

Null Abbau —
Reiner Zufall?

PD Dr.
Johannes
Ranke

Parent only

DT₅₀: ∞
DT₅₀: 1000 d

Metabolit

DT₅₀: 1000 d

Fazit

Null Abbau — Reiner Zufall?

PD Dr. Johannes Ranke
Scientific consultant
jrwb.de

Jahrestagung SETAC-GLB/GDCh Fachgruppe
Umweltchemie und Ökotoxikologie
Tübingen, 7 September 2016

Null Abbau —
Reiner Zufall?

PD Dr.
Johannes
Ranke

Parent only

$DT_{50}: \infty$
 $DT_{50}: 1000 \text{ d}$

Metabolit

$DT_{50}: 1000 \text{ d}$

Fazit

Wie wahrscheinlich ist es, bei der kinetischen Auswertung eines gegebenen Abbauexperimentes keinen von Null verschiedenen Abbau zu erhalten, obwohl bekanntermaßen Abbau stattgefunden hat?

Null Abbau —
Reiner Zufall?

PD Dr.
Johannes
Ranke

Parent only
DT₅₀: ∞
DT₅₀: 1000 d

Metabolit
DT₅₀: 1000 d

Fazit

- 1 Parent only
 - DT₅₀: ∞
 - DT₅₀: 1000 d

Null Abbau —
Reiner Zufall?

PD Dr.
Johannes
Ranke

Parent only
DT₅₀: ∞
DT₅₀: 1000 d

Metabolit
DT₅₀: 1000 d

Fazit

1 Parent only

- DT₅₀: ∞
- DT₅₀: 1000 d

2 Metabolit

- DT₅₀: 1000 d

Null Abbau —
Reiner Zufall?

PD Dr.
Johannes
Ranke

Parent only
DT₅₀: ∞
DT₅₀: 1000 d

Metabolit
DT₅₀: 1000 d

Fazit

1 Parent only

- DT₅₀: ∞
- DT₅₀: 1000 d

2 Metabolit

- DT₅₀: 1000 d

3 Fazit

Null Abbau —
Reiner Zufall?

PD Dr.
Johannes
Ranke

Parent only
DT₅₀: ∞
DT₅₀: 1000 d

Metabolit
DT₅₀: 1000 d

Fazit

- Daten bei denen kein signifikanter Abbau festgestellt wird, werden zum Teil ignoriert

Null Abbau —
Reiner Zufall?

PD Dr.
Johannes
Ranke

Parent only
DT₅₀: ∞
DT₅₀: 1000 d

Metabolit
DT₅₀: 1000 d

Fazit

- Daten bei denen kein signifikanter Abbau festgestellt wird, werden zum Teil ignoriert
- Die FOCUS guidance schlägt für Transformationsprodukte vor, dass ein „konservativer default Wert“ von 1000 Tagen eingesetzt werden *kann*.

Null Abbau —
Reiner Zufall?

PD Dr.
Johannes
Ranke

Parent only
DT₅₀: ∞
DT₅₀: 1000 d

Metabolit
DT₅₀: 1000 d

Fazit

- Daten bei denen kein signifikanter Abbau festgestellt wird, werden zum Teil ignoriert
- Die FOCUS guidance schlägt für Transformationsprodukte vor, dass ein „konservativer default Wert“ von 1000 Tagen eingesetzt werden *kann*.
- Möglichkeit zur schnellen Auswertung vieler Datensätze durch `mkIn`

Null Abbau —
Reiner Zufall?

PD Dr.
Johannes
Ranke

Parent only
DT₅₀: ∞
DT₅₀: 1000 d

Metabolit
DT₅₀: 1000 d

Fazit

Wir betrachten zunächst synthetische Datensätze mit den folgenden Eigenschaften:

- Exponentieller Abbau während 120 Tagen
- Start mit 100% applizierter Radioaktivität (AR)
- 9 Beobachtungszeitpunkte
- je 2 Replikate

Null Abbau —
Reiner Zufall?

PD Dr.
Johannes
Ranke

Parent only
DT₅₀: ∞
DT₅₀: 1000 d

Metabolit
DT₅₀: 1000 d

Fazit

Wir betrachten zunächst synthetische Datensätze mit den folgenden Eigenschaften:

- Exponentieller Abbau während 120 Tagen
- Start mit 100% applizierter Radioaktivität (AR)
- 9 Beobachtungszeitpunkte
- je 2 Replikate

mit dem Spezialfall

- Kein Abbau (Halbwertszeit ∞)
- Streuung mit einer definierten Standardabweichung

Synthetische Beispieldatensätze

Kein Abbau, Standardabweichung 5% AR

Null Abbau —
Reiner Zufall?

PD Dr.
Johannes
Ranke

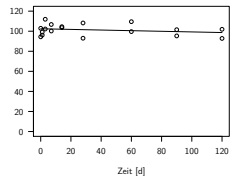
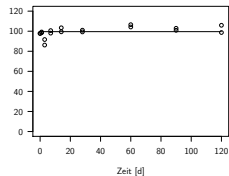
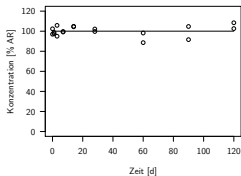
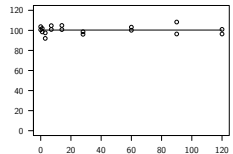
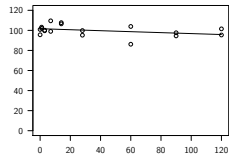
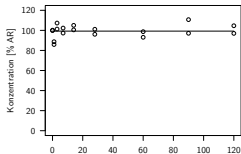
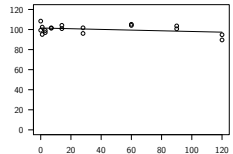
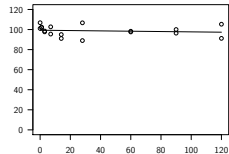
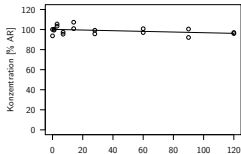
Parent only

$DT_{50}: \infty$
 $DT_{50}: 1000 \text{ d}$

Metabolit

$DT_{50}: 1000 \text{ d}$

Fazit



Ergebnisse als Halbwertszeit

Null Abbau —
Reiner Zufall?

PD Dr.
Johannes
Ranke

Parent only

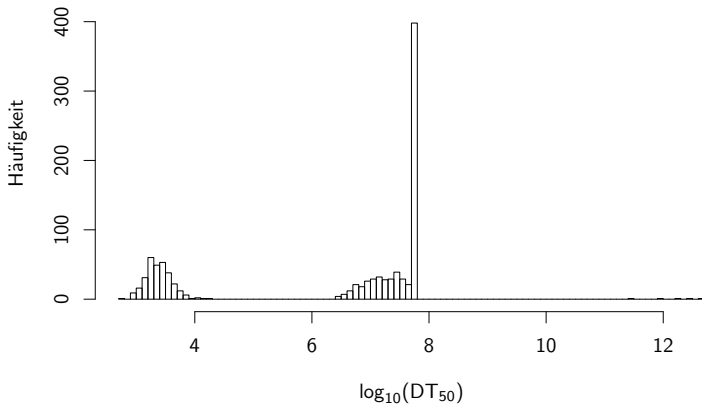
$DT_{50}: \infty$
 $DT_{50}: 1000 \text{ d}$

Metabolit

$DT_{50}: 1000 \text{ d}$

Fazit

Input: Kein Abbau, Standardabweichung 5% AR



Null Abbau —
Reiner Zufall?

PD Dr.
Johannes
Ranke

Parent only

$DT_{50}: \infty$
 $DT_{50}: 1000 \text{ d}$

Metabolit

$DT_{50}: 1000 \text{ d}$

Fazit

Bei Auswertung mit Default-Einstellungen in `mkim`

- Numerisch bestimmter Minimalwert bei circa $5 \cdot 10^7$ Tagen
Halbwertszeit

Null Abbau —
Reiner Zufall?

PD Dr.
Johannes
Ranke

Parent only

$DT_{50}: \infty$
 $DT_{50}: 1000 \text{ d}$

Metabolit

$DT_{50}: 1000 \text{ d}$

Fazit

Bei Auswertung mit Default-Einstellungen in `mkim`

- Numerisch bestimmter Minimalwert bei circa $5 \cdot 10^7$ Tagen Halbwertszeit
- In seltenen Fällen wird diese „numerische Barriere“ durchbrochen

Ergebnisse als Halbwertszeit

Null Abbau —
Reiner Zufall?

PD Dr.
Johannes
Ranke

Parent only

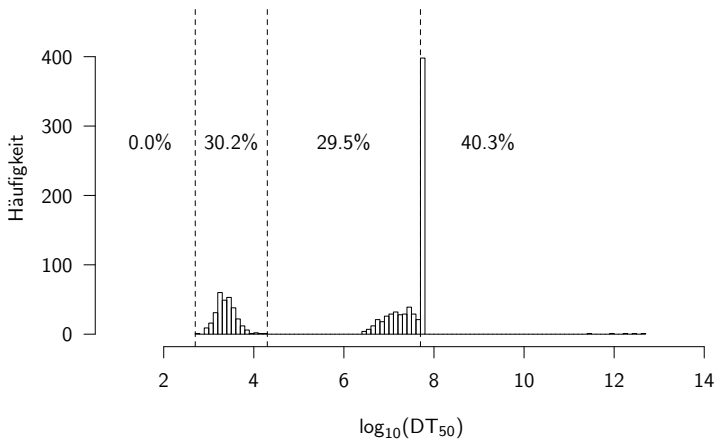
$DT_{50}: \infty$
 $DT_{50}: 1000 \text{ d}$

Metabolit

$DT_{50}: 1000 \text{ d}$

Fazit

Kein Abbau, Standardabweichung 5% AR



Null Abbau —
Reiner Zufall?

PD Dr.
Johannes
Ranke

Parent only
 $DT_{50}: \infty$
 $DT_{50}: 1000 \text{ d}$

Metabolit
 $DT_{50}: 1000 \text{ d}$

Fazit

Kein Abbau, Standardabweichung 5% AR

- Circa 30% der Fälle: Zwischen 500 und 20 000 Tagen

Null Abbau —
Reiner Zufall?

PD Dr.
Johannes
Ranke

Parent only
 $DT_{50}: \infty$
 $DT_{50}: 1000 \text{ d}$

Metabolit
 $DT_{50}: 1000 \text{ d}$

Fazit

Kein Abbau, Standardabweichung 5% AR

- Circa 30% der Fälle: Zwischen 500 und 20 000 Tagen
- Weitere 30% der Fälle: Zwischen 20 000 und $5 \cdot 10^7$ Tagen

Null Abbau —
Reiner Zufall?

PD Dr.
Johannes
Ranke

Parent only

$DT_{50}: \infty$
 $DT_{50}: 1000 \text{ d}$

Metabolit

$DT_{50}: 1000 \text{ d}$

Fazit

Kein Abbau, Standardabweichung 5% AR

- Circa 30% der Fälle: Zwischen 500 und 20 000 Tagen
- Weitere 30% der Fälle: Zwischen 20 000 und $5 \cdot 10^7$ Tagen
- Knapp 40% der Fälle: $5 \cdot 10^7$ Tage und größer

Überblick über Ergebnisse ohne Abbau

Null Abbau —
Reiner Zufall?

PD Dr.
Johannes
Ranke

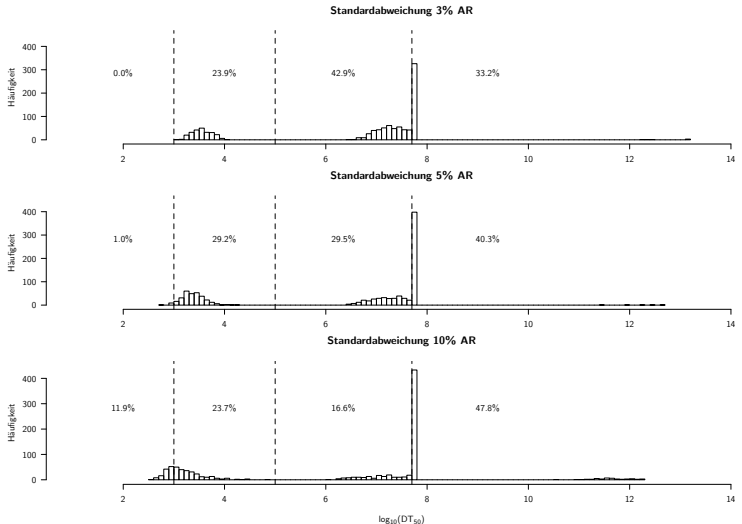
Parent only

$DT_{50}: \infty$
 $DT_{50}: 1000$ d

Metabolit

$DT_{50}: 1000$ d

Fazit



Fazit Ergebnisse ohne Abbau

Null Abbau —
Reiner Zufall?

PD Dr.
Johannes
Ranke

Parent only

DT₅₀: ∞
DT₅₀: 1000 d

Metabolit

DT₅₀: 1000 d

Fazit

- Mit zunehmender Streuung steigt die Wahrscheinlichkeit, zufällig eine Halbwertszeit kleiner 1000 Tage zu finden

Fazit Ergebnisse ohne Abbau

Null Abbau —
Reiner Zufall?

PD Dr.
Johannes
Ranke

Parent only
DT₅₀: ∞
DT₅₀: 1000 d

Metabolit
DT₅₀: 1000 d

Fazit

- Mit zunehmender Streuung steigt die Wahrscheinlichkeit, zufällig eine Halbwertszeit kleiner 1000 Tage zu finden
- Bei 5% Standardabweichung beträgt diese Wahrscheinlichkeit circa 1%.

Fazit Ergebnisse ohne Abbau

Null Abbau —
Reiner Zufall?

PD Dr.
Johannes
Ranke

Parent only
DT₅₀: ∞
DT₅₀: 1000 d

Metabolit
DT₅₀: 1000 d

Fazit

- Mit zunehmender Streuung steigt die Wahrscheinlichkeit, zufällig eine Halbwertszeit kleiner 1000 Tage zu finden
- Bei 5% Standardabweichung beträgt diese Wahrscheinlichkeit circa 1%.
- Bei 10% Standardabweichung beträgt sie circa 11%.

Fazit Ergebnisse ohne Abbau

Null Abbau —
Reiner Zufall?

PD Dr.
Johannes
Ranke

Parent only
DT₅₀: ∞
DT₅₀: 1000 d

Metabolit
DT₅₀: 1000 d

Fazit

- Mit zunehmender Streuung steigt die Wahrscheinlichkeit, zufällig eine Halbwertszeit kleiner 1000 Tage zu finden
- Bei 5% Standardabweichung beträgt diese Wahrscheinlichkeit circa 1%.
- Bei 10% Standardabweichung beträgt sie circa 11%.

Fazit Ergebnisse ohne Abbau

Null Abbau —
Reiner Zufall?

PD Dr.
Johannes
Ranke

Parent only
 $DT_{50}: \infty$
 $DT_{50}: 1000 \text{ d}$

Metabolit
 $DT_{50}: 1000 \text{ d}$

Fazit

- Mit zunehmender Streuung steigt die Wahrscheinlichkeit, zufällig eine Halbwertszeit kleiner 1000 Tage zu finden
- Bei 5% Standardabweichung beträgt diese Wahrscheinlichkeit circa 1%.
- Bei 10% Standardabweichung beträgt sie circa 11%.

Fazit für Null Abbau

Wenn kein Abbau stattfindet, wird man bei üblicher Streuung in der Regel Halbwertszeiten zwischen 1000 Tagen und $1 \cdot 10^8$ Tagen finden

Synthetische Beispieldatensätze

DT₅₀: 1000 Tage, Standardabweichung 5% AR

Null Abbau —
Reiner Zufall?

PD Dr.
Johannes
Ranke

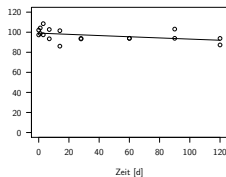
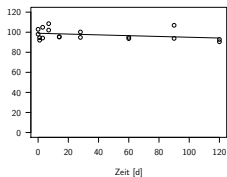
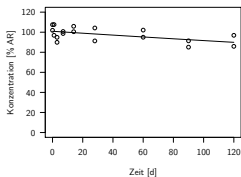
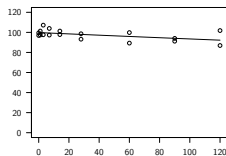
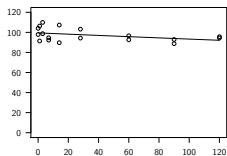
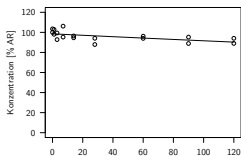
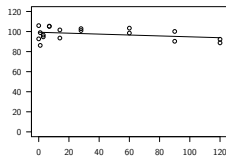
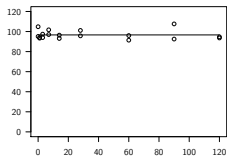
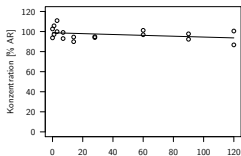
Parent only

DT₅₀: ∞
DT₅₀: 1000 d

Metabolit

DT₅₀: 1000 d

Fazit



Überblick Ergebnisse mit $DT_{50} = 1000$ Tage

Null Abbau —
Reiner Zufall?

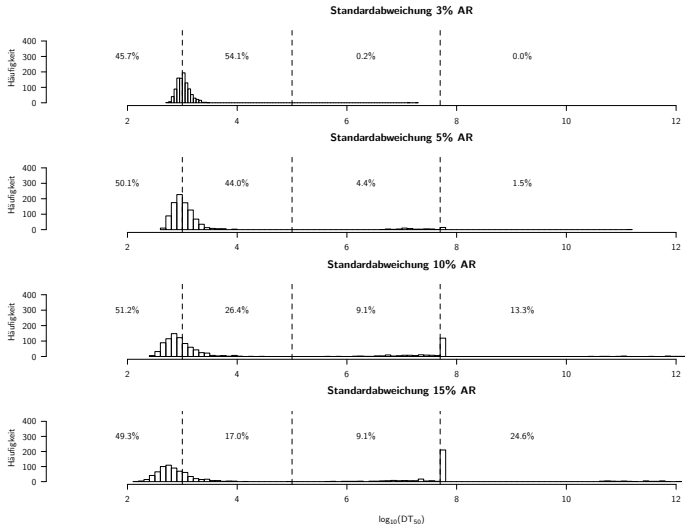
PD Dr.
Johannes
Ranke

Parent only

$DT_{50}: \infty$
 $DT_{50}: 1000$ d

Metabolit
 $DT_{50}: 1000$ d

Fazit



Fazit Ergebnisse mit $DT_{50} = 1000$ Tage

Null Abbau —
Reiner Zufall?

PD Dr.
Johannes
Ranke

Parent only
 $DT_{50}: \infty$
 $DT_{50}: 1000$ d

Metabolit
 $DT_{50}: 1000$ d

Fazit

- Bei geringer Streuung sind Halbwertszeiten von circa 1000 Tagen erfassbar, es ergibt sich in etwa eine Log-Normalverteilung

Fazit Ergebnisse mit $DT_{50} = 1000$ Tage

Null Abbau —
Reiner Zufall?

PD Dr.
Johannes
Ranke

Parent only
 $DT_{50}: \infty$
 $DT_{50}: 1000$ d

Metabolit
 $DT_{50}: 1000$ d

Fazit

- Bei geringer Streuung sind Halbwertszeiten von circa 1000 Tagen erfassbar, es ergibt sich in etwa eine Log-Normalverteilung
- Bei einer Streuung von 10% AR (Standardabweichung) ergeben sich in mehr als 20% der Fälle Halbwertszeiten $> 100\,000$ Tage

Synthetische Daten für Primärmetaboliten

Null Abbau —
Reiner Zufall?

PD Dr.
Johannes
Ranke

Parent only

DT₅₀: ∞
DT₅₀: 1000 d

Metabolit

DT₅₀: 1000 d

Fazit

- Beobachtungsdauer 120 Tage
- Start mit 100% applizierter Radioaktivität (AR)
- 9 Beobachtungszeitpunkte
- je 2 Replikate

Synthetische Daten für Primärmetaboliten

Null Abbau —
Reiner Zufall?

PD Dr.
Johannes
Ranke

Parent only

DT₅₀: ∞
DT₅₀: 1000 d

Metabolit

DT₅₀: 1000 d

Fazit

- Beobachtungsdauer 120 Tage
- Start mit 100% applizierter Radioaktivität (AR)
- 9 Beobachtungszeitpunkte
- je 2 Replikate

mit den Spezialfällen

- DT₅₀ der Ausgangssubstanz 5 oder 50 Tage
- Formation fraction 0.5
- DT₅₀ des Metaboliten 1000 Tage
- Standardabweichung abhängig vom wahren Wert:

$$1\% + 0.07 \cdot y$$

oder

$$3\% + 0.15 \cdot y$$

Standardabweichung $1\% + 0.07 \cdot y$

DT_{50} parent = 5 d, DT_{50} m1 = 1000 d

Null Abbau —
Reiner Zufall?

PD Dr.
Johannes
Ranke

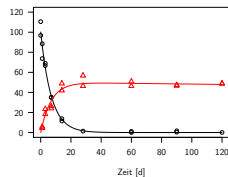
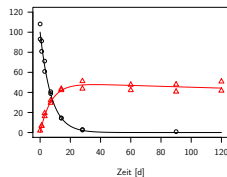
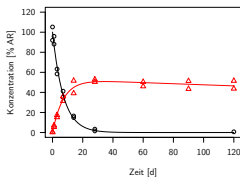
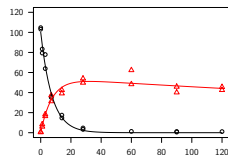
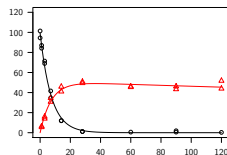
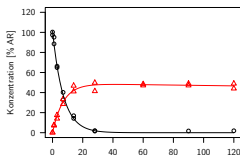
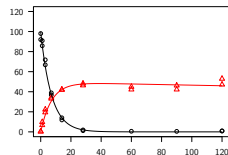
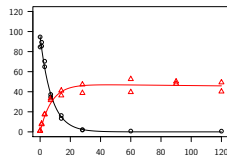
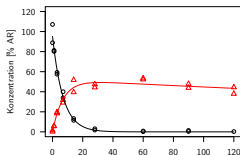
Parent only

$DT_{50}: \infty$
 $DT_{50}: 1000$ d

Metabolit

$DT_{50}: 1000$ d

Fazit



Standardabweichung $1\% + 0.07 \cdot y$

DT_{50} parent = 50 d, DT_{50} m1 = 1000 d

Null Abbau —
Reiner Zufall?

PD Dr.
Johannes
Ranke

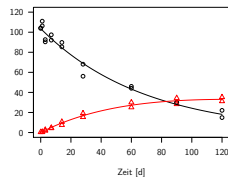
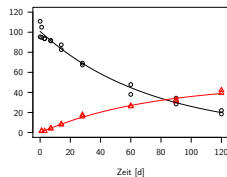
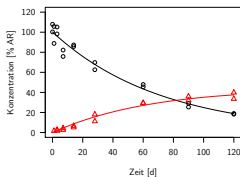
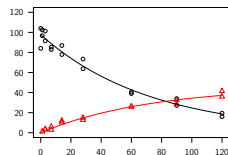
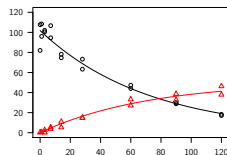
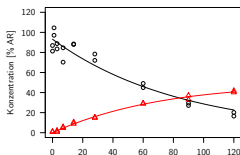
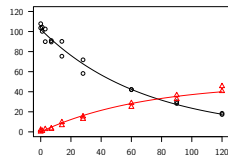
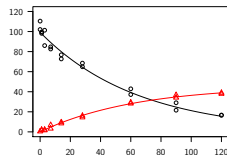
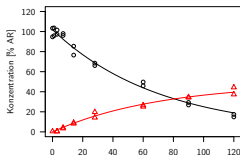
Parent only

$DT_{50}: \infty$
 $DT_{50}: 1000$ d

Metabolit

$DT_{50}: 1000$ d

Fazit



Ergebnisse Metabolit mit $DT_{50} = 1000$ Tage Standardabweichung $1\% + 0.07 \cdot y$

Null Abbau —
Reiner Zufall?

PD Dr.
Johannes
Ranke

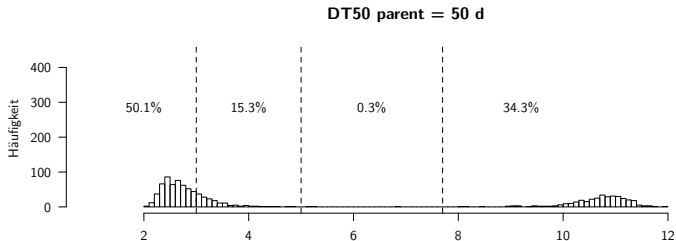
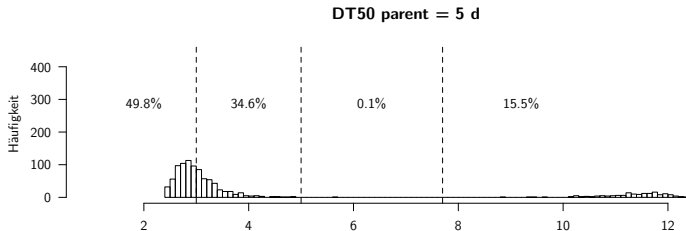
Parent only

$DT_{50}: \infty$
 $DT_{50}: 1000$ d

Metabolit

$DT_{50}: 1000$ d

Fazit



Ergebnisse Metabolit mit $DT_{50} = 1000$ Tage Standardabweichung $3\% + 0.15 \cdot y$

Null Abbau —
Reiner Zufall?

PD Dr.
Johannes
Ranke

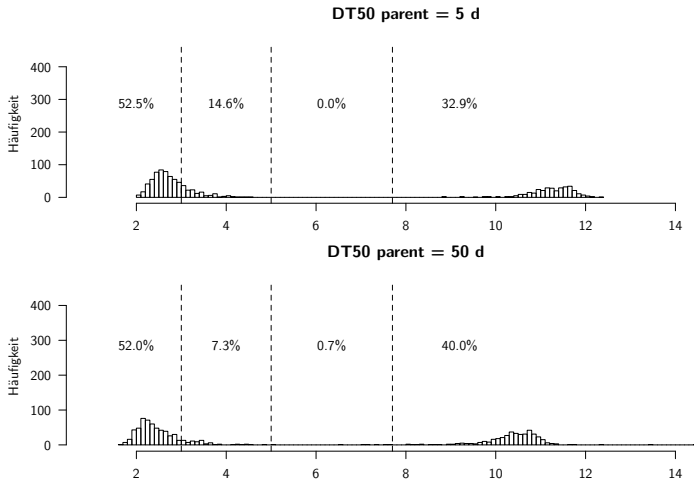
Parent only

$DT_{50}: \infty$
 $DT_{50}: 1000$ d

Metabolit

$DT_{50}: 1000$ d

Fazit



Details Metabolit mit $DT_{50} = 1000$ Tage Standardabweichung $3\% + 0.15 \cdot y$

Null Abbau —
Reiner Zufall?

PD Dr.
Johannes
Ranke

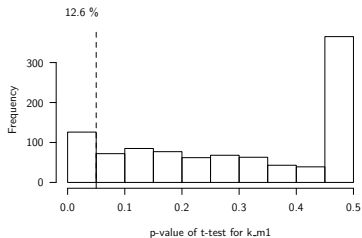
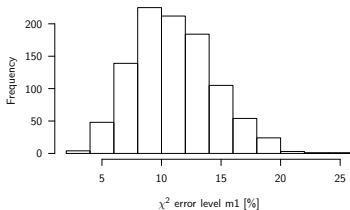
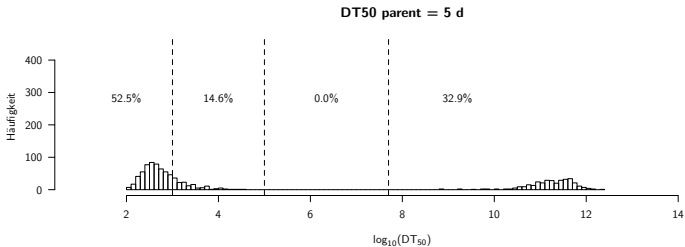
Parent only

$DT_{50}: \infty$
 $DT_{50}: 1000$ d

Metabolit

$DT_{50}: 1000$ d

Fazit



Null Abbau —
Reiner Zufall?

PD Dr.
Johannes
Ranke

Parent only

DT₅₀: ∞
DT₅₀: 1000 d

Metabolit

DT₅₀: 1000 d

Fazit

- Histogramme DT₅₀-Werten die aus simulierten Daten abgeleitet wurden zeigen bei langsamem Abbau bi- oder multimodale Verteilungen

Schlussfolgerungen

Null Abbau —
Reiner Zufall?

PD Dr.
Johannes
Ranke

Parent only

DT₅₀: ∞
DT₅₀: 1000 d

Metabolit

DT₅₀: 1000 d

Fazit

- Histogramme DT₅₀-Werten die aus simulierten Daten abgeleitet wurden zeigen bei langsamem Abbau bi- oder multimodale Verteilungen
- Der erste Modus der Verteilung ähnelt einer Log-Normalverteilung und zeigt sinnvoll quantifizierbare DT₅₀-Werte

Null Abbau —
Reiner Zufall?

PD Dr.
Johannes
Ranke

Parent only

DT₅₀: ∞
DT₅₀: 1000 d

Metabolit

DT₅₀: 1000 d

Fazit

- Histogramme DT₅₀-Werten die aus simulierten Daten abgeleitet wurden zeigen bei langsamem Abbau bi- oder multimodale Verteilungen
- Der erste Modus der Verteilung ähnelt einer Log-Normalverteilung und zeigt sinnvoll quantifizierbare DT₅₀-Werte
- In diesem Modus der Verteilung sind viele Datensätze, für die der übliche t-test keine signifikante Differenz von 0 anzeigt

Null Abbau —
Reiner Zufall?

PD Dr.
Johannes
Ranke

Parent only

DT₅₀: ∞
DT₅₀: 1000 d

Metabolit

DT₅₀: 1000 d

Fazit

- Histogramme DT₅₀-Werten die aus simulierten Daten abgeleitet wurden zeigen bei langsamem Abbau bi- oder multimodale Verteilungen
- Der erste Modus der Verteilung ähnelt einer Log-Normalverteilung und zeigt sinnvoll quantifizierbare DT₅₀-Werte
- In diesem Modus der Verteilung sind viele Datensätze, für die der übliche t-test keine signifikante Differenz von 0 anzeigt
- Die Wahrscheinlichkeit, nicht sinnvoll quantifizierbare Werte zu erhalten, hängt sowohl von der Streuung als auch von den Modellparametern ab

Null Abbau —
Reiner Zufall?

PD Dr.
Johannes
Ranke

Parent only

DT₅₀: ∞
DT₅₀: 1000 d

Metabolit

DT₅₀: 1000 d

Fazit

- Histogramme DT₅₀-Werten die aus simulierten Daten abgeleitet wurden zeigen bei langsamem Abbau bi- oder multimodale Verteilungen
- Der erste Modus der Verteilung ähnelt einer Log-Normalverteilung und zeigt sinnvoll quantifizierbare DT₅₀-Werte
- In diesem Modus der Verteilung sind viele Datensätze, für die der übliche t-test keine signifikante Differenz von 0 anzeigt
- Die Wahrscheinlichkeit, nicht sinnvoll quantifizierbare Werte zu erhalten, hängt sowohl von der Streuung als auch von den Modellparametern ab
- Diese Wahrscheinlichkeit kann durch Simulationsrechnungen mit den erhaltenen Parametern abgeschätzt werden

Regulatorische Konsequenzen?

Null Abbau —
Reiner Zufall?

PD Dr.
Johannes
Ranke

Parent only
DT₅₀: ∞
DT₅₀: 1000 d

Metabolit
DT₅₀: 1000 d

Fazit

- Nach wie vor: Datensätze, in denen kein Abbau nachgewiesen werden kann, sollten nicht bei der Mittelwertbildung ausgeschlossen werden

Regulatorische Konsequenzen?

Null Abbau —
Reiner Zufall?

PD Dr.
Johannes
Ranke

Parent only

DT₅₀: ∞
DT₅₀: 1000 d

Metabolit

DT₅₀: 1000 d

Fazit

- Nach wie vor: Datensätze, in denen kein Abbau nachgewiesen werden kann, sollten nicht bei der Mittelwertbildung ausgeschlossen werden
- Wenn der t-test keinen signifikanten Abbau anzeigt, können Simulationen der gezeigten Art u.U. zeigen, dass die Abbaurate trotzdem sinnvoll zu verwenden ist

Regulatorische Konsequenzen?

Null Abbau —
Reiner Zufall?

PD Dr.
Johannes
Ranke

Parent only
DT₅₀: ∞
DT₅₀: 1000 d

Metabolit
DT₅₀: 1000 d

Fazit

- Nach wie vor: Datensätze, in denen kein Abbau nachgewiesen werden kann, sollten nicht bei der Mittelwertbildung ausgeschlossen werden
- Wenn der t-test keinen signifikanten Abbau anzeigt, können Simulationen der gezeigten Art u.U. zeigen, dass die Abbaurate trotzdem sinnvoll zu verwenden ist
- Für noch kleinere Abbauraten schlägt die FOCUS guidance vor, einen konservativen Wert als default zu verwenden. Hier könnte z.B. ein 90stes oder 95stes Perzentil der DT₅₀-Werte aus den übrigen Daten zum Einsatz kommen, wenn es genügend auswertbare Daten gibt. Das ist konservativer, als die Datensätze nicht zu berücksichtigen.

Null Abbau —
Reiner Zufall?

PD Dr.
Johannes
Ranke

Parent only
DT₅₀: ∞
DT₅₀: 1000 d

Metabolit
DT₅₀: 1000 d

Fazit

FOCUS (2014) Generic Guidance for Estimating Persistence and Degradation Kinetics from Environmental Fate Studies on Pesticides in EU Registration. Version 1.1

Ranke J (2016) mkin: Routines for Fitting Kinetic Models with One or More State Variables to Chemical Degradation Data. R package version 0.9-44 http://kinfit.r-forge.r-project.org/mkin_static

Bates DM, Watts DG (1988) Nonlinear regression analysis and its applications. Wiley-Interscience

Rocke DM, Lorenzato S (1995) *Technometrics* **37**(2), 176-184

Modell für die Streuung

Null Abbau —
Reiner Zufall?

PD Dr.
Johannes
Ranke

Parent only

DT₅₀: ∞
DT₅₀: 1000 d

Metabolit

DT₅₀: 1000 d

Fazit

In der analytischen Chemie ist der absolute Messfehler in der Regel von der Höhe des Messwertes abhängig. Ein Modell hierfür wurde beispielsweise von Rocke und Lorenzato (1995) entwickelt.

$$\sigma(y) = \sqrt{\sigma_{\text{low}}^2 + y^2 \text{rsd}_{\text{high}}^2} \quad (1)$$

- $\sigma(y)$ Standardabweichung des Messfehlers in Abhängigkeit der Höhe des wahren Wertes
- σ_{low} Standardabweichung des Messfehlers bei kleinen Werten
- rsd_{high} relative Standardabweichung des Messfehlers bei hohen Werten

Rocke und Lorenzato (1995) *Technometrics* 37(2), 176-184