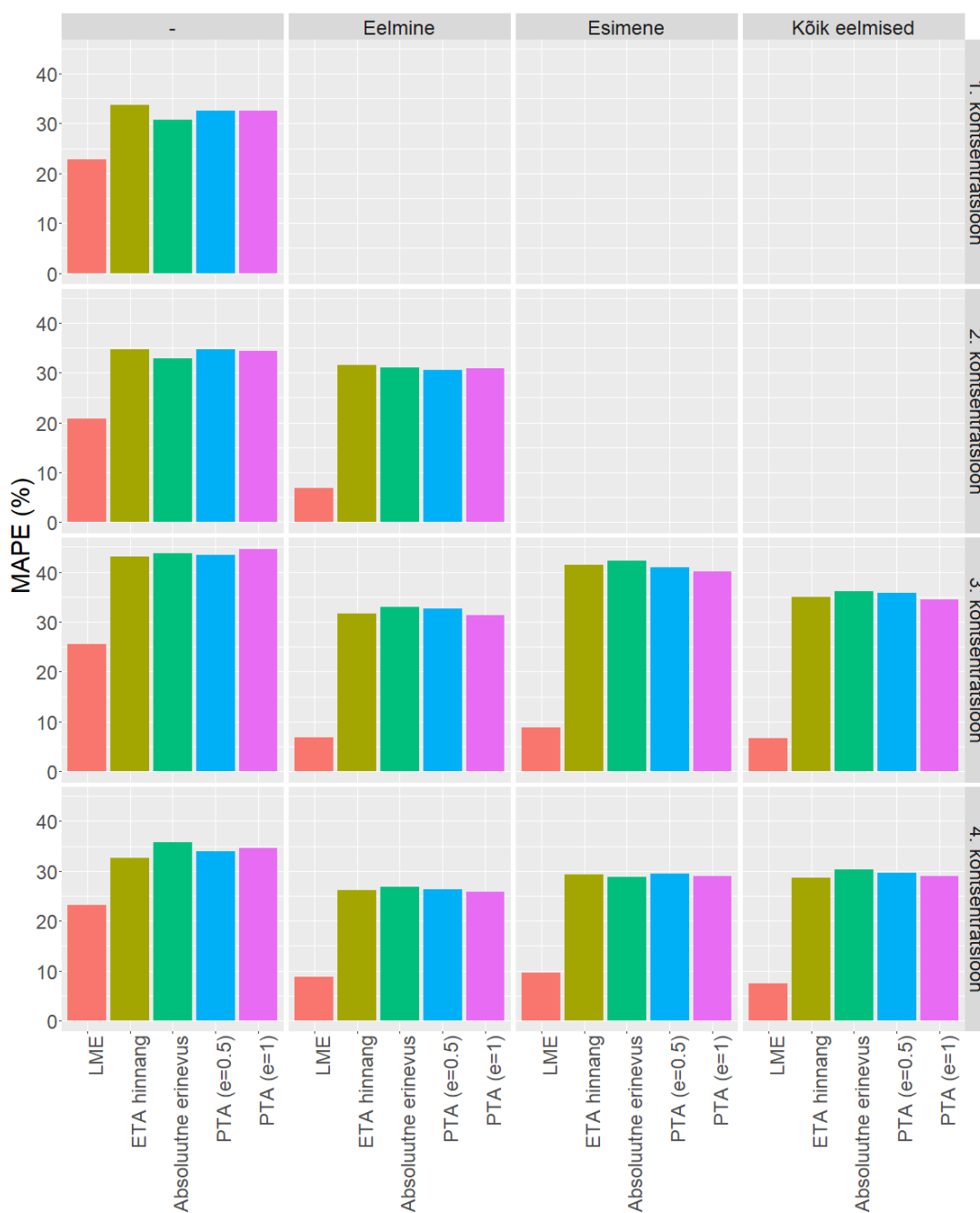
	Arv (n=219)	Aeg ravi algusest (h) mediaan (ulatus)	Kontsentratsioon (mg/L) mediaan (ulatus)
1. episood			
1. kontsentratsioon	78	45 (11-270)	9.3 (1.9-57.5)
2. kontsentratsioon	45	79 (28-299)	10.2 (3.6-39.6)
3. kontsentratsioon	24	130 (47-335)	9 (4-31.8)
4. kontsentratsioon	16	152 (64-335)	11 (3.7-41.6)
>4. kontsentratsioon	20	140 (73-320)	12.9 (5.3-25.9)
2. episood			
1. kontsentratsioon	16	45 (8-152)	9.3 (4.2-27.6)
2. kontsentratsioon	7	107 (20-143)	12.9 (6-17.6)
>2. kontsentratsioon	7	116 (34-144)	10.4 (3.1-12.7)
3. episood			
1. kontsentratsioon	3	47 (35-143)	7.4 (3-8.5)
>1. kontsentratsioon	3	123 (74-171)	14.4 (4.4-15.2)

Mittelineaarse segamudeli korral leiti individuaalsed doosid valemite 4.6, 4.7 ja 4.8 abil, kasutades minimeerimiseks/maksimeerimiseks R käsku `optimize`, mis kasutab kuldlõike meetodi ja järjestikuse paraboolse interpolatsiooni kombinatsiooni [22]. Kuna tegelik manustatud doos kehakaalu kg kohta oli vahemikus 8.8-23.1 mg/kg (tabel 5.4), siis doosi ennustamiseks kasutati optimeerimisvahemikku 5-25 mg/kg. Sellest vahemikust suuremaid doose kliinilises praktikas ei kasutatagi, kuna on oht toksilise piikkontsentratsiooni tekkeks. Vahemikust väiksemaid doose manustada on ebapraktiline, kuna vajaks sagedast manustamist. Optimeerimises kasutati simulatsioonide arvu $K = 10000$, kui juhuslikud mõjud olid teada (tinglike ennustuste korral, simulatsioonides varieeruvus vaid vealiikmest ε), ja $K = 100000$, kui juhuslikud mõjud ei olnud teada (marginaalsete ennustuste korral, simulatsioonides varieeruvus lisaks vealiikmele ka juhusliku mõju η_{CL} tõttu). Lineaarse segamudeli korral kasutati doosi ennustamiseks marginaalsete ning tinglike ennustuste valemeid 4.1 ja 4.2.

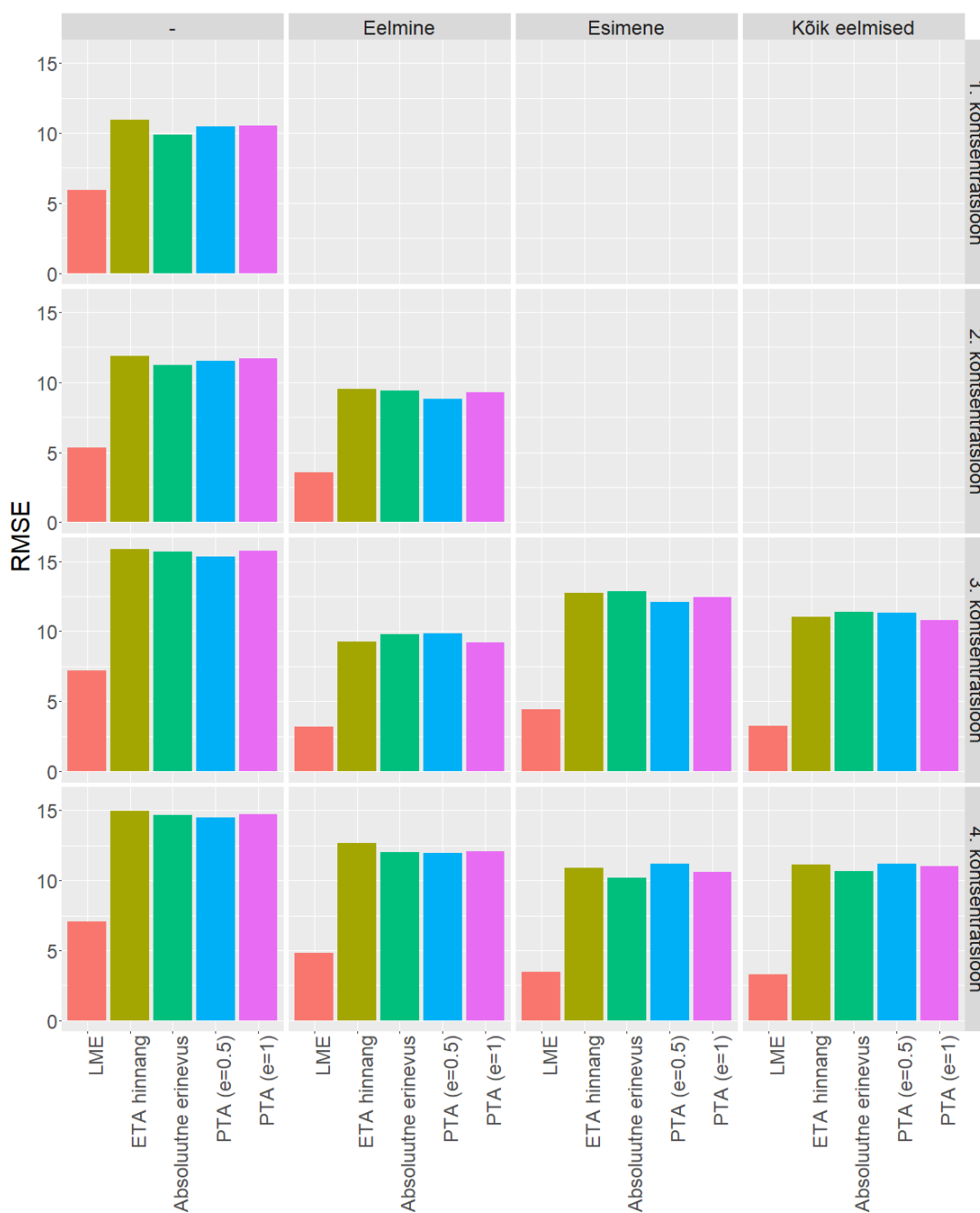
Lõpliku mittelineaarse segamudeli ja lineaarse segamudeli sobivus valideerimisandmestikule on hea (joonised lisad 6 ja 7). Sobivust uuriti, hinnates nii mittelineaarse kui ka lineaarse mudeli korral individuaalsed juhuslikud mõjud (valemite 2.7 ja 3.4 abil) ning arvutades marginaalsed (4.3 ja 4.1) ja tinglikud ennustused (4.4 ja 4.2) ning marginaalsed (2.8, kus $K = 1000$, ja 3.6) ja tinglikud transformeeritud jäägid (2.9 ja 3.7).

Lineaarse segamudeli korral on nii 1. kui ka 2. episoodi korral nii MAPE (joonis 5.9 ja joonis A15 lisas 8; arvulised väärtused lisas 11 ja lisas 12) kui ka RMSE (joonis 5.10 ja joonis A16 lisas 8; arvulised väärtused lisas 11 ja lisas 12) väiksemad kui mittelineaarse segamudeli kõikide doosi ennustamismeetodite korral. Seejuures olid lineaarse segamudeli korral alati ning mittelineaarse segamudeli korral enamasti tinglike ennustuste korral MAPE ja RMSE väiksemad kui marginaalsete ennustuste korral.

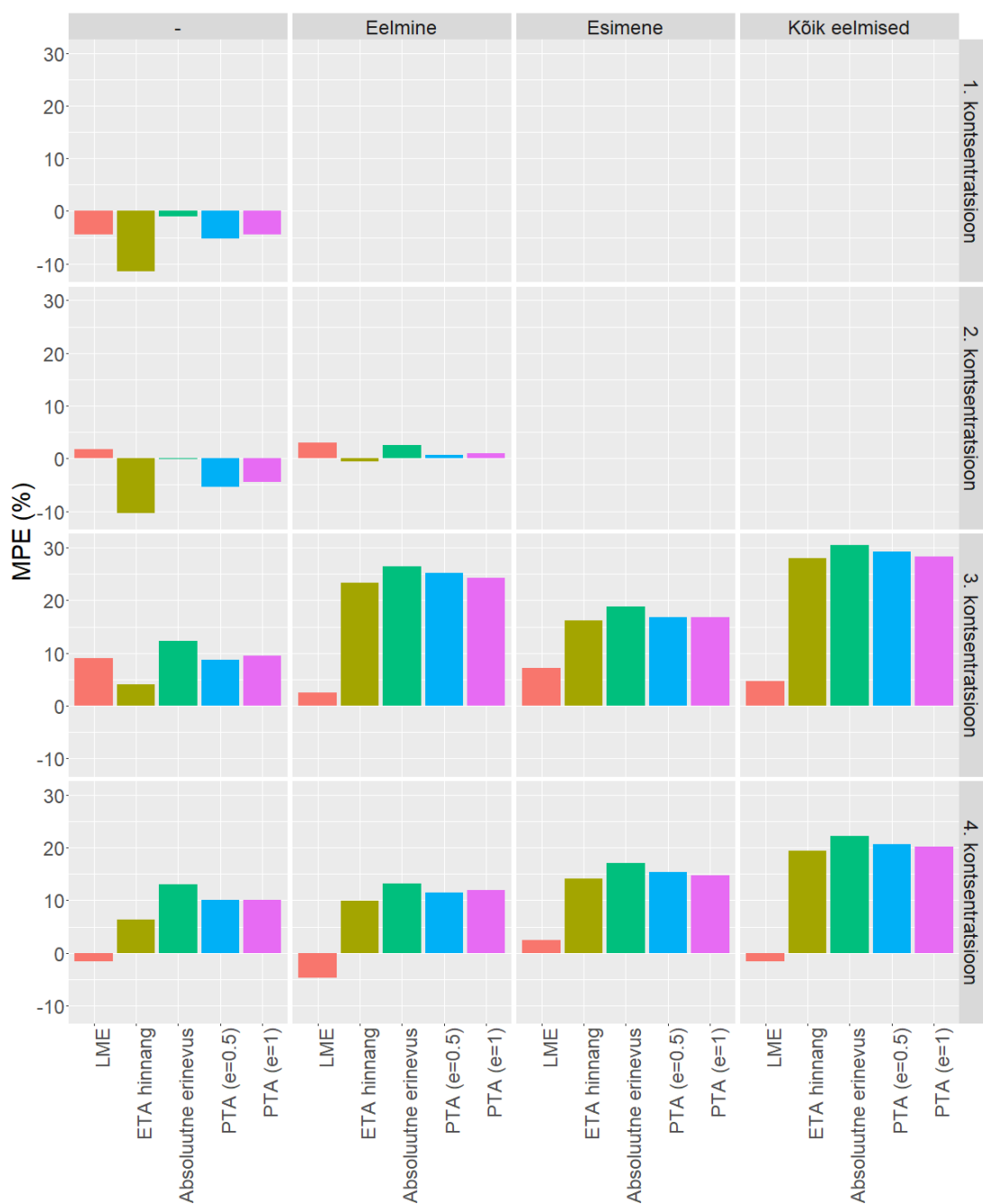
MPE (joonis 5.11 ja joonis A17 lisas 8; arvulised väärtused lisas 11 ja lisas 12) järgi on üldiselt samuti lineaarne segamudel doosi ennustamisel täpsem, kuid erinevus mittelineaarsest segamudelist vähem märgatav. Mittelineaarse segamudeli korral näitavad negatiivsed MPE-d 1. episoodi 1. ja 2. kontsentratsiooni saavutava doosi korral, et doosi ülehinnati. Doosi ennustuste ja tegelike dooside hajuvusdiagrammidelt (joonised A18 ja A19 lisas 9) on näha, et tõepoolest oli mõningaid doose, mida selgelt ülehinnati. Positiivsed MPE-d, mis on tinglike ennustuste korral suuremad kui marginaalsete ennustuste korral, 1. episoodi 3. ja 4. kontsentratsiooni ja 2. episoodi 1. ning 2. kontsentratsiooni saavutava doosi korral näitavad, et doosi alahinnatakse, mida kinnitavad ka ennustatud ja tegelike dooside hajuvusdiagrammid (joonised A20 ja A21 lisas 9, joonised A22 ja A23 lisas 10). Selline tulemus on kooskõlas jääkide ja aeg pärast ravi hajuvusdiagrammidega. Transformeeritud jääkide korral esineb ajas negatiivne trend (nii treening- (5.4) kui ka valideerimisandmestikus (lisa 6 joonis A9)), eriti tinglike jääkide puhul - ravi alguses jäägid pigem positiivsed, hiljem ravi ajal negatiivsed. Ravi algul mudel pigem alahindab kontsentratsioone, seega ülehindab kliirensit ja/või jaotusruumala, mistõttu on vaja suuremaid doose eesmärk-kontsentratsiooni saavutamiseks. Hilisema ravi ajal, sealhulgas ka teise raviepisoodi korral, ülehindab kontsentratsioone ja seega alahindab kliirensit ja/või jaotusruumala, mistõttu ennustab ka väiksemaid doose. Lineaarses mudelis niisugust trendi ei esine ei MPE ega jääkide korral (joonised 5.7 ja A13).



Joonis 5.9: Erinevaid eesmärk-kontsentratsioone (1. episoodi 1.-4. kontsentratsioon) saavutavate dooside marginaalsete (vasakul) ja tinglike ennustuste (juhuslik mõju hinnatud vahetult eelmise, esimese või kõigi eelmiste kontsentratsioonide alusel) keskmine absoluutne suhteline viga (MAPE) erinevate ennustusviiside korral (lineaarne segamudel (LME), mittelineaarne segamudel valemite 4.6 (ETA hinnang), 4.7 (Absoluutne erinevus) ja 4.8 (PTA (e=0.5) ja PTA (e=1)) abil)



Joonis 5.10: Erinevaid eesmärk-kontsentratsioone (1. episoodi 1.-4. kontsentratsioon) saavutavate dooside marginaalsete (vasakul) ja tinglike ennustuste (juhuslik mõju hinnatud vahetult eelmise, esimese või kõigi eelmiste kontsentratsioonide alusel) ruutkeskmise vea ruutjuur (RMSE) erinevate ennustusviiside korral (lineaarne segamudel (LME), mittelineaarne segamudel valemite 4.6 (ETA hinnang), 4.7 (Absoluutne erinevus) ja 4.8 (PTA (e=0.5) ja PTA (e=1)) abil)



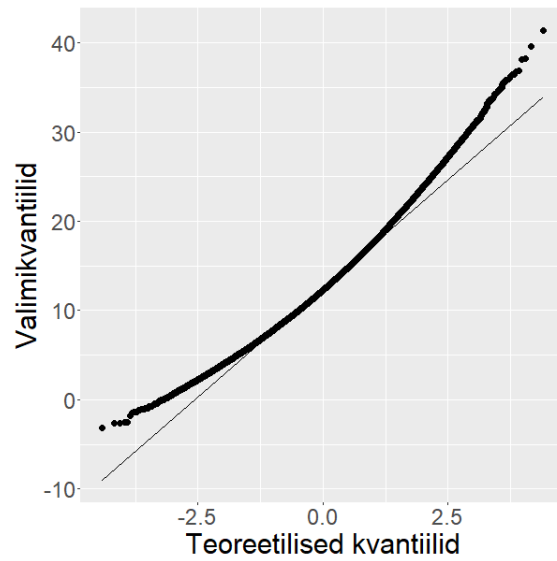
Joonis 5.11: Erinevaid eesmärk-kontsentratsioone (1. episoodi 1.-4. kontsentratsioon) saavutavate dooside marginaalsete (vasakul) ja tinglike ennustuste (juhulik mõju hinnatud vahetult eelmise, esimese või kõigi eelmiste kontsentratsioonide alusel) keskmine suhteline viga (MPE) erinevate ennustusviiside korral (lineaarne segamudel (LME), mittelineaarne segamudel valemite 4.6 (ETA hinnang), 4.7 (Absoluutne erinevus) ja 4.8 (PTA (e=0.5) ja PTA (e=1)) abil)

Mittelineaarse segamudeli korral töötavad kõik tinglikke ennustusi kasutavad doosi ennustamise meetodid võrreldavalt nii MAPE, RMSE kui MPE järgi, mis on ka ootuspärane, sest kontsentratsioonide tinglik jaotus on normaaljaotus ning seega sümmeetriline keskvaertuse suhtes. Marginaalsete ennustuste korral on nimetatud ennustusvõime näitajad erinevate meetodite korral samuti sarnaste väärtustega, mistõttu parimat on raske välja tuua.

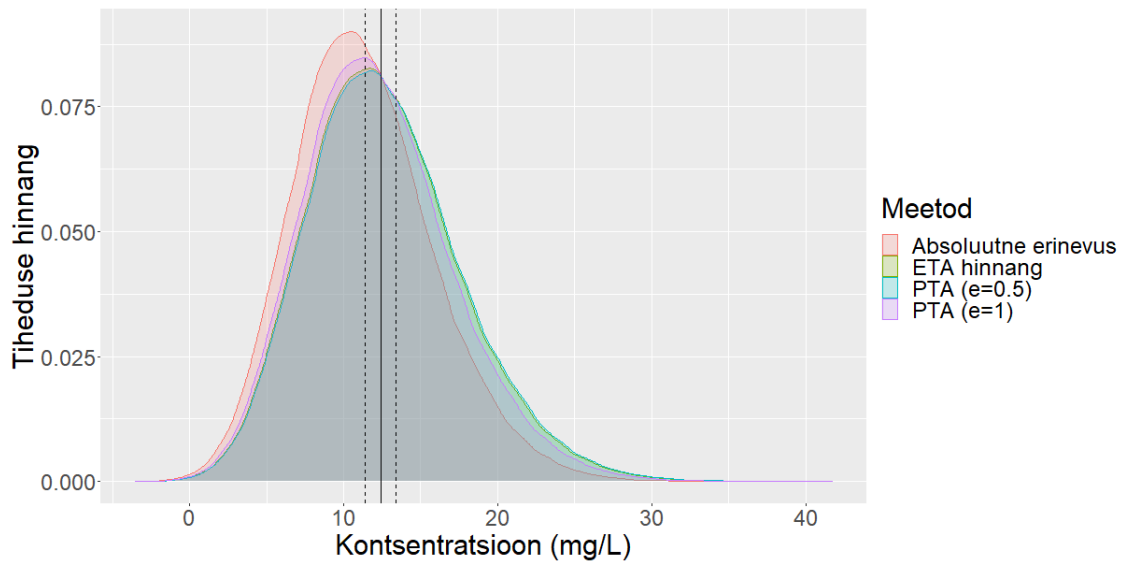
Marginaalsete kontsentratsioonide ennustuste jaotus ei ole normaaljaotus ega muu sümmeetriline jaotus - näitena on toodud 3.28 kg vastsündinu kontsentratsiooni 12.4 mg/L jaoks ennustatud doosi marginaalsete ennustuste kvantiil-kvantiil joonis 5.12 ja hinnatud tiheduste graafik 5.13 erinevate dooside korral. Sellest tulevalt erinevate meetodite poolt ennustatud doosid on erinevad - ainult juhuslikku mõju kasutades (valem 4.6) suuremad kui keskmise absoluutse erinevuse minimeerimise korral (valem 4.7) või kontsentratsioonivahemiku tabamise tõenäosuse maksimeerimise korral (valem 4.8) (joonis 5.14).

Selline leid on seletatav asjaoluga, et väiksema doosi korral on vealiikme dispersioonist (konstantse vea ja uuritava tunnusega proportsionaalse vea summa) tingituna kontsentratsiooni varieeruvus väiksem, mistõttu tiheduse graafik kokkurusutum ning seetõttu C_t ümbrusesse on suurem tõenäosus kontsentratsioonil sattuda just mõnevõrra väiksema doosi korral kui $\eta_{CL,i} = 0$ abil arvatud doosil valemi 4.6 järgi (joonis 5.13). Keskmist absoluutset erinevust minimeerides on väiksemal doosil eelis, kuna väiksemate kontsentratsioonide absoluutne erinevus C_t -st ongi väiksem.

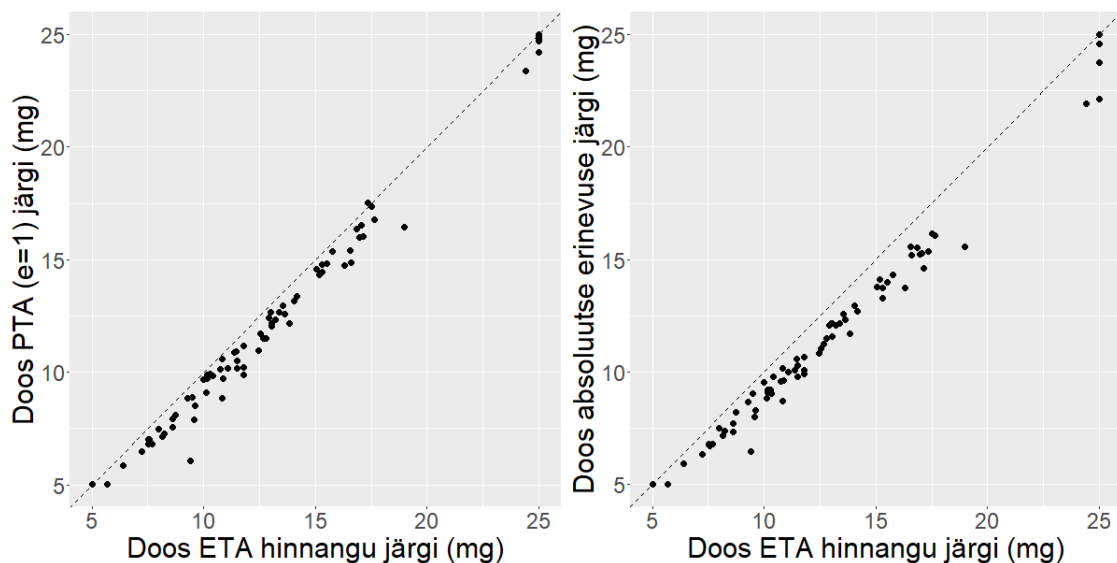
Negatiivsemate MPE-de järgi on esimese episoodi 1. ja 2. kontsentratsiooni jaoks (joonis 5.11) ainult juhuslikku mõju kasutades (valem 4.6) tegemist doosi suurema ülehindamisega kui mittelineaarsel segamudelil põhinevate teiste meetodite korral; hilisemate kontsentratsioonide ning 2. episoodi kontsentratsioonide alahindab tegelikku doosi vähem. Kuna erinevused ei ole siiski suured (1. episoodi 1. kontsentratsiooni jaoks keskmine doosi erinevus kehakaalu kg kohta kontsentratsioonivahemiku tabamise minimeerimise ($e=1$) meetodist 0.82 mg/kg ja keskmise absoluutse erinevuse meetodist 1.23 mg/kg), võib doosi väiksemast alahindamisest ravi efektiivsuse seisukohast rohkem kasu olla. Samuti on simulatsioone kasutamata $\eta_{CL,i} = 0$ korral doosi ennustamise kiirem ning lihtsam viis.



Joonis 5.12: Kontsentratsiooni marginaalsete ennustuste kvantiil-kvantiil joonis 100 000 simulatsiooni põhjal, kui 3.28 kg vastsündinule on manustatud doos, mis peaks saavutama eesmärk-kontsentratsiooni 12.4 mg/L



Joonis 5.13: Ennustatud kontsentratsioonide jaotus 100 000 simulatsiooni korral neljal erineval meetodil leitud dooside korral (mittelineaarse segamudeli põhjal valemite 4.6 (ETA hinnang), 4.7 (Absoluutne erinevus) ja 4.8 (PTA (e=0.5) ja PTA (e=1)) abil)



Joonis 5.14: Esimese episoodi 1. kontsentratsiooni saavutatavate dooside hajuvusdiagrammid kolmel erineval doosi leidmise meetodil marginaalsete ennustuste abil (mittelineaarse segamudeli põhjal valemit 4.6 (ETA hinnang), 4.7 (absoluutne erinevus) ja 4.8 (PTA ($e=1$)) abil)

Erinevate juhuslike mõjude hindamise meetoditest (arvestades 1. kontsentratsiooni, eelmist või kõiki eelmisi kontsentratsioone) 1. episoodi 3. ja 4. kontsentratsiooni saavutatava doosi ennustamise korral on lineaarse segamudeli korral mõnevõrra parem kõiki eelmisi kontsentratsiooni arvesse võttev meetod (väiksemad MAPE, RMSE, absoluutväärtuselt väiksemad MPE (lisa 11 tabelid A5 ja A6)), võrreldes ainult eelmist või ainult esimest kontsentratsiooni arvesse võtva meetodiga. Sellist leidu võib seletada asjaoluga, et juhuslike mõjude hindamine võib olla täpsem, kui selleks on kasutatud rohkem informatsiooni.

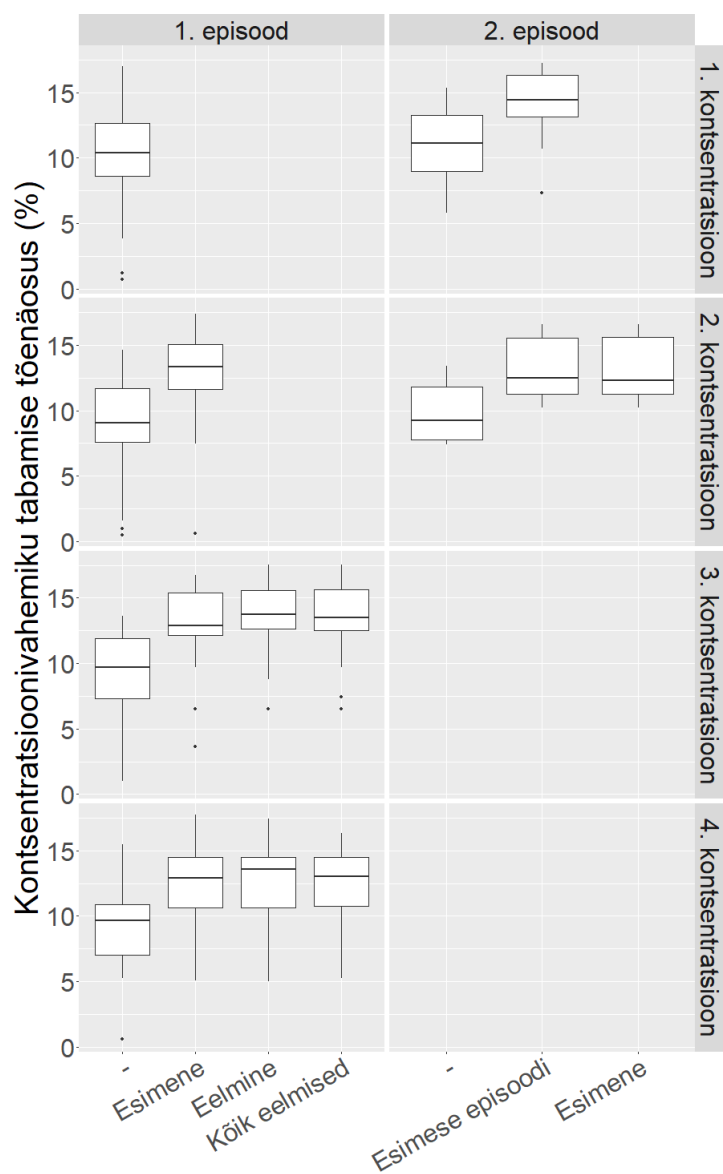
Mittelineaarse segamudeli korral on MAPE, kuid mitte RMSE järgi, parim eelneva kontsentratsiooni arvestamine juhuslike mõjude hindamiseks. Ainult eelmise kontsentratsiooni abil parema tulemuse saamist võib seletada asjaoluga, et jääkide ja aeg pärast ravi algust graafikutel on näha trendi, mistõttu varastel ajahetkedel leitud jaotusruumala ja kliirensi hinnangud ei pruugi olla enam parimad hinnangud hilisemate ajahetkede korral. Teise episoodi 2. kontsentratsiooni ennustamisel siiski vahetult eelmise ehk teise episoodi 1. kontsentratsiooni põhjal hinnatud juhuslikud mõjud ei suurenda ennustuste täpsust niipalju kui kõikide esimese episoodi kontsentratsioonide põhjal hinnatud juhuslikud mõjud, kuid tuleb arvestada väikese kontsentratsioonide arvuga, mistõttu tulemus võib olla ebatäpne.

Mittelineaarse segamudeli korral optimeeritavate funktsioonide väärtuste graa-

fikud erinevaid kontsentratsioone saavutatavate dooside ennustamisel on näidatud PTA ($e=0.5$) korral joonisel 5.15 ja teiste puhul lisa 13. Kontsentratsioonivahemiku tabamise tõenäosused $e = 0.5$ korral on väikesed (mediaan $<15\%$), mis võib olla tingitud suurest vealiikmete (ja seega tinglike ennustuste) standardhälbest. Näitena toodud kontsentratsiooni 12.4 mg/L korral ja mudeliga hinnatud vealiikme dispersiooni määravate parameetrite hinnangute ($\hat{\delta}_\Sigma$) korral oleks ennustatud kontsentratsiooni standardhälve 3.2 mg/L.

Ootuspäraselt suureneb eesmärk-kontsentratsiooni ümbritsevasse vahemikku sattuvate kontsentratsioonide osakaal PTA meetodites, kui individuaalseid juhuslike mõjusid arvesse võtta. Samuti väheneb keskmine absoluutne erinevus C_t -st absoluutse erinevuse meetodis (lisa 13 joonis A25). Selline leid on seletatav asjaoluga, et tinglike ennustuste korral väheneb kontsentratsioonide varieeruvus, olles ainult vealiikmete varieeruvus (marginaalsete ennustuste korral lisandub juhuslike mõjude varieeruvus). ETA hinnangu meetodil on absoluutne erinevus eesmärk-kontsentratsioonist ootuspäraselt nullilähedane, sõltumata, kas kasutati marginaalseid või tinglike ennustusi (lisa 13 joonis A24), kuna selle meetodi puhul ei võeta vealiikmete või juhuslike mõjude varieeruvust arvesse.

Mõnede ennustuste korral on kontsentratsioonivahemiku tabamise tõenäosus ligikaudu 0 (joonis 5.15 ja lisa 13 joonis A26). Selliseid erindeid optimeeritava funktsiooni suhtes esines ka teiste optimeeritavate funktsioonide korral (suur absoluutne erinevus valemi 4.6 korral või keskmise absoluutse erinevuse meetodis) (joonised A24 ja A25 lisa 13). Ennustatud dooside ja optimeeritavate funktsioonide väärtuste võrdlemisel selgus, et erindlike optimeeritavate funktsioonide väärtuste korral oli doosi ennustus kas 5 mg/kg või 25 mg/kg, st optimeerimisvahemiku piires. Optimeerimispiiri laiendadas ennustati vastavalt veelgi väiksemat või suuremat doosi, kuid sellised doosid ei oleks kliinilises praktikas rakendatavad, mistõttu optimeerimisvahemikku nende vastsündinute/imikute jaoks ei laiendatud.



Joonis 5.15: Optimeeritava funktsiooni väärtused doosi ennustamisel mittelineaarse segamudeliga, maksimeerides tõenäosust, et eesmärk-kontsentratsioon C_t (1. või 2. episoodi 1.-4. kontsentratsioon) satub vahemikku $(C_t - 0.5, C_t + 0.5)$ (valem 4.8) marginaalsete ennustuste (-) ja tinglike ennustuste korral, hinnates juhuslikud mõjud esimese, vahetult eelmise, kõikide eelmiste või kõigi esimese episoodi kontsentratsioonide põhjal.

Kokkuvõte

Käesoleva töö eesmärk oli koostada Eestis vankomütsiinravi saanud vastsündinute ja imikute andmete, sealhulgas neilt mõõdetud vankomütsiini verekontsentratsioonide, põhjal kontsentratsioone ennustav farmakokineetika analüüsis kasutatav mittelineaarne segamudel. Lisaks oli eesmärk koostada lineaarne segamudel, millega abil saaks ennustada konkreetset kontsentratsiooni saavutatavat doosi. Sobitatud ühekambriline mittelineaarne segamudel sisaldas kliirensi valemis kovariaatidena vastsündinu kaalu, postmenstruaalvanusest sõltuvat neerufunktsiooni, gestatsioonivanust ja kreatiniini väärtust ning jaotusruumala kaalu. Juhuslik mõju esines vaid kliirensil. Lineaarses segamudelis olid argumenttunnusteks algkontsentratsioon ja selle mõõtmise aeg, eesmärk-kontsentratsioon ja keskmine doosi manustamise intervall ning nende interaktsioon, kreatiniini väärtus ja postmenstruaalvanuse 2. astme polünoom. Juhuslik mõju oli vaid vabaliikmel. Mudelid sobisid hästi nii treeningandmestikule kui ka valideerimisandestikule.

Valideerimisandmestikus mõõdetud kontsentratsioone saavutavaid doose ennustades selgus, et täpsem mudel doosi ennustamiseks oli lineaarne segamudel. Lineaarse segamudeli eelis antud juhul võib olla suurem hinnatavate parameetrite arv (fikseeritud mõjude parameetreid üheksa, mittelineaarse segamudelis kolm). Lisaks võib mittelineaarse segamudeli korral eeldatud kontsentratsiooni muutumist kirjeldav funktsioon (monoeksponentsiaalne) olla tegelikkusele mitte päris vastav.

Ootuspäraselt parandas eelneva informatsiooni põhjal juhuslike mõjude hindamine doosi ennustusvõime täpsust mõlema mudeli puhul. Seejuures lineaarse segamudeli korral oleks otstarbekas kasutada kogu eelnevat informatsiooni juhuslike mõjude hindamiseks. Mittelineaarse segamudeli korral ei näidanud käesolev töö, et kõikide eelmiste kontsentratsioonide põhjal hinnatud juhuslike mõjude abil doosi ennustamine oleks täpsem kui vaid eelmise kontsentratsiooni põhjal hinnatud juhuslike mõjude abil. Antud juhul võib probleem olla mõningases kontsentratsioonide ülehindamises hilisemas raviperioodis mittelineaarse segamudeli puhul ehk mudel ei sobinud ajas ühtlaselt hästi andmetele. Kuna ravi käigus võib vastsündinu seisund muutuda, siis võivad ka muutuda farmakokineetikat kirjeldavate

parameetrite väärtused.

Mittelineaarse segamudeli eelis dooside ennustamisel on võimalus sama mudeliga leida doosi ka muude eesmärkide jaoks, näiteks koguekspositsioon ravimile, mida näitab ravimi kontsentratsioonikõvera alune pindala. Mittelineaarse segamudeli korral ei näidanud käesolev töö, et erinevatel dooside ennustamise meetoditel oleks suurt erinevust dooside ennustamise täpsuses. Lihtsaim ning kiireim viis dooside ennustamiseks oleks kasutada meetodit, kus doos leitakse vaid juhuslikke mõjusid kasutades - tingilike kontsentratsioonide ennustuste korral on tulemus sama nagu teistel meetoditel, marginaalsete kontsentratsioonide korral on võrreldes teiste meetoditega väiksem dooside alahindamise risk. Kuna sellise meetodi puhul puudub vajadus simulatsioonide järgi, on meetod kiirem ning seetõttu kergemini vastuvõetav ravitöös. Siiski, käesoleva töö põhjal võiks eesmärk-kontsentratsiooni saavutamise jaoks ennustada doosi hoopis veelgi lihtsama ja kiirema meetodi (sealhulgas andmesisestuse poolest) - lineaarse segamudeli - abil.

Kirjandus

- [1] Ahmed T. A. (2015) *Basic Pharmacokinetic Concepts and Some Clinical Applications*. IntechOpen, London, UK.
- [2] Almquist J., Leander J. and Jirstrand M. (2015) Using sensitivity equations for computing gradients of the FOCE and FOCEI approximations to the population likelihood. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics* 42(3), 191–209.
- [3] Bertrand J. and Mentré F. (2008) *Mathematical Expressions of the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Models implemented in the Monolix software*. INSERM, Paris, France.
- [4] Botchkarev A. (2019) A new typology design of performance metrics to measure errors in machine learning regression algorithms. *Interdisciplinary Journal of Information, Knowledge, and Management* 14, 045-076.
- [5] Comets E., Lavenu A. and Lavielle M. (2017) Parameter estimation in non-linear mixed effect models using saemix, an R implementation of the SAEM algorithm. *Journal of Statistical Software* 80(3).
- [6] Davidian M. and Giltinan D.M. (2003) Nonlinear models for repeated measurement data: an overview and update. *Journal of Agricultural, Biological, and Environmental Statistics* 8(4), 387–419.
- [7] Diaz F. J., Yeh H. W. and de Leon J. (2012) Role of statistical random-effects linear models in personalized medicine. *Current Pharmacogenomics and Personalized Medicine* 10(1), 22-32.
- [8] Fidler M., Wilkins J. J., Hooijmaijers R., Post T. M., Schoemaker R., Trame M. N., Xiong Y. and Wang W. (2019) Nonlinear mixed-effects model development and simulation using nlmixr and related R open-source packages. *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology* 8(9), 621-633.

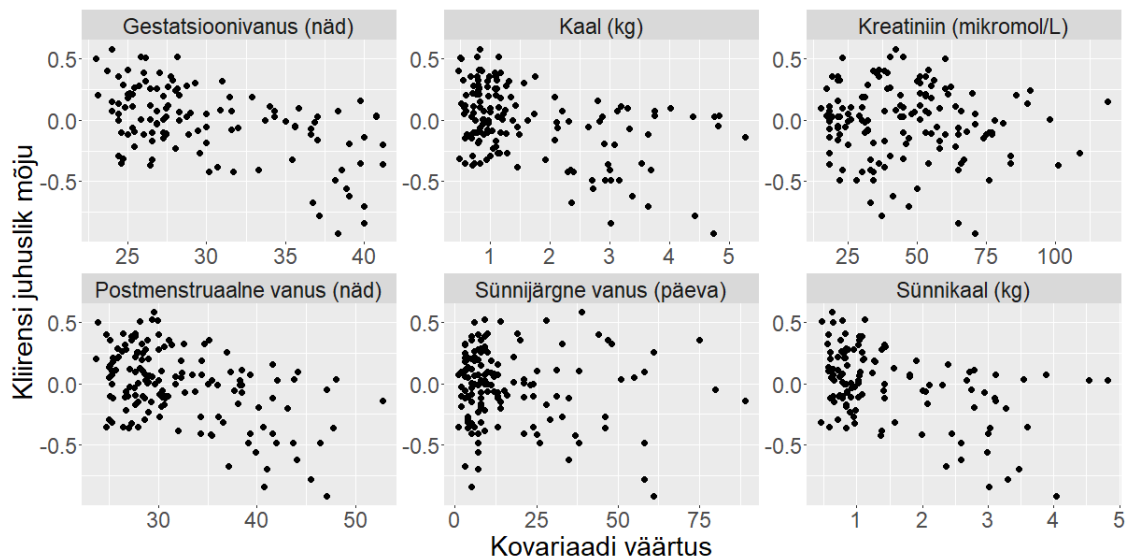
- [9] Francis B., Lane S., Pirmohamed M. and Jorgensen A. (2014) A review of a priori regression models for warfarin maintenance dose prediction. *PLoS One* 9(12), e114896.
- [10] Galecki A. and Burzykowski T. (2013) *Linear Mixed-Effects Models Using R: A Step-by-Step Approach*. Springer Science+Business Media, New York, USA.
- [11] Germovsek E., Barker C. I., Sharland M. and Standing J. F. (2017) Scaling clearance in paediatric pharmacokinetics: All models are wrong, which are useful? *British Journal of Clinical Pharmacology* 83(4), 777-790.
- [12] Gumedze F. N. and Dunne T. T. (2011) Parameter estimation and inference in the linear mixed model. *Linear Algebra and its Applications* 435(8), 1920-1944.
- [13] Holford N., Heo Y. A. and Anderson B. (2013) A pharmacokinetic standard for babies and adults. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 102(9), 2941-52.
- [14] Kandasamy Y., Rudd D. and Smith R. (2017) The relationship between body weight, cystatin C and serum creatinine in neonates. *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine* 10(4), 419-423.
- [15] Lindstrom M. L. and Bates D. M. (1990) Nonlinear mixed effects models for repeated measures data. *Biometrics* 46(3), 673-87.
- [16] Nobre J. S. and Singer J. M. (2007) Residual analysis for linear mixed models. *Biometrical Journal* 49(6), 863-875.
- [17] Nguyen T. H., Mouksassi M. S., Holford N., Al-Huniti N., Freedman I., Hooker A. C., John J., Karlsson M. O., Mould D. R., Pérez Ruixo J. J., Plan E. L., Savic R., van Hasselt J. G., Weber B., Zhou C., Comets E., Mentré F. and Model Evaluation Group of the International Society of Pharmacometrics (ISoP) Best Practice Committee. (2017) Model evaluation of continuous data pharmacometric models: metrics and graphics. *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology* 6(2), 87-109.
- [18] Nguyen, T. H., Nguyen, T. T. and Mentré F. (2017) Individual Bayesian information matrix for predicting estimation error and shrinkage of individual parameters accounting for data below the limit of quantification: Bayesian information matrix accounting for data below LOQ. *Pharmaceutical Research* 34(10), 2119-2130.
- [19] Pinheiro J. C. and Bates D. M. (1995) Approximations to the log-likelihood function in the nonlinear mixed-effects model. *Journal of Computational and Graphical Statistics* 4(1), 12-35.

- [20] Pinheiro J. C. and Bates D. M. (2000) *Mixed-Effects Models in S and S-PLUS*. Springer-Verlag, New-York, USA.
- [21] Pinheiro J., Bates D., DebRoy S., Sarkar D. and R Core Team. (2019) *nlme: Linear and Nonlinear Mixed Effects Models. R package version 3.1-140*. <https://CRAN.R-project.org/package=nlme> viimati alla laetud 10.05.2019.
- [22] R Core Team. (2019) *R: A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.
- [23] Rhodin M. M., Anderson B. J., Peters A. M., Coulthard M. G., Wilkins B., Cole M., Chatelut E., Grubb A., Veal G. J., Keir M. J. and Holford N. H. (2009) Human renal function maturation: a quantitative description using weight and postmenstrual age. *Pediatric Nephrology* 24(1), 67-76.
- [24] Schoemaker R., Fidler M., Laveille C., Wilkins J. J., Hooijmaijers R., Post T. M., Trame M. N., Xiong Y. and Wang W. Performance of the SAEM and FOCEI algorithms in the open-source, nonlinear mixed effect modeling tool nlmixr. (2019) *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology* 8(12), 923-930.
- [25] Zhao W., Lopez E., Biran V., Durrmeyer X., Fakhoury M. and Jacqz-Aigrain E. (2013) Vancomycin continuous infusion in neonates: dosing optimisation and therapeutic drug monitoring. *Archives of Disease in Childhood* 98(6), 449-53.
- [26] Zuur A. F., Ieno E. N., Walker N. J., Saveliev A. A. and Smith G. M. (2009) *Mixed Effects Models and Extensions in Ecology with R*. Springer Science+Business Media, New York, USA.
- [27] Tasa T., Metsvaht T., Kalamees R., Vilo J. and Lutsar I. (2017) DosOpt: a tool for personalized Bayesian dose adjustment of vancomycin in neonates. *Therapeutic Drug Monitoring* 39(6), 604-613.
- [28] Udy A. A., Roberts J. A. and Lipman J. (2018) *Antibiotic Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Considerations in the Critically Ill*. Springer Nature, Singapore.
- [29] Verbeke G. and Molenberghs G. (2000) *Linear Mixed Models for Longitudinal Data*. Springer-Verlag, New York, USA.
- [30] Wang Y. (2007) Derivation of various NONMEM estimation methods. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics* 34(5), 575-593.

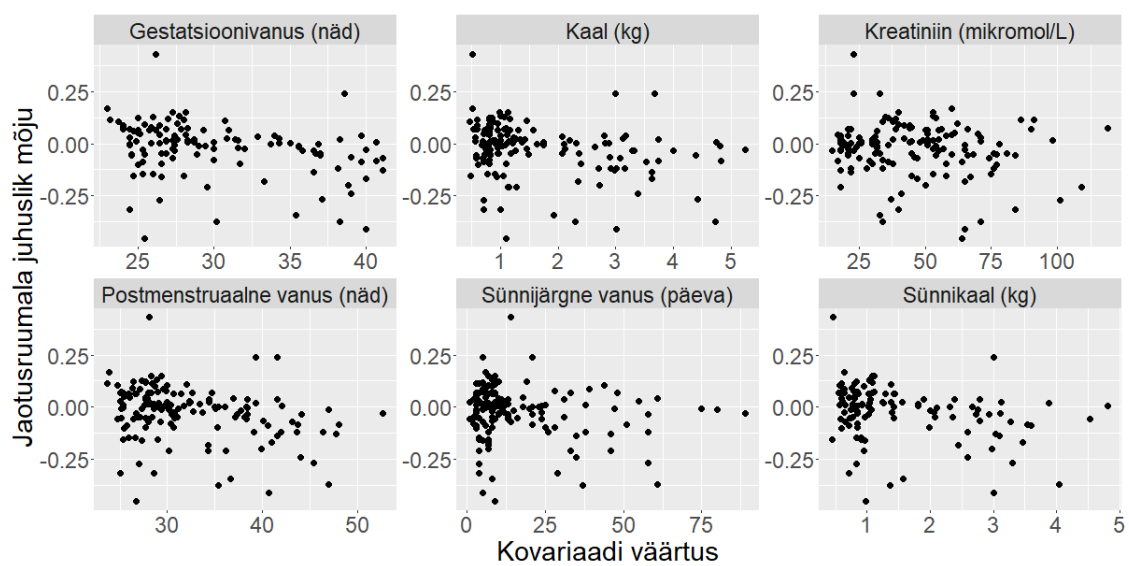
- [31] West B. T., Welch K. B. and Galecki A. T. (2007) *Linear Mixed Models: A Practical Guide Using Statistical Software*. Taylor & Francis Group, Boca Raton, Florida, USA.
- [32] Wilbaux M., Fuchs A., Samardzic J., Rodieux F., Csajka C., Allegaert K., van den Anker J. N. and Pfister M. (2016) Pharmacometric approaches to personalize use of primarily renally eliminated antibiotics in preterm and term neonates. *Journal of Clinical Pharmacology* 56(8), 909-35.

Lisad

Lisa 1. Juhuslike mõjude ja kovariaatide hajuvusdiagrammid mudelis A4

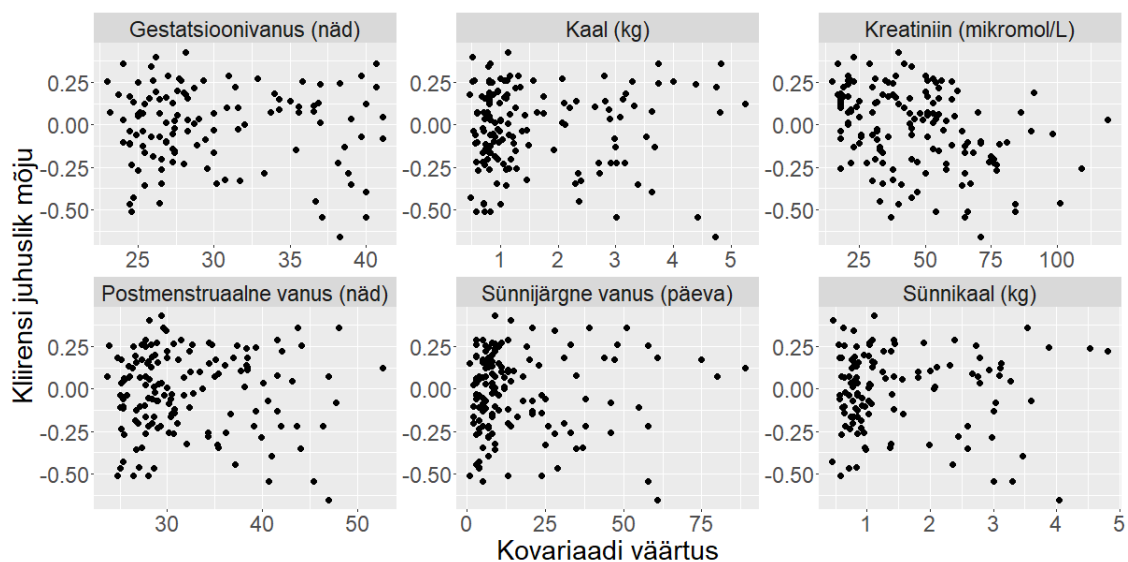


Joonis A1: Kliirensi hinnatud juhuslike mõjude ja kovariaatide hajuvusdiagrammid mudelis A4.

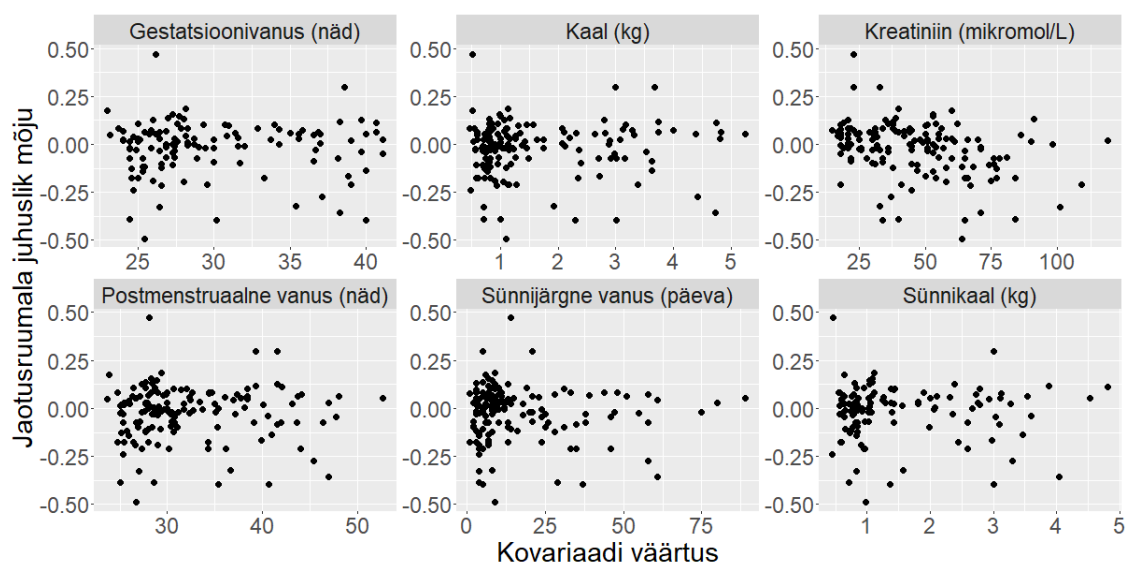


Joonis A2: Jaotusruumala hinnatud juhulike mõjude ja kovariaatide hajuvusdiagrammid mudelis A4.

Lisa 2. Juhuslike mõjude ja kovariaatide hajuvusdiagrammid mudelis A6

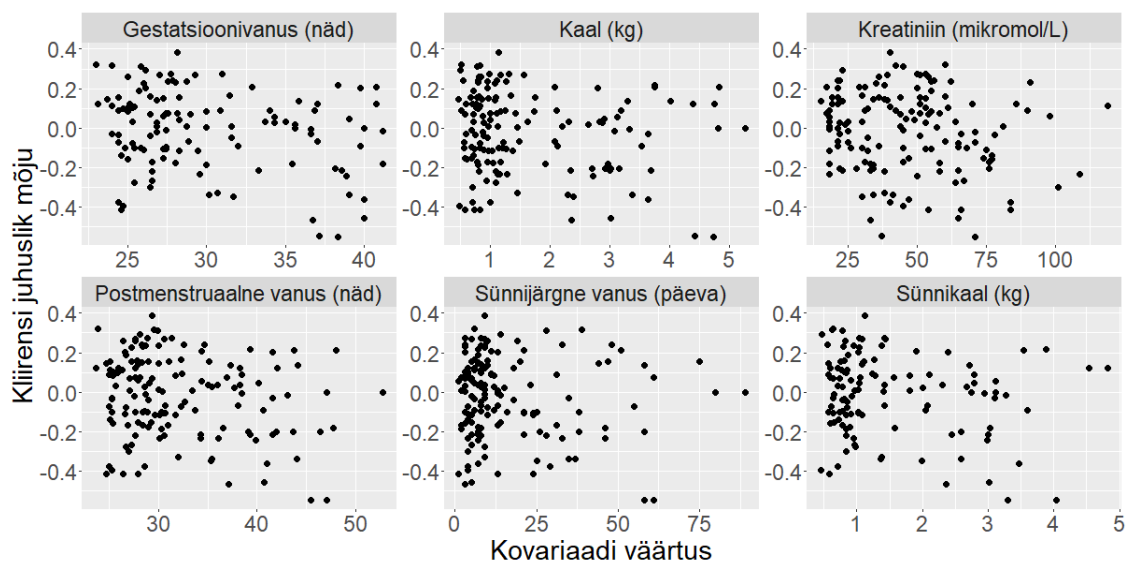


Joonis A3: Kliirensi hinnatud juhuslike mõjude ja kovariaatide hajuvusdiagrammid mudelis A6.

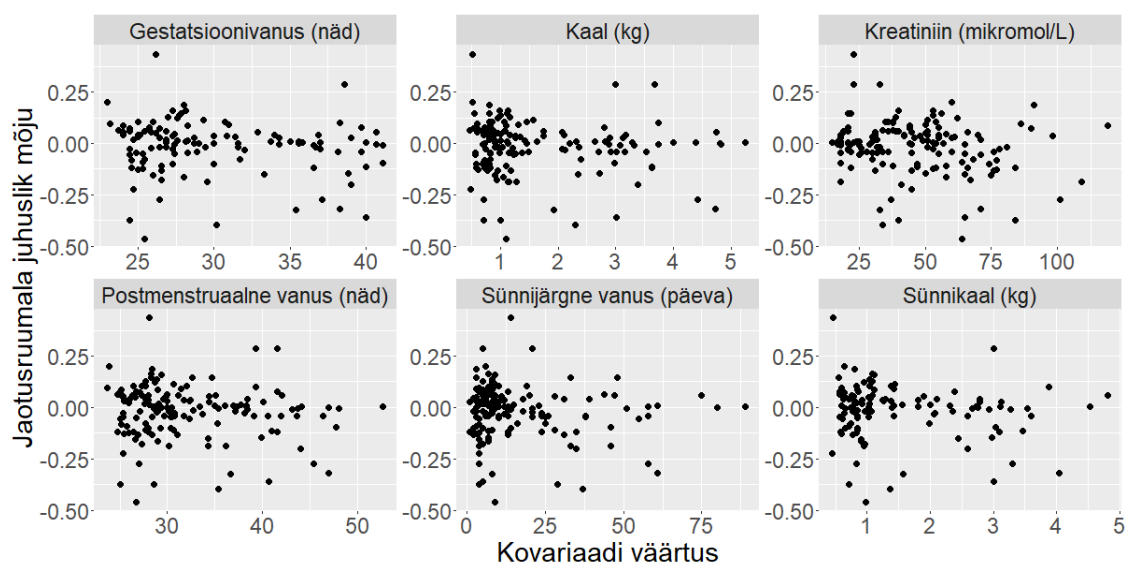


Joonis A4: Jaotusruumala hinnatud juhuslike mõjude ja kovariaatide hajuvusdiagrammid mudelis A6.

Lisa 3. Juhuslike mõjude ja kovariaatide hajuvusdiagrammid mudelis A7



Joonis A5: Kliirensi hinnatud juhuslike mõjude ja kovariaatide hajuvusdiagrammid mudelis A7.



Joonis A6: Jaotusruumala hinnatud juhuslike mõjude ja kovariaatide hajuvusdiagrammid mudelis A7.

Lisa 4. Mittelineaarsete segamudelite Akaike informatsioonikriteeriumid

Tabel A1: Mittelineaarsete segamudelite Akaike informatsioonikriteeriumid (AIC)

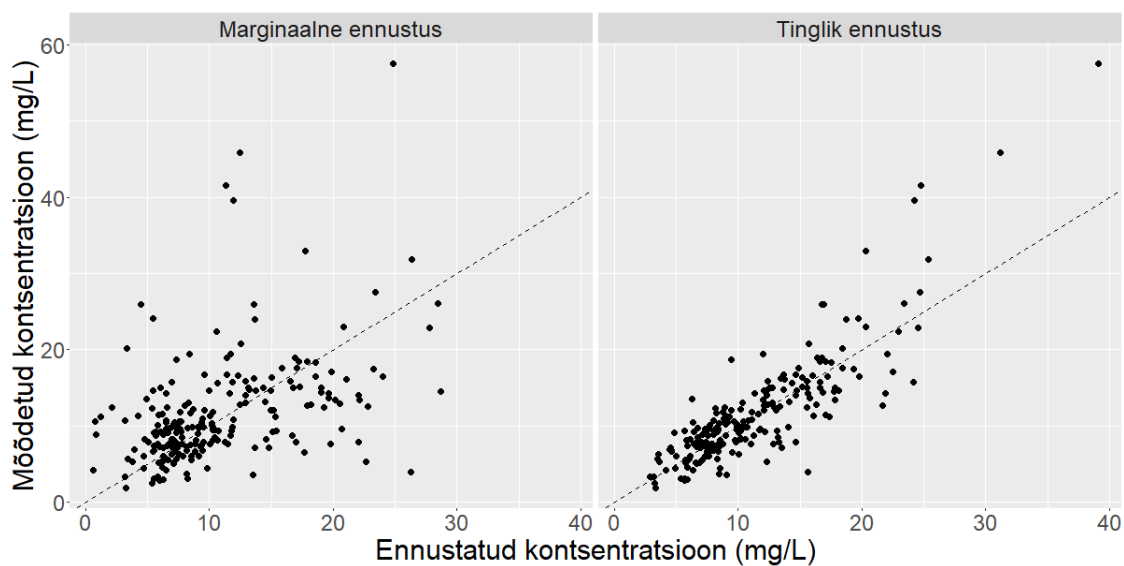
Mudel	AIC
A1	2062
A2	1884
A3	1845
A4	1771
A5	1733
A6	1732
A7	1714
A8	1774
A9	1715
A10	1786

Lisa 5. Lineaarsete segamudelite Akaike informatsioonikriteeriumid

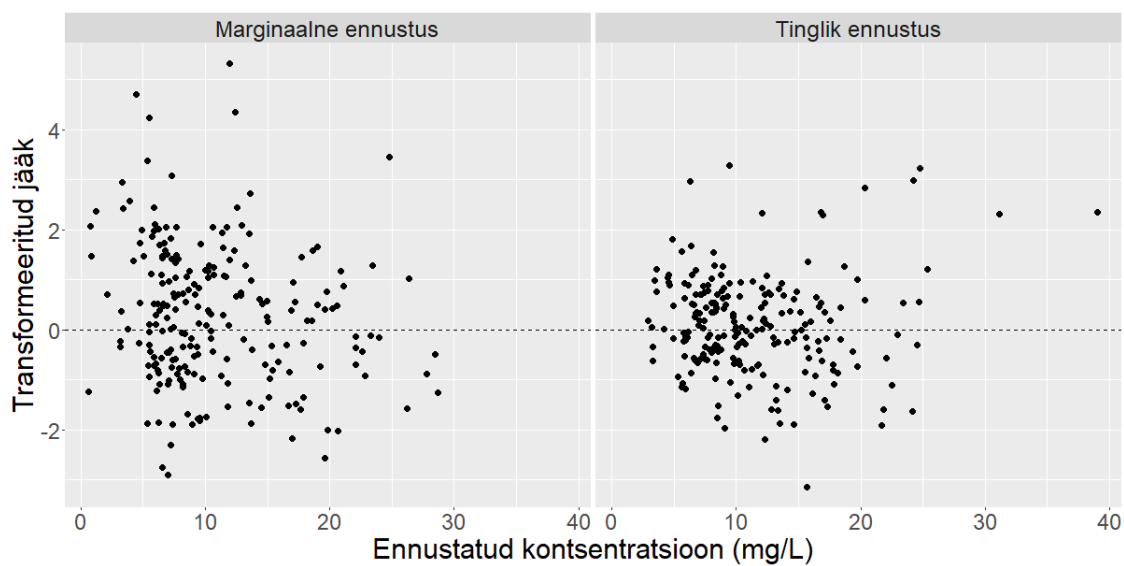
Tabel A2: Lineaarsete segamudelite Akaike informatsioonikriteeriumid (AIC)

Mudel	AIC
B1	-184.4
B2	-188.5
B3	-190.0
B4	-192.0
B5	-193.6
B6	-195.2

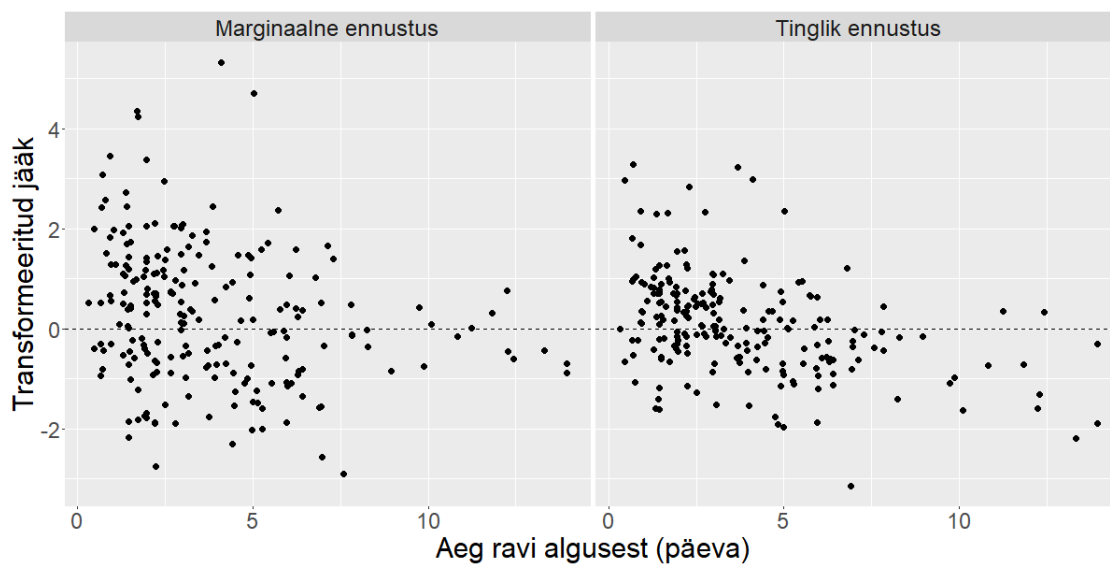
Lisa 6. Mittelineaarse segamudeli sobivus valideerimisandmestikus



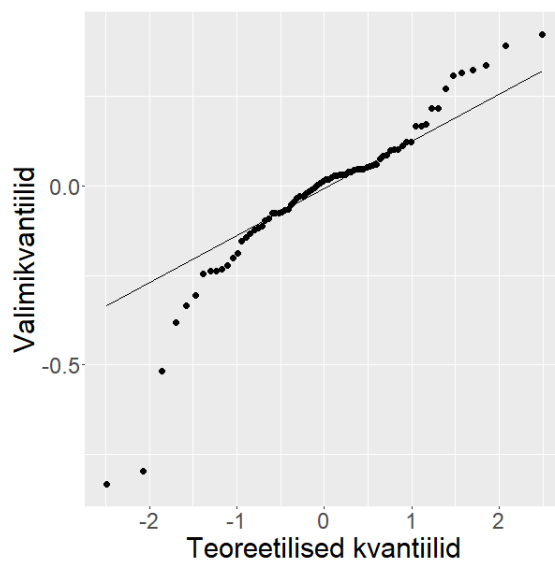
Joonis A7: Ennustatud ja tegelikult mõõdetud kontsentratsioonid



Joonis A8: Ennustatud kontsentratsioonid ja transformeeritud jäägid

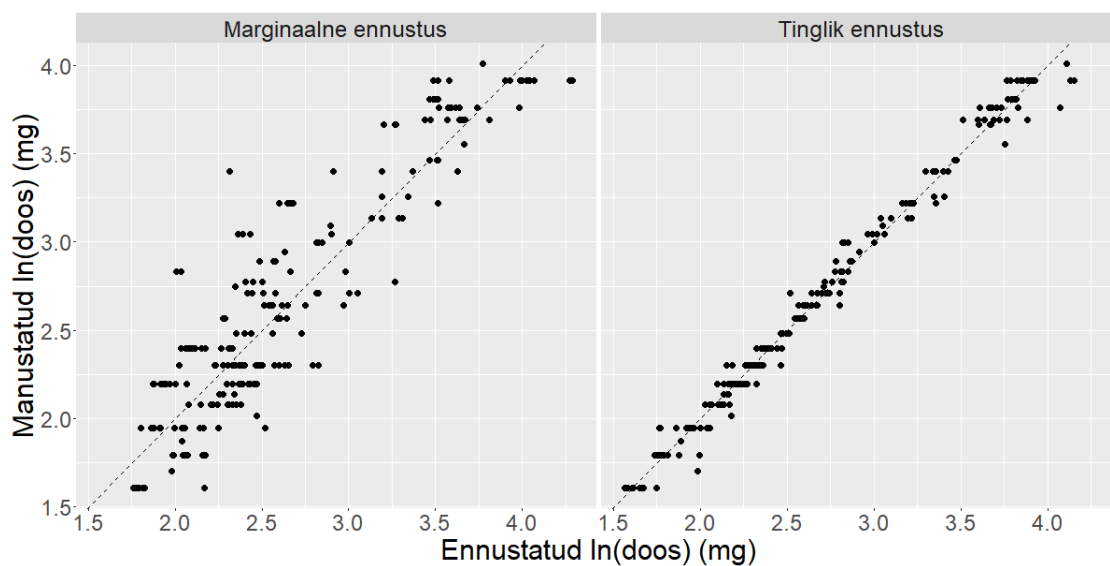


Joonis A9: Kontsentratsioonide mõõtmise ajad pärast ravi algust ja transformeeritud jäägid

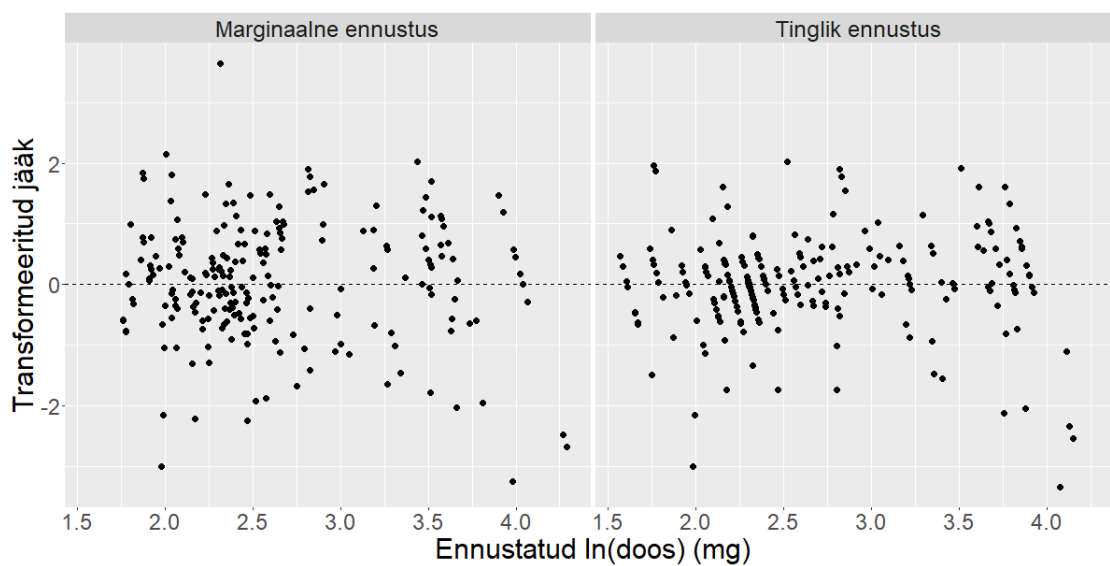


Joonis A10: Kliirensi juhuslike mõjude kvantiil-kvantiil-joonis

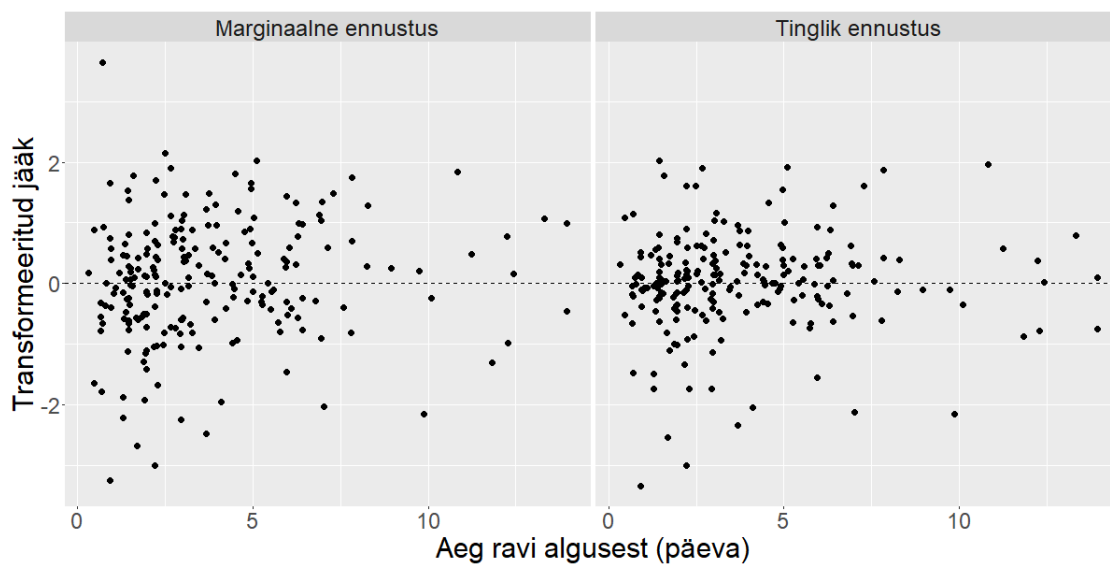
Lisa 7. Lineaarse segamudeli sobivus valideerimis- andmestikus



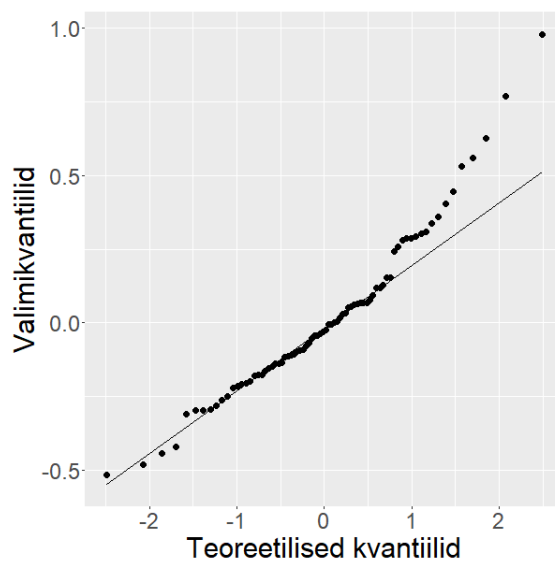
Joonis A11: Ennustatud ja tegelikult manustatud naturaallogaritmited doosid



Joonis A12: Ennustatud naturaallogaritmited doosid ja transformeeritud jäägid

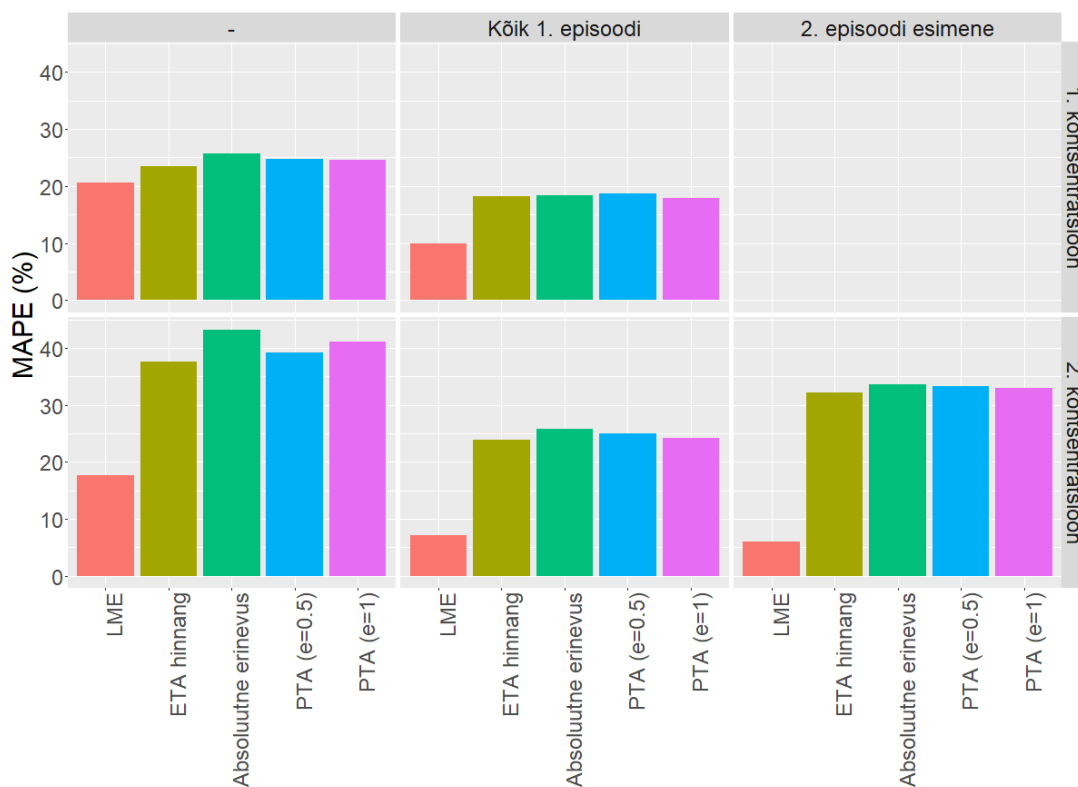


Joonis A13: Eesmärk-kontsentratsioonide mõõtmiste ajad pärast ravi algust ja transformeeritud jäägid

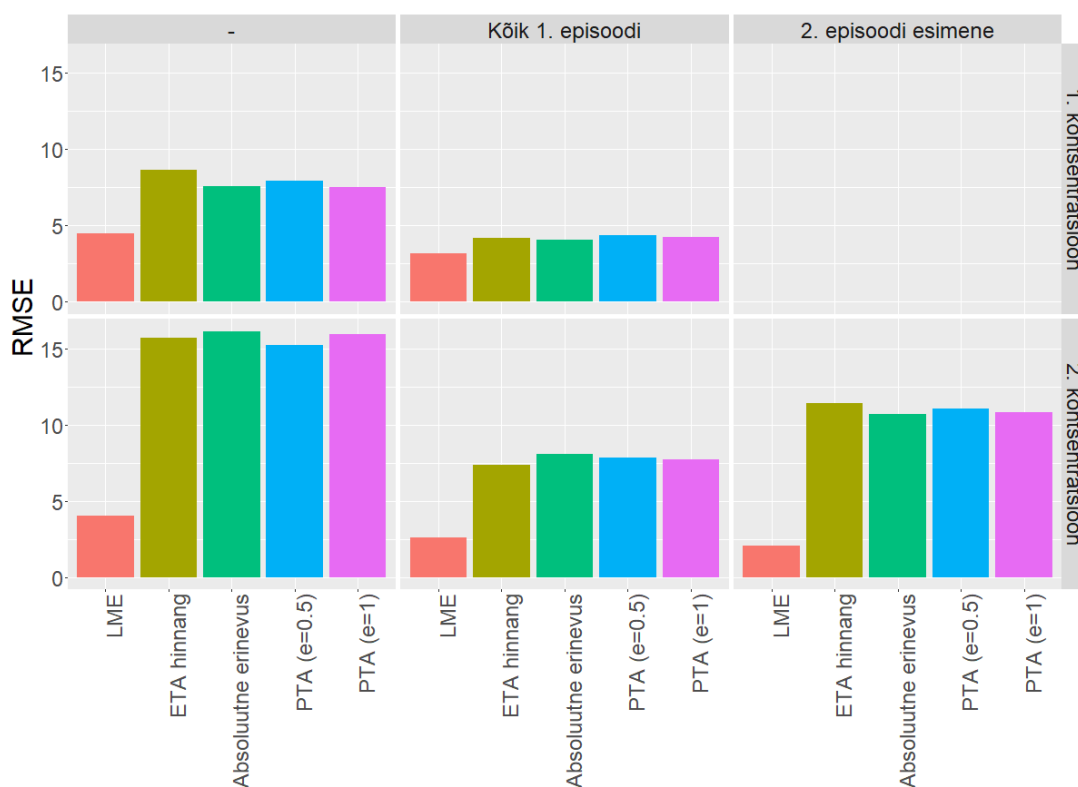


Joonis A14: Vabaliikme juhuslike mõjude kvantiil-kvantiil-joonis

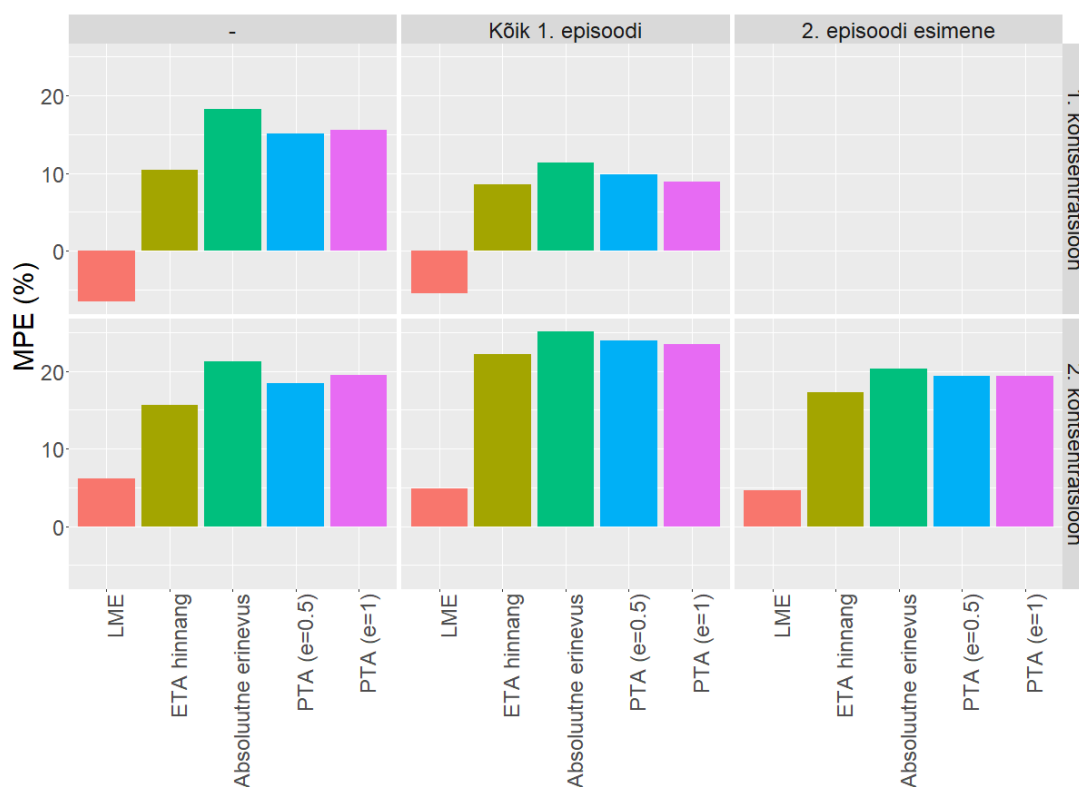
Lisa 8. Valideerimisandmestiku 2. episoodi doosi ennustusvõime näitajad



Joonis A15: Erinevaid eesmärk-kontsentratsioone (2. episoodi 1.-2. kontsentratsioon) saavutavate dooside marginaalsete (vasakul) ja tinglike ennustuste (juhuslik mõju hinnatud 1. episoodi kõikide või 2. episoodi esimese kontsentratsiooni alusel) keskmine absoluutne suhteline viga (MAPE) erinevate ennustusviiside korral (lineaarne segamudel (LME), mittelineaarne segamudel valemite 4.6 (ETA hinnang), 4.7 (Absoluutne erinevus) ja 4.8 (PTA (e=0.5) ja PTA (e=1)) abil)

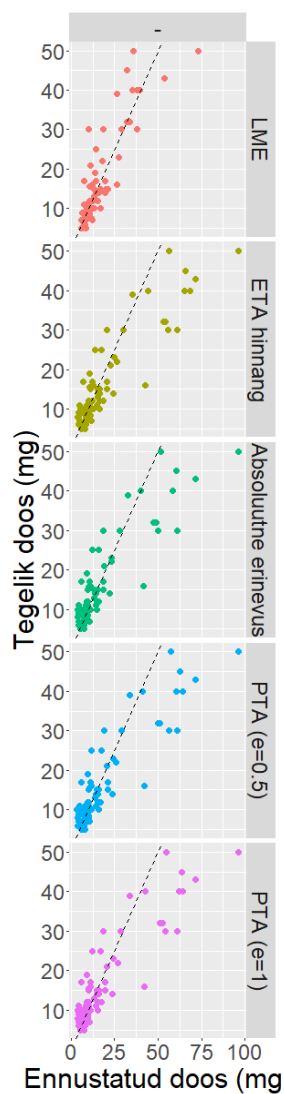


Joonis A16: Erinevaid eesmärk-kontsentratsioone (2. episoodi 1.-2. kontsentratsioon) saavutavate dooside marginaalsete (vasakul) ja tinglike ennustuste (juhuslik mõju hinnatud 1. episoodi kõikide kontsentratsioonide või 2. episoodi esimese kontsentratsiooni alusel) ruutkeskmise vea ruutjuur (RMSE) erinevate ennustusviiside korral (lineaarne segamudel (LME), mittelineaarne segamudel valemite 4.6 (ETA hinnang), 4.7 (Absoluutne erinevus) ja 4.8 (PTA (e=0.5) ja PTA (e=1)) abil)

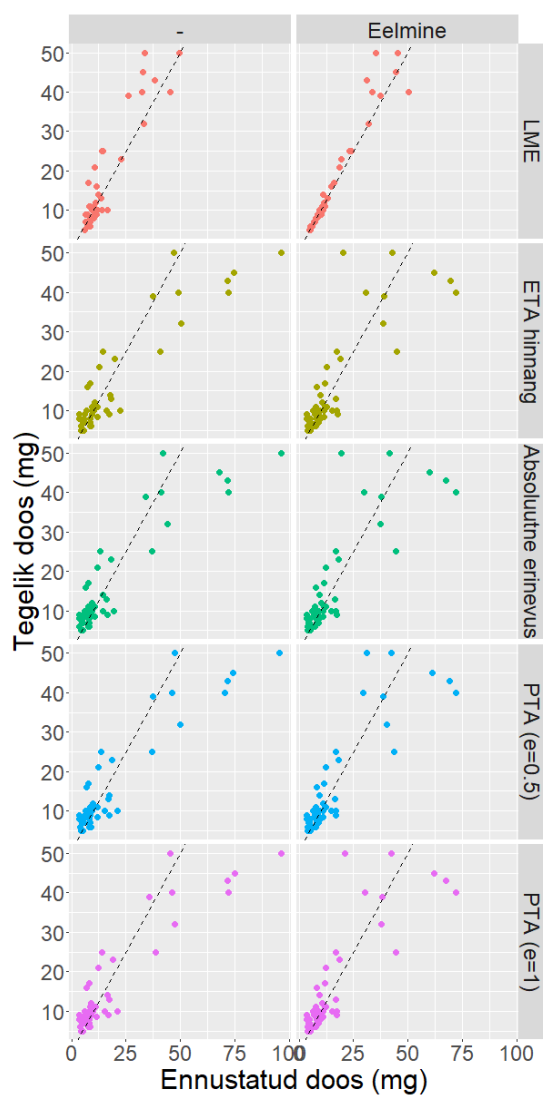


Joonis A17: Erinevaid eesmärk-kontsentratsioone (2. episoodi 1.-2. kontsentratsioon) saavutavate dooside marginaalsete (vasakul) ja tinglike ennustuste (juhuslik mõju hinnatud 1. episoodi kõikide kontsentratsioonide või 2. episoodi esimese kontsentratsiooni alusel) keskmine suhteline viga (MPE) erinevate ennustusviiside korral (lineaarne segamudel (LME), mittelineaarne segamudel valemite 4.6 (ETA hinnang), 4.7 (Absoluutne erinevus) ja 4.8 (PTA (e=0.5) ja PTA (e=1)) abil)

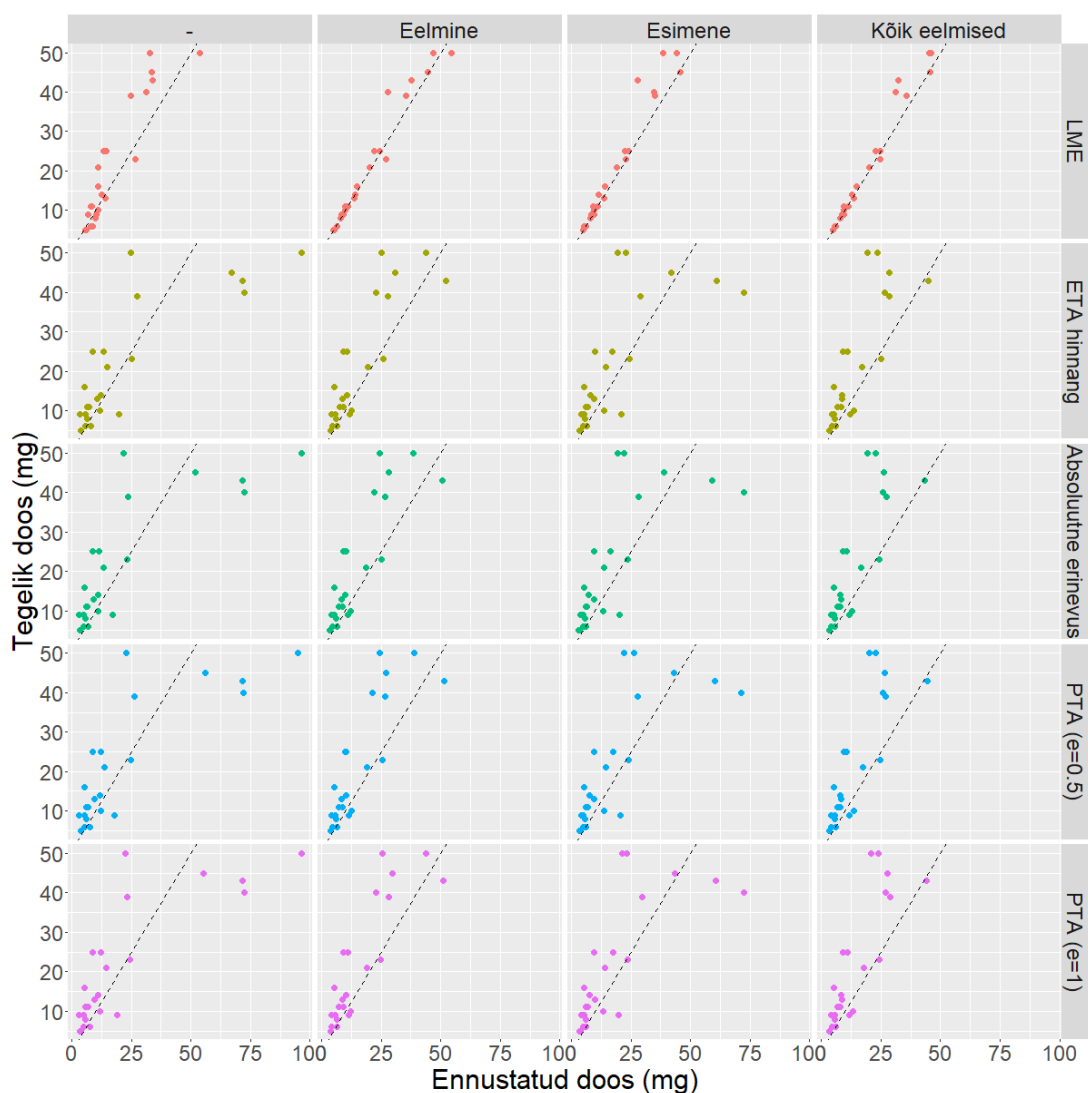
Lisa 9. Valideerimisandmestiku 1. episoodi 1.-4. kontsentratsiooni dooside ennustused ja tegelikud doosid



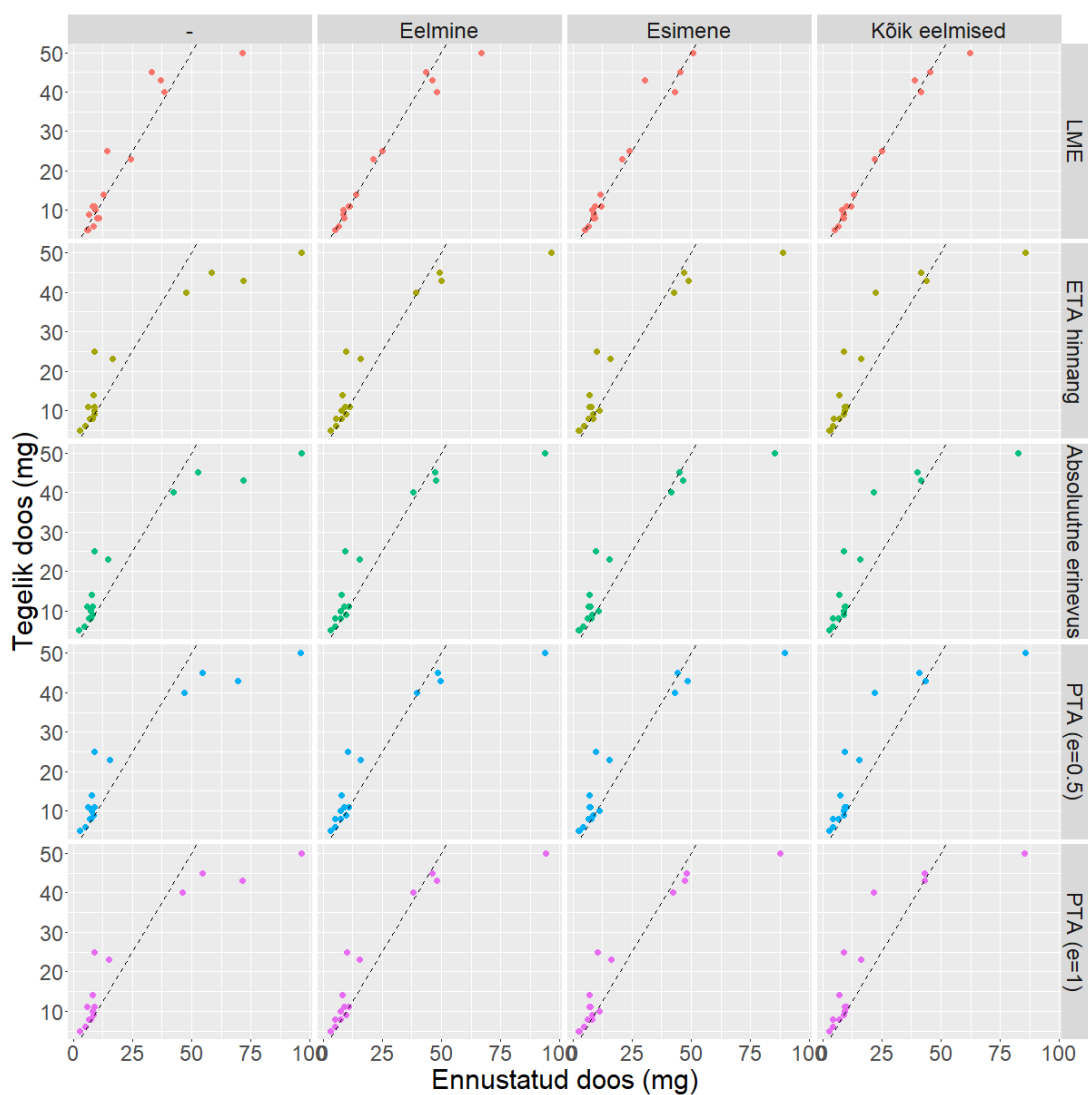
Joonis A18: Ennustatud ja tegelikud doosid 1. episoodi 1. kontsentratsiooni saavutamiseks marginaalsete ennustuste abil erinevate ennustusviiside korral (lineaarne segamudel (LME), mittelineaarne segamudel valemite 4.6 (ETA hinnang), 4.7 (Absoluutne erinevus) ja 4.8 (PTA ($e=0.5$) ja PTA ($e=1$)) abil)



Joonis A19: Ennustatud ja tegelikud doosid 1. episoodi 2. kontsentratsiooni saavutamiseks marginaalsete (vasakul) ja tinglike ennustuste (juhuslik mõju hinnatud 1. kontsentratsiooni alusel) abil erinevate ennustusviiside korral (lineaarne segamudel (LME), mittelineaarne segamudel valemite 4.6 (ETA hinnang), 4.7 (Absoluutne erinevus) ja 4.8 (PTA ($e=0.5$) ja PTA ($e=1$)) abil)

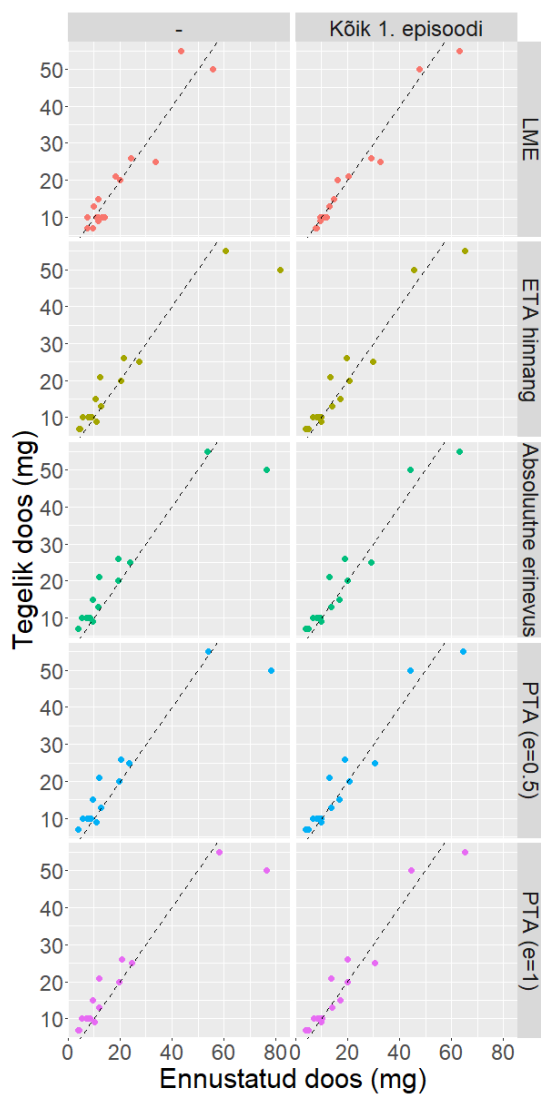


Joonis A20: Ennustatud ja tegelikud doosid 1. episoodi 3. kontsentratsiooni saavutamiseks marginaalsete (vasakul) ja tinglike ennustuste (juhuslik mõju hinnatud 2., 1. või 1.-2. kontsentratsioonide alusel) abil erinevate ennustusviiside korral (lineaarne segamudel (LME), mittelineaarne segamudel valemite 4.6 (ETA hinnang), 4.7 (Absoluutne erinevus) ja 4.8 (PTA ($e=0.5$) ja PTA ($e=1$)) abil)

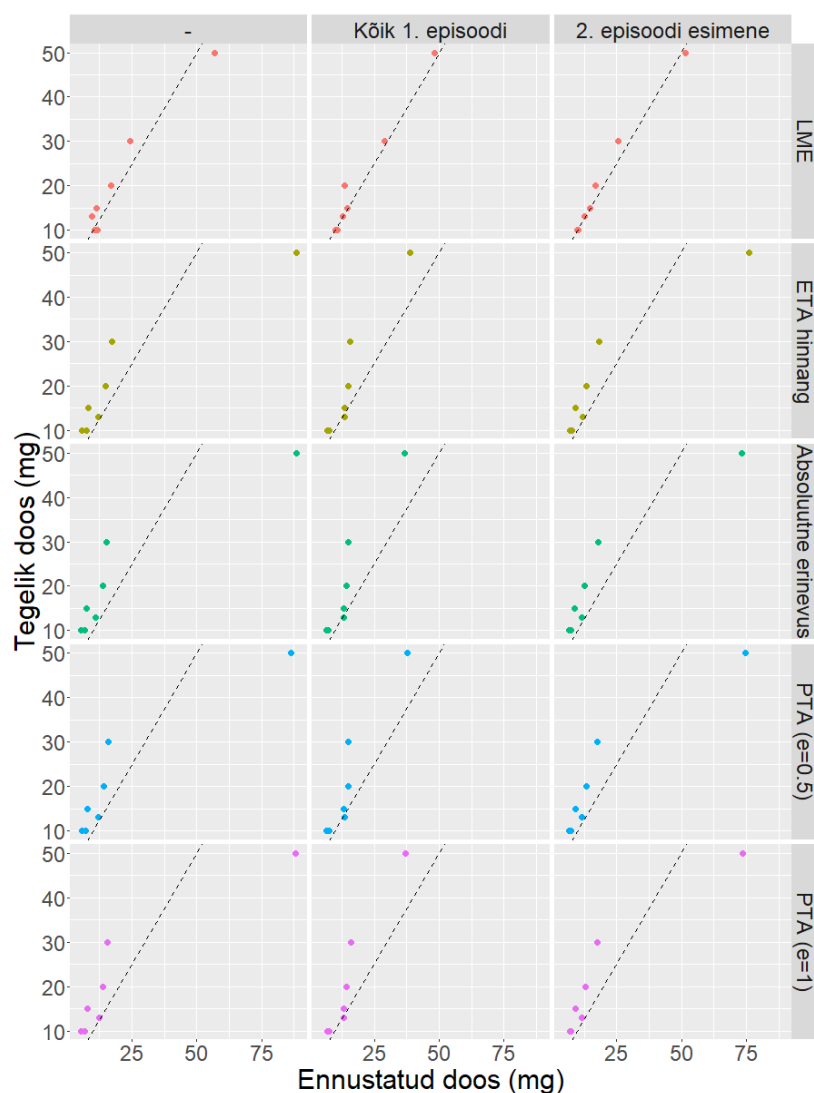


Joonis A21: Ennustatud ja tegelikud doosid 1. episoodi 4. kontsentratsiooni saavutamiseks marginaalsete (vasakul) ja tinglike ennustuste (juhuslik mõju hinnatud 3., 1. või 1.-3. kontsentratsioonide alusel) abil erinevate ennustusviiside korral (lineaarne segamudel (LME), mittelineaarne segamudel valemite 4.6 (ETA hinnang), 4.7 (Absoluutne erinevus) ja 4.8 (PTA ($e=0.5$) ja PTA ($e=1$)) abil)

Lisa 10. Valideerimisandmestiku 2. episoodi 1.-2. kontsentratsiooni dooside ennustused ja tegelikud doosid



Joonis A22: Ennustatud ja tegelikud doosid 2. episoodi 1. kontsentratsiooni saavutamiseks marginaalsete (vasakul) ja tinglike ennustuste (juhuslik mõju hinnatud 1. episoodi kõikide kontsentratsioonide alusel) abil erinevate ennustusviiside korral (lineaarne segamudel (LME), mittelineaarne segamudel valemite 4.6 (ETA hinnang), 4.7 (Absoluutne erinevus) ja 4.8 (PTA (e=0.5) ja PTA (e=1)) abil)



Joonis A23: Ennustatud ja tegelikud doosid 2. episoodi 1. kontsentratsiooni saavutamiseks marginaalsete (vasakul) ja tinglike ennustuste (juhuslik mõju hinnatud 1. episoodi kõikide või 2. episoodi 1. kontsentratsiooni alusel) abil erinevate ennustusviiside korral (lineaarne segamudel (LME), mittelineaarne segamudel valemite 4.6 (ETA hinnang), 4.7 (Absoluutne erinevus) ja 4.8 (PTA ($e=0.5$) ja PTA ($e=1$)) abil)

Lisa 11. Doosi ennustamise mudelite/meetodite võrdlus 1. episoodi kontsentratsioonide korral

Tabel A3: Doosi ennustamise mudelite/meetodite võrdlus 1. kontsentratsiooni saavutava doosi korral

Juhuslike mõjude arvestamine	Mudel/meetod	MPE	MAPE	RMSE
-	LME	-4.40	22.86	5.93
-	ETA hinnang	-11.37	33.70	10.91
-	Absoluutne erinevus	-0.95	30.70	9.90
-	PTA (e=0.5)	-5.23	32.54	10.48
-	PTA (e=1)	-4.43	32.55	10.54

MAPE - keskmine absoluutne suhteline viga; MPE - keskmine suhteline viga; RMSE - ruutkeskmise vea ruutjuur.

Võrreldavad mudelid/meetodid on lineaarne segamudel (LME), mittelineaarne segamudel valemite 4.6 (ETA hinnang), 4.7 (Absoluutne erinevus) ja 4.8 (PTA (e=0.5) ja PTA (e=1)) abil.

Tabel A4: Doosi ennustamise mudelite/meetodite võrdlus 2. kontsentratsiooni saavutava doosi korral

Juhuslike mõjude arvestamine	Mudel/meetod	MPE	MAPE	RMSE
-	LME	1.74	20.80	5.31
-	ETA hinnang	-10.44	34.63	11.86
-	Absoluutne erinevus	-0.10	32.87	11.23
-	PTA (e=0.5)	-5.35	34.69	11.50
-	PTA (e=1)	-4.54	34.31	11.70
Eelmine	LME	2.98	6.79	3.56
Eelmine	ETA hinnang	-0.63	31.47	9.50
Eelmine	Absoluutne erinevus	2.57	31.09	9.39
Eelmine	PTA (e=0.5)	0.70	30.54	8.78
Eelmine	PTA (e=1)	0.90	30.93	9.27

MAPE - keskmine absoluutne suhteline viga; MPE - keskmine suhteline viga; RMSE - ruutkeskmise vea ruutjuur.

Võrreldavad mudelid/meetodid on lineaarne segamudel (LME), mittelineaarne segamudel valemite 4.6 (ETA hinnang), 4.7 (Absoluutne erinevus) ja 4.8 (PTA (e=0.5) ja PTA (e=1)) abil.

Tabel A5: Doosi ennustamise mudelite/meetodite võrdlus 3. kontsentratsiooni saavutava doosi korral

Juhuslike mõjude arvestamine	Mudel/meetod	MPE	MAPE	RMSE
-	LME	9.06	25.53	7.21
-	ETA hinnang	3.97	43.15	15.88
-	Absoluutne erinevus	12.35	43.75	15.70
-	PTA (e=0.5)	8.69	43.36	15.34
-	PTA (e=1)	9.49	44.62	15.73
Eelmine	LME	2.47	6.77	3.20
Eelmine	ETA hinnang	23.41	31.60	9.26
Eelmine	Absoluutne erinevus	26.38	32.94	9.81
Eelmine	PTA (e=0.5)	25.13	32.64	9.87
Eelmine	PTA (e=1)	24.21	31.27	9.17
Esimene	LME	7.19	8.81	4.45
Esimene	ETA hinnang	16.22	41.41	12.75
Esimene	Absoluutne erinevus	18.90	42.20	12.84
Esimene	PTA (e=0.5)	16.74	40.99	12.08
Esimene	PTA (e=1)	16.73	40.15	12.42
Kõik eelmised	LME	4.62	6.64	3.27
Kõik eelmised	ETA hinnang	28.07	34.99	11.04
Kõik eelmised	Absoluutne erinevus	30.53	36.08	11.39
Kõik eelmised	PTA (e=0.5)	29.24	35.83	11.30
Kõik eelmised	PTA (e=1)	28.38	34.53	10.79

MAPE - keskmine absoluutne suhteline viga; MPE - keskmine suhteline viga; RMSE - ruutkeskmise vea ruutjuur.

Võrreldavad mudelid/meetodid on lineaarne segamudel (LME), mittelineaarne segamudel valemite 4.6 (ETA hinnang), 4.7 (Absoluutne erinevus) ja 4.8 (PTA (e=0.5) ja PTA (e=1)) abil.

Tabel A6: Doosi ennustamise mudelite/meetodite võrdlus 4. kontsentratsiooni saavutava doosi korral

Juhuslike mõjude arvestamine	Mudel/meetod	MPE	MAPE	RMSE
-	LME	-1.57	23.10	7.06
-	ETA hinnang	6.29	32.55	14.96
-	Absoluutne erinevus	13.00	35.73	14.69
-	PTA (e=0.5)	10.01	34.02	14.48
-	PTA (e=1)	10.14	34.60	14.74
Eelmine	LME	-4.70	8.81	4.85
Eelmine	ETA hinnang	9.93	26.18	12.66
Eelmine	Absoluutne erinevus	13.14	26.89	12.04
Eelmine	PTA (e=0.5)	11.41	26.32	11.94
Eelmine	PTA (e=1)	11.98	25.83	12.05
Esimene	LME	2.50	9.65	3.45
Esimene	ETA hinnang	14.07	29.25	10.90
Esimene	Absoluutne erinevus	17.08	28.77	10.18
Esimene	PTA (e=0.5)	15.43	29.41	11.18
Esimene	PTA (e=1)	14.80	28.98	10.60
Kõik eelmised	LME	-1.51	7.36	3.30
Kõik eelmised	ETA hinnang	19.41	28.68	11.13
Kõik eelmised	Absoluutne erinevus	22.19	30.37	10.68
Kõik eelmised	PTA (e=0.5)	20.63	29.69	11.18
Kõik eelmised	PTA (e=1)	20.17	29.01	11.04

MAPE - keskmine absoluutne suhteline viga; MPE - keskmine suhteline viga; RMSE - ruutkeskmise vea ruutjuur.

Võrreldavad mudelid/meetodid on lineaarne segamudel (LME), mittelineaarne segamudel valemite 4.6 (ETA hinnang), 4.7 (Absoluutne erinevus) ja 4.8 (PTA (e=0.5) ja PTA (e=1)) abil.

Lisa 12. Doosi ennustamise mudelite/meetodite võrdlus 2. episoodi kontsentratsioonide korral

Tabel A7: Doosi ennustamise mudelite/meetodite võrdlus 1. kontsentratsiooni saavutava doosi korral

Juhuslike mõjude arvestamine	Mudel/meetod	MPE	MAPE	RMSE
-	LME	-6.56	20.64	4.50
-	ETA hinnang	10.39	23.45	8.66
-	Absoluutne erinevus	18.25	25.68	7.60
-	PTA (e=0.5)	15.06	24.78	7.91
-	PTA (e=1)	15.57	24.62	7.54
Kõik 1. episoodi	LME	-5.54	9.95	3.16
Kõik 1. episoodi	ETA hinnang	8.53	18.14	4.20
Kõik 1. episoodi	Absoluutne erinevus	11.34	18.34	4.09
Kõik 1. episoodi	PTA (e=0.5)	9.80	18.71	4.35
Kõik 1. episoodi	PTA (e=1)	8.90	17.96	4.23

MAPE - keskmine absoluutne suhteline viga; MPE - keskmine suhteline viga; RMSE - ruutkeskmise vea ruutjuur.

Võrreldavad mudelid/meetodid on lineaarne segamudel (LME), mittelineaarne segamudel valemite 4.6 (ETA hinnang), 4.7 (Absoluutne erinevus) ja 4.8 (PTA (e=0.5) ja PTA (e=1)) abil.

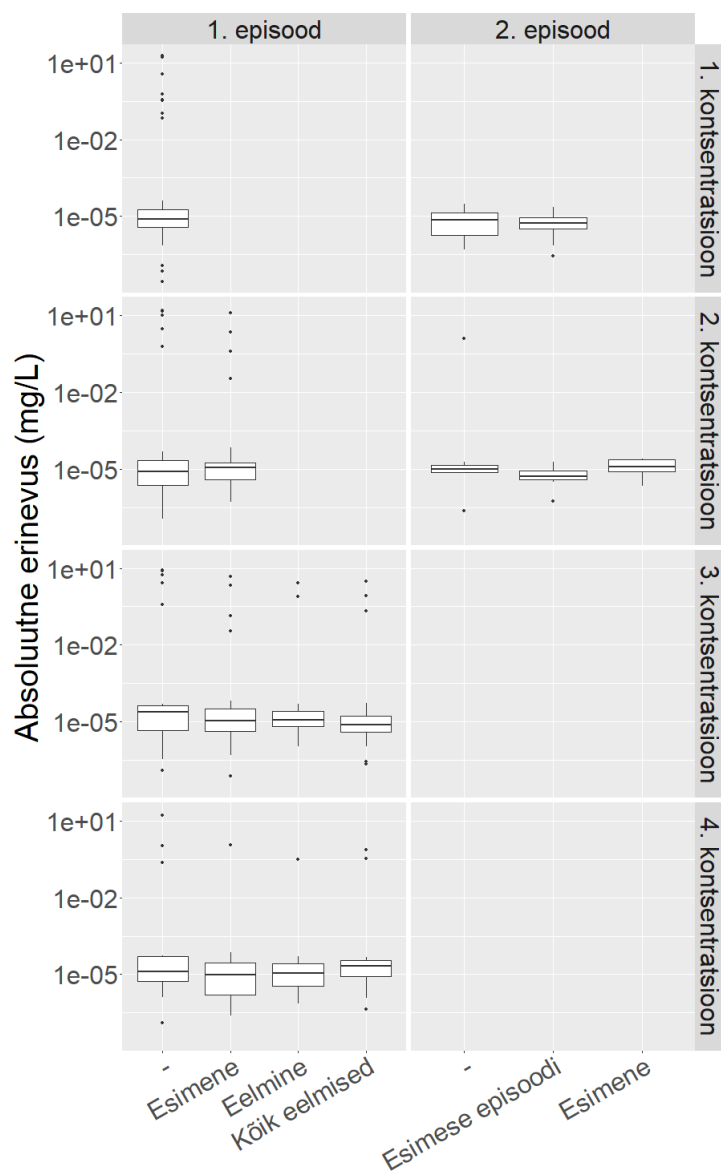
Tabel A8: Doosi ennustamise mudelite/meetodite võrdlus 2. kontsentratsiooni saavutava doosi korral

Juhuslike mõjude arvestamine	Mudel/meetod	MPE	MAPE	RMSE
-	LME	6.17	17.61	4.06
-	ETA hinnang	15.65	37.58	15.73
-	Absoluutne erinevus	21.27	43.20	16.13
-	PTA (e=0.5)	18.41	39.13	15.22
-	PTA (e=1)	19.49	41.17	15.92
Kõik 1. episoodi	LME	4.83	7.14	2.59
Kõik 1. episoodi	ETA hinnang	22.19	23.81	7.37
Kõik 1. episoodi	Absoluutne erinevus	25.12	25.79	8.07
Kõik 1. episoodi	PTA (e=0.5)	23.97	25.05	7.84
Kõik 1. episoodi	PTA (e=1)	23.48	24.28	7.70
2. episoodi esimene	LME	4.63	6.08	2.09
2. episoodi esimene	ETA hinnang	17.29	32.22	11.43
2. episoodi esimene	Absoluutne erinevus	20.34	33.58	10.69
2. episoodi esimene	PTA (e=0.5)	19.36	33.35	11.05
2. episoodi esimene	PTA (e=1)	19.41	32.91	10.82

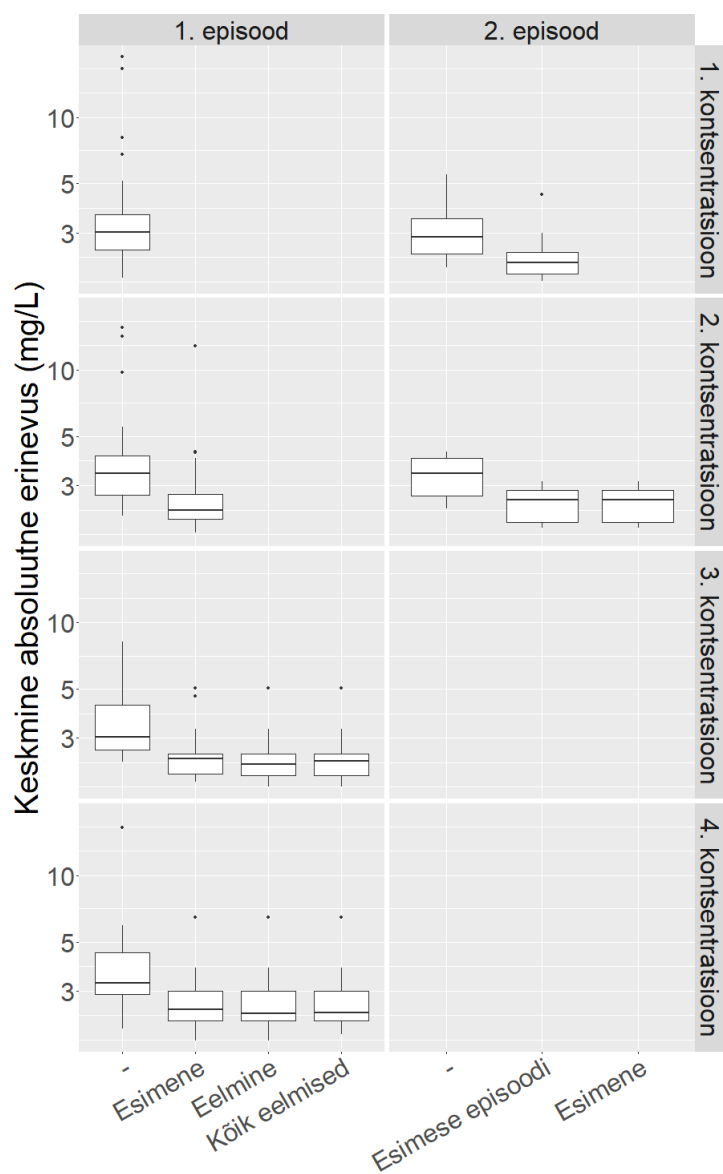
MAPE - keskmine absoluutne suhteline viga; MPE - keskmine suhteline viga; RMSE - ruutkeskmise vea ruutjuur.

Võrreldavad mudelid/meetodid on lineaarne segamudel (LME), mittelineaarne segamudel valemite 4.6 (ETA hinnang), 4.7 (Absoluutne erinevus) ja 4.8 (PTA (e=0.5) ja PTA (e=1)) abil.

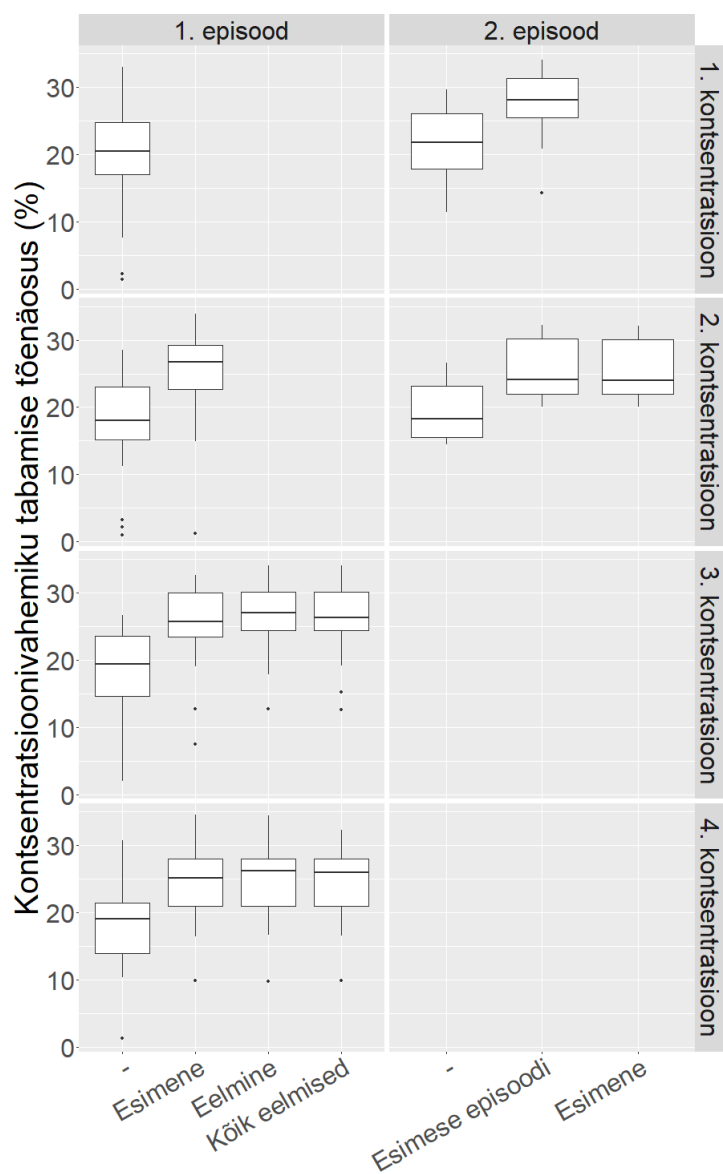
Lisa 13. Optimeeritavate funktsioonide väärtused



Joonis A24: Optimeeritava funktsiooni väärtused doosi ennustamisel mittelineaarse segamudeliga kontsentratsiooni jaoks, minimeerides absoluutset erinevust eesmärk-kontsentratsiooni C_t (1. või 2. episoodi 1.-4. kontsentratsioon) ja ennustatud kontsentratsiooni vahel, arvestamata mudeli prognoosivigu (valem 4.6), marginaalsete ennustuste (-) ja tinglike ennustuste korral, hinnates juhuslikud mõjud esimese, vahetult eelmise, kõikide eelmiste või kõigi esimese episoodi kontsentratsioonide põhjal.



Joonis A25: Optimeeritava funktsiooni väärtused doosi ennustamisel mittelineaarse segamudeliga kontsentratsiooni jaoks, minimeerides keskmist absoluutset erinevust eesmärk-kontsentratsiooni C_t (1. või 2. episoodi 1.-4. kontsentratsioon) ja ennustatud kontsentratsiooni vahel, arvestades mudeli prognoosivigu (valem 4.7), marginaalsete ennustuste (-) ja tinglike ennustuste korral, hinnates juhuslikud mõjud esimese, vahetult eelmise, kõikide eelmiste või kõigi esimese episoodi kontsentratsioonide põhjal.



Joonis A26: Optimeeritava funktsiooni väärtused doosi ennustamisel mittelineaarse segamudeliga, maksimeerides tõenäosust, et eesmärk-kontsentratsioon C_t (1. või 2. episoodi 1.-4. kontsentratsioon) satub vahemikku $(C_t - 1, C_t + 1)$ (valem 4.8) marginaalsete ennustuste (-) ja tinglike ennustuste korral, hinnates juhuslikud mõjud esimese, vahetult eelmise, kõikide eelmiste või kõigi esimese episoodi kontsentratsioonide põhjal.

Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja üldsusele kättesaadavaks tegemiseks

Mina, Hiie Soeorg,

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) minu loodud teose „Van-komütsiini individuaalse doosi ennustamine mittelineaarse ja lineaarse segamudeli abil“, mille juhendaja on Märt Möls, reprodutseerimiseks eesmärgiga seda säilitada, sealhulgas lisada digitaalarhiivi DSpace kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni.

2. Annan Tartu Ülikoolile loa teha punktis 1 nimetatud teos üldsusele kättesaadavaks Tartu Ülikooli veebikeskkonna, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace kaudu Creative Commons'i litsentsiga CC BY NC ND 3.0, mis lubab autorile viidates teost reprodutseerida, levitada ja üldsusele suunata ning keelab luua tuletatud teost ja kasutada teost ärieesmärgil, kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni.

3. Olen teadlik, et punktides 1 ja 2 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile.

4. Kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei riku ma teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse õigusaktidest tulenevaid õigusi.

Hiie Soeorg

26.05.2020