

MATHEMATISCHES FORSCHUNGSINSTITUT OBERWOLFACH

Tagungsbericht 9/1980

Medizinische Statistik
25.2. bis 29.2.1980

Die 13. Tagung über "Medizinische Statistik" stand unter der Leitung von J. Berger (Hamburg) und K. Dietz (Tübingen). Die in den 39 Vorträgen behandelten Themen repräsentieren weite Teilbereiche der Medizinischen Statistik. Das Spektrum reicht von konkreten Problemen bei der Auswertung schon vorliegender Daten über die Planung und Auswertung von klinischen Studien bis hin zur Theorie statistischer Methoden und zur Modellierung bestimmter biologisch-medizinischer Phänomene.

Eine besonders lebhafte Diskussion entzündete sich an einem sequentiell ablehnenden multiplen Testverfahren (S. Holm, Skand. J. Statist. 1979). Einige besonders interessierte Teilnehmer entschlossen sich, die Ergebnisse dieser Diskussion schriftlich niederzulegen.

VORTRAGSAUSZÜGE

ABT, K. : Überwachung von Mißbildungsraten nach Rina Chen.

Die von Rina Chen (JASA 1978) vorgestellte "Sets"-Methode zur Überwachung der Raten von Mißbildungen bei Neugeborenen hat gegenüber der bis dahin angewendeten, etwas effizienteren sequentiellen "Cusum"-Methode (Page, BIOMETRIKA 1954) den Vorteil der einfachsten technischen Durchführbarkeit und der unmittelbaren Informativität für den Kliniker. Aus den technischen Gründen führt die Sets-Methode zur früheren Alarmauslösung bei Erhöhung der Grundrate π_0 um das δ -fache ($\delta > 1$) als die Cusum-Methode.

Wenn n aufeinanderfolgende sets zu $X_i < k \left(\frac{1}{\pi_0} - 1 \right) = k\eta_0$ normalen Geburten zwischen zwei Geburten mit Mißbildungen, $i = 1, 2, \dots, n$, den Alarm unter

$H_1: \pi = \delta \pi_0$ mit p_1 auslösen sollen, während unter $H_0: \pi = \pi_0$ dies mit p_0 (irrtümlich) geschehen soll, muß

$$P(X_1 \max < k \eta_0 | \pi = \pi_0) = (1 - (1 - \pi_0)^{k \eta_0})^n = p_0 \quad (1)$$

$$P(X_1 \max < k \eta_0 | \pi = \delta \pi_0) = (1 - (1 - \delta \pi_0)^{k \eta_0})^n = p_1 \quad (2)$$

erfüllt sein. Zusammen mit der Bedingung

$$E(\text{Anzahl Falschalarme in } \beta \text{ Geburten}) = 1,$$

$$\text{d.h.} \quad \beta = \frac{1}{\pi_0} \left(\frac{1}{p_0} + (n-1) \right) \quad (3)$$

hat R. Chen mit (1), (2) und (3) ein System, das unter Vorgabe von π_0 , β , δ und Setzung von $\sqrt[n]{p_1} = 0.99$ eine iterative Näherungslösung für k , n , p_0 und p_1 liefert.

Im vorgeschlagenen neuen Ansatz werden π_0 , p_0 und p_1 vorgegeben, und mit $n = 1, 2, \dots$ werden exakte Lösungen für k , β und δ aus (1), (2) und (3) gefunden. Dieser Ansatz (mit für die Praxis wichtigem ganzzahligem n) ermöglicht nicht nur die Kontrolle der Fehler p_0 und $1-p_1$, sondern auch die Darstellung der Grenzen (in Abhängigkeit von n) für die Anwendbarkeit der Methode.

BECKER, N. : On the analysis of infectious disease data from households.

A general epidemic chain model is introduced which includes, as particular cases, the chain binominal epidemic models of Greenwood and Reed-Frost. It is then explained how this model can be used to test the hypothesis that infection occurs primarily by person-to-person contact.

BERGER, J. : Ein statistisches Problem aus dem Umweltschutz.

Gegeben ist die Staubimmission für einen Zeitraum von k Jahren und die prozentuale Verteilung der Windrichtung in einem städtischen Gebiet; gesucht ist die Richtung des "Hauptluftverschmutzers". Zur Lösung dieser Aufgabe wird vorgeschlagen, die Zufallsgrößen Staubimmission X_{jk} ($j=1, 2, \dots, 12$, $k=1, 2, \dots, 4$) und Windanteil Y_{ijk} ($i=1, 2, \dots, 8$) zu einer Zufallsgröße τ_{ik} durch Berechnung des τ -Koeffizienten nach Kendall zu transformieren und die Anordnung der τ_{ik} mittels Friedman - Test zu prüfen.

BRUNNER, E. : Rangtests in gemischten Modellen

In gemischten Modellen wird eine Klasse von Rang-Tests angegeben, bei denen die Teststatistik nach einer Transformation des Modells nicht von störenden Effekten abhängt. Es wird gezeigt, daß unter H_0 die Statistik χ^2 verteilt ist, aber noch von einer unbekanntem Konstanten abhängt; diese wird konsistent aus den Rangzahlen geschätzt; so ergibt sich ein asymptotisch verteilungsfreier Test, der finit leicht konservativ ist, wie sich aus Simulationen ergibt. Die Klasse der hier betrachteten Tests enthält als Sonderfall den Friedman - Test, den Hodges-Lehman - Test, den van Elteren-Noether - Test und den Test von Mehra-Sen.

BRUSS, F.Th. : Altersspezifische Inzidenzraten und ihre Interpretation.

Bei der Frage nach dem Einfluß des Alters auf ein spezielles Krankheitsrisiko erweist sich die Isolierung dieses Faktors als ein wesentliches Problem. Altersspezifische Inzidenzraten aus einigen kürzeren Beobachtungsperioden spiegeln nur bedingt den Alterseffekt wieder, da sie von verschiedenen Kohorten stammen. Wünschenswert wären Daten aus einer lebenslangen, kontinuierlichen Beobachtung, doch solche Daten stehen in den wenigsten Fällen zur Verfügung.

Dieser Vortrag behandelt eine probabilistische Approximation der Kohorteninzidenzraten durch Linearkombinationen von "Schattenraten", d.h. von Inzidenzraten der folgenden Altersklasse und Beobachtungsperiode. Hierbei wird insbesondere die "Expositionsdauer" der Population in den jeweiligen Alters- und Beobachtungsphasen berücksichtigt.

Am Beispiel der Brustkrebsinzidenzraten (europäische Krebsregister C15) wird verdeutlicht, daß besondere Merkmale gewisser Inzidenzkurven unter dem Aspekt der Schattenraten neue Interpretationen erfordern.

DIETZ, K. : Impfstrategien für Röteln.

Sei a das Alter, und i das Geschlecht eines Individuums ($i = 1$ männlich, $i = 2$ weiblich). Wenn $u_i(a,t)$ den Anteil der Suszeptiblen und $v_i(a,t)$ den Anteil der Infektiösen bezeichnet, dann kann die altersspezifische Dynamik einer Virusinfektion, insbesondere Röteln, durch folgende Gleichungen beschrieben werden :

$$\frac{\partial u_i}{\partial a} + \frac{\partial u_i}{\partial t} = -(\lambda + \sigma_1(a)) u_i, \quad ,$$

$$\frac{\partial v_i}{\partial a} + \frac{\partial v_i}{\partial t} = \lambda u_i - \tau v_i, \quad ,$$

wobei $\lambda(t) = \beta \sum_{i=1}^2 \int_0^{\infty} v_i(a,t) dG_i(a)$. Hier ist die Kontaktrate und die Rate mit der ein Infektiöser natürlich immun wird. Alters- und Geschlechtsspezifische Impfstrategien können mit $\sigma_1(a)$ bestimmt werden. $G_i(a)$ ist die als konstant angenommene Altersverteilung der Individuen mit Geschlecht i . Das Ziel besteht in der optimalen Bestimmung von $\{\sigma_1(a)\}$ für gegebenes β um die Inzidenz konnataler Röteln $C(t) = \beta \int_0^{\infty} v_2(a,t) b(a) dG_2(a)$ zu reduzieren, wobei $b(a)$ die Geburtenrate in Abhängigkeit vom Alter der Mutter darstellt. Die epidemiologische Problematik besteht darin, daß für aktuelle Werte von β eine niedrige Impfrate zu einer Erhöhung von C führen kann.

DRYGAS, H. : Varianzkomponentenmodelle

Betrachtet werden lineare Modelle der Art

$$Y = X\beta + \xi, \quad E\xi = 0, \quad \text{Cov } \xi = \sum_{i=1}^m \lambda_i V_i.$$

$\beta, \lambda_1, \dots, \lambda_m$ sind unbekannte Parameter. Es wird eine Übersicht über den Stand des Schätzproblems für diese Parameter gegeben. Es wird darauf hingewiesen, daß nur unter speziellen Voraussetzungen (balancierte Daten) es gleichmäßig beste Schätzungen für diese Parameter gibt. Ansonsten gibt es zwei Methoden zur Schätzung der Varianzkomponenten: das Henderson - Verfahren und die MINQUE - Methode. Letztere Methode wird ausführlich dargestellt, wobei die Schätzformeln mit und ohne Invarianz angegeben werden.

EDLER, L. : Sequentielle multiple Vergleiche bei zensierten Überlebenszeiten

Bei klinischen Studien mit mehreren Therapiearmen wie bei Tierversuchen mit einer Kontroll- und mehreren Behandlungsgruppen hat man es in der Regel mit einem multiplen Inferenzproblem zu tun, da man wissen möchte, zwischen welchen Populationen Unterschiede vorhanden sind. Multiple Vergleiche zwischen k unabhängigen Stichproben von zensierten Überlebenszeiten wurden von Koziol & Reid (1977) sowohl für den Breslow - Test als auch für den Logrank - Test entwickelt. Durch die Anwendung eines sequentiell ab-

lehnenden Verfahrens von Holm (1977, 1979) läßt sich die Macht dieser multiplen Verfahren erhöhen. Die Wahrscheinlichkeit für Fehlentscheidungen wird dabei durch ein multiples Signifikanzniveau für freie Kombination von Nullhypothesen kontrolliert. Es zeigt sich, daß ein sequentiell ablehnendes Bonferroni Verfahren bereits einen beträchtlichen Gewinn an Macht erbringen kann.

GASSER, Th. : Forminvariante Modelle in Wachstum und Entwicklung.

Für longitudinal erhobene/gemessene Wachstumsdaten wird das klassische Regressionsmodell vorausgesetzt :

$$X_i(t) = f_i(t) + \varepsilon_i(t) \quad \begin{array}{l} i = 1, \dots, N \text{ (Kinder)} \\ t = t_1, \dots, t_k \text{ (Meßzeitpunkte)} \end{array}$$

Auf den Glättungsansatz zur nichtparametrischen Schätzung von $f_i(t)$ wurde früher verwiesen. Die bisherigen Ansätze zur parametrischen Behandlung liefen entlang klassischen Linien mit dem Postulat eines Modells :

$$f_i(t) = F(t; \alpha_i) \text{ (logistisch, Gompertz etc.) ,}$$

wobei dann jede Einzelkurve für sich behandelt wird. Hier werden forminvariante Modelle postuliert

$$f_i(t) = a_i s \left(\frac{t - b_i}{c_i} \right) \text{ wobei zugleich das beste } s \text{ und die Parameter}$$

(bezüglich s) in einem iterativen Verfahren zu bestimmen sind. Dabei wird das Vorhandensein einer Stichprobe von Kurven ausgenutzt. Die Bestimmung optimaler Modelle erlaubt die Klärung qualitativer Fragen des Wachstums, wie auch eine approximativ biasfreie parametrische Beschreibung des Wachstums zwischen 1 und 20 Jahren. Im Gegensatz zu einem (deskriptiven) Glättungsansatz können auch typische Modellfragen angegangen werden, wie z.B. die Frage der Additivität bzw. Interaktion präpubertären und pubertären Wachstums.

GAUS, W. : Beschränkte Randomisation bei klinischen Studien.

Bei klinisch therapeutischen Studien wird durch Schichtung erreicht, daß sich die zu vergleichenden Gruppen möglichst wenig unterscheiden; durch Zufallszuteilung wird erreicht, daß sie sich höchstens zufällig unterscheiden. Das "höchstens zufällig" wird auch schon erreicht, wenn die Zuteilung der Patienten zu den Behandlungsgruppen unabhängig von den Patienten erfolgt. Dabei darf die Zuteilung nicht vom Experimentator vorgenommen werden und er darf auch das Ergebnis der Zuteilung nicht voraussehen können, damit er die Auf-

nahme eines Patienten in die Studie nicht von der Zuteilung abhängig machen kann.

Bei Studien mit kleiner Fallzahl (15 ... 30 Patienten je Therapiegruppe) kann jedoch nicht in ausreichendem Maße geschichtet werden. Die Inhomogenitäten, die aus einer zu kleinen Anzahl von Schichten und aus zu wenigen Fällen je Schicht resultieren, beeinträchtigen gerade bei kleinen Fallzahlen die Vergleichbarkeit besonders stark.

Anstelle einer rein zufälligen Zuteilung wird ein Zuteilungsschema zur Diskussion gestellt, das bei gegebener Fallzahl mehr Schichten zuläßt und auch besser balancierte Gruppen ergibt. Die Nachteile durch die Beschränkung des Zufallsmechanismus erscheinen als unbedeutend.

HEILER, S. : Entwicklung der Bevölkerung in der Bundesrepublik Deutschland als multivariater Verzweigungsprozeß.

Das Modell des multiplen zeitdiskreten Verzweigungsprozesses wird verwendet als Vorhersagemodell für die deutsche Bevölkerung (mit den nach Geschlecht gegliederten Altersklassen als Typen). Dazu war zunächst das bekannte eingeschlechtliche Modell auf zwei Geschlechter zu erweitern. Der Ansatz ermöglicht die Angabe von Rekursionsbeziehungen für Erwartungswerte und Kovarianten. Damit ist die Ermittlung simultaner Schwankungsintervalle möglich, deren Abschätzung nach SIDÁK zu Prognoseintervallen führt. Beispiele mit Modellrechnungen für die deutsche Bevölkerung für einige Vorhersagezeitpunkte werden präsentiert. Dazu werden die Modellparameter mit Bevölkerungsdaten aus der amtlichen Statistik geschätzt.

IHM, P. : Ein Seriationsmodell für Besetzungsmatrizen.

Bei Seriationsproblemen (Ordnen von Einheiten nach einem Gradienten tritt häufig eine Besetzungsmatrix von folgendem Typ auf (Beispiel) :

$$H = \begin{pmatrix} 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 \end{pmatrix}$$

Die Wahrscheinlichkeit von $h_{ik} = 1$ sei

$$P(h_{ik} = 1) = 1 - \exp(-\lambda_{ik})$$

mit

$$\lambda_{ik} = A_k \exp\left(-\frac{(t_i - \mu_k)^2}{2\sigma^2}\right)$$

Das Problem besteht in der Schätzung der Parameter; σ^2 sowie A_k und μ_k sind unbekannt, im allgemeinen aber auch die t_i . Im letzteren Fall müssen Zusatzbedingungen angegeben werden, weil sonst keine eindeutigen Lösungen existieren. Anfangswerte für die Iteration der Berechnungsgleichungen liefert die multiplikative Kernschätzung.

IMMICH, H. : Mit welchen Methoden stellt man heute Umweltschäden durch PAH fest?

Polycyclische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAH) reichern sich bei Hochöfen, Stahlstraßen und bei der Vulkanisation der Gummireifen an. PAH-Konzentrationen kann man bis jetzt nicht unmittelbar messen. Daher ist die Epidemiologie auf Maßzahlen wie die Standardisierte Mortalitätsrate (SMR) angewiesen. Die statistischen Eigenschaften der SMR werden untersucht. Wie sich zeigt, ist die SMR nicht robust gegen Verschiebungen in der Besetzung der einzelnen Altersklassen. Die SMR ist daher nur dann sinnvoll zu interpretieren, wenn die Altersverteilung der Exponierten explizit angegeben wird.

KEIDING, N. : Applications of statistical analysis of counting processes and survival data.

Recent generalizations of nonparametric techniques for studying survival data involve the modern theory of counting processes. I plan to present an elementary account of this development and to give several practical examples.

KLINGER, H. : Regressionsansätze mit Spline-Funktionen.

Es wurde die Theorie der linearen Modelle für den Fall dargestellt, daß die Erwartungswerte der unabhängigen Zufallsvariablen Y_i ($i = 1, \dots, n$) als Werte $s(k_i)$ einer im Intervall (a, b) mit Hilfe einer Knotenmenge $\Delta = \{a = \xi_0 < \xi_1 < \dots < \xi_{m+1} = b\}$ definierten kubischen Spline-Funktion $s(k) \in S_\Delta$ angesetzt werden. Die Möglichkeiten für Tests und Konfidenzbereiche wurden diskutiert und die Frage einer für die Formulierung von Hypothesen und auch für die numerische Behandlung zweckmäßigen Basis erörtert. Als Basis wurden mit Hilfe äußerer Hilfsknoten definierte B - Splines empfohlen.

An einem Beispiel wurde gezeigt, welche Bedeutung der Wahl der primären Knoten zukommt. Ferner wurden die Spline-Ansätze mit Polynomansätzen entsprechender Freiheitsgrade verglichen. Auf die Möglichkeiten mit veränderten Anschlussbedingungen und/oder mit variablen Graden der Teilpolynome zu arbeiten, wurde hingewiesen.

KNOLLE, H. : Ein Schwellensatz für diffundierende Epidemien mit veränderlicher Infektionsrate.

Ausgehend von dem deterministischen Modell der allgemeinen Epidemie

$$\frac{dS}{dt} = -\beta S I \quad \frac{dI}{dt} = \beta S I - \gamma I \quad \frac{dR}{dt} = \gamma I$$

(S = Suszeptible, I = Infektiöse, R = Isolierte)

bei dem S, I und R ortsunabhängig sind, wird nach dem Vorbild von Kendall (1965) für den Fall, daß S, I, R und die Infektionsrate β vom Ort abhängen, eine parabolische Differentialgleichung hergeleitet. In einem endlichen Gebiet, an dessen Rand β gegen null geht, kann bei gegebenen Anfangswerten die Dichte der Infektiösen nach oben abgeschätzt werden.

KÖHLER, W. : Untersuchungen zur Wechselwirkung von Selektion und Migration.

Wir gehen von der Frage nach der Entstehung und Erhaltung genetischer Polymorphismen aus und untersuchen den Einfluß von Selektion und Migration. Dieser Ansatz ist geeignet, Genfrequenzunterschiede entlang geographischer Gradienten zu erklären und Gleichgewichtszustände zu analysieren.

Wir erhalten als Modellgleichung eine partielle parabolische DGL. Für einen Spezialfall lassen sich Existenz, Eindeutigkeit und Stabilität nachweisen, aber für andere biologisch interessante Fälle erhält man nur eine Existenzaussage. Deshalb haben wir eine am Modell orientierte Diskretisierung vorgenommen. Die numerischen Ergebnisse mit diesem diskreten Modell lassen Stabilität und Eindeutigkeit der Gleichgewichte vermuten. Ein Vergleich der Gleichgewichte des diskreten mit denen des kontinuierlichen Modells zeigen gute Übereinstimmung.

KRAUTH, J. : Beurteilerübereinstimmungsmaße bei qualitativen Daten.

Im Anschluß an Hubert (Psychological Bulletin, 1977) werden Nachteile der herkömmlichen Kappa-Maße für Beurteilerübereinstimmung diskutiert. Insbesondere wird bemängelt, daß hohe Kappa-Werte, die eine Übereinstimmung

anzeigen sollen, auftreten können, obwohl die eindimensionalen Randverteilungen nicht homogen sind. Die Ursache ist darin zu sehen, daß das Kappa-Maß nur Abweichungen von der Hypothese der Beurteilerunabhängigkeit mißt. Es wird ein neuer Index definiert, den man dadurch erhält, daß man im Zähler des ursprünglichen Maßes einen Term abzieht, der die marginale Inhomogenität mißt. Auch dieser neue Koeffizient liegt zwischen -1 und $+1$ und stimmt bei marginaler Homogenität mit dem alten Koeffizienten überein. Für die Schätzung des neuen Koeffizienten wird die asymptotische Varianz berechnet, wodurch es möglich ist, asymptotische Tests durchzuführen und asymptotische Konfidenzintervalle zu bestimmen. Analoge Ergebnisse erhält man für ein bedingtes Kappamaß.

KÜCHLER, M. : Verhältnis von OLS-Regression mit kategorialen Merkmalen zum GSK-Ansatz.

Obwohl nun verschiedene statistisch adäquate Analyseverfahren für nichtmetrische Merkmale vorliegen, ist in der Praxis die gewöhnliche Regressionsrechnung (OLS) noch immer beliebt, insbesondere wegen der - vermeintlich - geringeren Anforderungen an die Fallzahl. Der Vergleich zum linearen Modell innerhalb des Ansatzes von GRIZZLE, STARMER und KOCH (GSK) bei dichotomer abhängiger Variabler zeigt :

1. Identische unstandardisierte Koeffizienten bei Berücksichtigung aller Interaktionswirkungen (saturiertes Modell)
2. Substanzwissenschaftlich u.U. erhebliche Differenzen bei unsaturierten Modellen
3. Defizienzen von OLS hinsichtlich der Schätzung des Standardfehlers auch bei saturierten Modellen
4. Übereinstimmung des multiplen R bei OLS und Cramers V für die Ausgangskreuztabelle bei GSK, in Verallgemeinerung des bekannten Resultat für 2×2 Tafeln.

LUDWIG, O. : Wahrscheinlichkeitsaussagen nach Doppelblutentnahmen bei Nachtrunkbehauptungen.

Seit man zur Feststellung von Trunkenheit am Steuer im Regelfall nur noch eine Blutentnahme anordnet, haben die sogenannten Nachtrunkbehauptungen stark zugenommen. Es ist daher ein aktuelles Problem der Rechtsmedizin, zu entscheiden, ob bzw. in welchen Fällen man durch Entnahme einer zweiten Blutprobe in geeignetem zeitlichen Abstand zur ersten Blutentnahme solche

Behauptungen "widerlegen" kann. Die Fragen an den Statistiker lauten dabei:

1. Welches ist der geeignete zeitliche Abstand?
2. Wie groß ist die Wahrscheinlichkeit dafür, einen Abfall der Blutalkoholwerte zu beobachten, obwohl die Resorptionsphase vorliegt, und wie hängt diese Wahrscheinlichkeit von der beobachteten Blutalkoholdifferenz und dem aufgrund der behaupteten Nachtrunkmenge zu erwartenden Blutalkoholwerten ab?

Es wird versucht, Antwort auf diese Fragen zu finden.

MAU, J. : Partielle Risikeneimination in altersabhängigen Geburts- und Todesprozesse

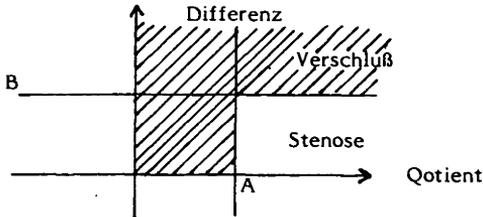
Es wird die Wahrscheinlichkeitserzeugende Funktion (WEF) $F(\cdot, \tau)$ der Anzahl $\zeta(\tau)$ lebender Individuen in einem altersabhängigen Geburts- und Todesprozeß $\{\zeta(\tau); \tau \geq 0\}$ betrachtet, der zur Zeit $\tau = 0$ mit genau einem Individuum vom Alter $t = 0$ startet; das individuelle Geschehen wird beschrieben durch einen MARKOFF'schen Sprungprozeß $L = \{L(t); t \geq 0\}$ mit genau einem transienten und einer endlichen Menge A von absorbierenden Zuständen sowie einem von L stochastisch unabhängigen zeitlich nichthomogenen POISSON-Prozeß mit Parameterfunktion Δ . Mit $1 := \inf \{t / L(t) \in A\}$ und $G(t) := P(1 \leq t)$, $\forall t \geq 0$, ist $F(\cdot, \tau)$ Lösung einer durch Δ und G parametrisierten Operatorgleichung: $F = \mathcal{F}(F; \Delta, G)$ auf endlichen τ -Intervallen. Postuliert man die Existenz von Intensitätsfunktionen μ_r ($r \in A$) mit $1 - G(t) = \prod_{r \in A} (1 - G_r(t))$, $\forall t \geq 0$, für $G_r(t) = 1 - \exp(-\int_0^t \mu_r(x) dx)$, $\forall t \geq 0$, so ergibt sich zu $1 - G_{r_1}(t) := \prod_{r \in A, r \neq r_1} (1 - G_r(t))$, $\forall t \geq 0$, ebenfalls ein altersabhängiger Geburts- und Todesprozeß $\{\zeta_{r_1}(\tau); \tau \geq 0\}$ mit WEF $F_{r_1}(\cdot, \tau)$ für $\zeta_{r_1}(\tau)$ und $F_{r_1} = \mathcal{F}(F_{r_1}; \Delta, G_{r_1})$. Der Unterschied zwischen $F(\cdot, \tau)$ und $F_{r_1}(\cdot, \tau)$ wird auf endlichen τ -Intervallen gleichmäßig abgeschätzt mit Hilfe von Störungssätzen zum BANACH'schen Fixpunktsatz.

NEISS, A. : Kann man die Angiographie durch einfachere Methoden ersetzen?

Zur eindeutigen Abklärung der Lokalisation und Art der Erkrankung (Stenose oder Verschuß) bei Gefäßleiden an den Bein- und Beckenarterien wird die Angiographie verwendet. Da diese Methode mit Risiken für den Patienten verbunden ist, stellte sich die Frage, ob man die Angiographie durch den Patienten weniger belastende Untersuchungen ersetzen kann. In der Literatur werden die Differenz aus Oberarm- und Knöchelarteriendruck sowie der Quotient aus diesen beiden



Größen diskutiert. In einem Material von 204 Fällen (53 Stenosen, 151 Verschlüssen) wurde eine Bayes-Regel zur Klassifizierung von Gefäßpatienten entwickelt. Dabei wurde nicht der übliche Diskriminanzansatz, bei dem der Merkmalsraum durch eine Gerade in 2 Bereiche aufgeteilt wird, gewählt sondern ein Ansatz, bei dem die Aufteilung folgendermaßen vorgenommen wurde:



Eine solche Aufteilung ist für die praktische Anwendung durch den Arzt bequemer. Das mathematische Problem bestand in der Lösung einer nichtlinearen Optimierungsaufgabe zur Berechnung der Trennpunkte A und B.

NOWAK, H. : Über die Behandlung von Placebo-Respondern in klinischen Studien

In einigen klinischen Studien wird aus Gründen der Homogenisierung der Stichproben eine Placebo-Phase vorgeschaltet und erst nachfolgend die jeweilige Behandlung durchgeführt. Bei vielen Krankheitsbildern führt bereits die ärztliche Zuwendung während der Placebo-Phase zu einem Erfolg. Wie diese "Placebo-Responder" zu behandeln sind, hängt weitgehend von der Fragestellung ab : Bei Verträglichkeitsstudien wird man sie in der Studie belassen, um ihre Fallzahl möglichst groß zu halten ; bei Wirksamkeitsstudien wird man sie u.U. eliminieren, um eventuelle Unterschiede deutlicher zu machen.

Untersucht wird zunächst der Fall eines dichotomen Merkmals bei zwei Behandlungen A und B. Die Differenz zweier relativer Häufigkeiten ist (bei den vorliegenden Parametern) in guter Näherung normalverteilt

$$\hat{p}_1 - \hat{p}_2 \sim N\left(p_1 - p_2, \frac{p_1 q_1}{n_1} + \frac{p_2 q_2}{n_2}\right).$$

Bei gegebenen Fehlerwahrscheinlichkeiten 1. und 2. Art und der Bedingung $n_1 = n_2$ kann man die erforderlichen Stichprobenumfänge leicht berechnen. Die hergeleitete Formel liefert (in der Regel) niedrigere Werte als in den Tafeln von FLEISS. Darüber hinaus wird gezeigt, daß im Fall ohne Elimination die Placebo-Responder ($p_1 = p_A + p_P$, $p_2 = p_B + p_P$) größere Anzahlen als im Fall mit Elimination ($p_1 = p_A / (1 - p_P)$, $p_2 = p_B / (1 - p_P)$) erforderlich sind.

Die Behandlung im Fall eines stetigen Merkmals bereitet jedoch Schwierigkeiten, da kaum realistische Annahmen über das Verhalten von Placebo-Respondern unter der Verum-Behandlung zu treffen sind.

REPGES, R. : Zählprozesse

Die Martingaltheorie der Zählprozesse erlaubt eine einheitliche Darstellung von Verfahren zur Auswertung von Überlebenszeitdaten, insbesondere auch wenn einfach oder progressiv zensierte Beobachtungen vorliegen. Dies wird dargestellt am Beispiel der Rangprozesse als spezieller gewichteter Zählprozesse. Es ergeben sich so zwanglos die zensierten Rangstatistiken von Chatterjee, Majumdar und Sen, die ein sequentielles Testen einfacher Nullhypothesen erlauben.

RICHTER, O. : Die Pharmakokinetik der Arzneimittelübertragung auf den Säugling durch die Muttermilch.

Für viele Arzneimittel ist eine Übertragung auf den Säugling durch die Muttermilch nachgewiesen. Bei Theophyllin z.B. beträgt das mittlere Konzentrationsverhältnis Plasma/Muttermilch 0.75. Es stellt sich somit das Problem, welche Blutspiegelkurven durch eine Therapierung der Mutter im Säugling hervorgerufen werden. Da viele Substanzen im Neugeborenen wegen noch nicht ausgeiferter Leber und Nierenfunktionen verlängerte Halbwertszeiten aufweisen, ist die Gefahr gegeben, daß bei einer Dauertherapierung der Mutter im Kind erhebliche Plasmaspiegel erreicht werden können, obwohl die bei einer einmaligen Nahrungsaufnahme übertragene Dosis gering ist.

Für eine Dauertherapierung der Mutter mit konstanten Applikationsintervallen und für eine regelmäßige Nahrungsaufnahme des Säuglings (z.B. alle 4 h) lassen sich maximale und minimale Konzentrationsgrenzen im Säugling angeben, zwischen denen sich der tatsächliche Konzentrationsverlauf bewegt. Diese Grenzen hängen von der Halbwertszeit, vom Verteilungsvolumen des Säuglings und von den pharmakokinetischen Parametern der Mutter ab. Diese Parameter lassen sich aus Standardexperimenten leicht schätzen, so daß durch Ermittlung dieser Größen Aussagen über das Ausmaß der Akkumulation im Säugling getroffen werden können.

Die Ergebnisse einer Modellrechnung mit Parametern, die aus experimentellen Verlaufskurven von Theophyllin geschätzt wurden, zeigen beispielhaft das Ausmaß der Akkumulation im Säugling bei einer Dauertherapie der Mutter mit

Theophyllin.

RITTGEN, W. : Stochastische Modelle der Leukämie

II. Kontrollierte Verzweigungsmodelle der normalen und malignen
Hämatopoese

Die Entwicklung verschiedener Blutzellen, ausgehend vom pluripotenten Stammzellenpool über die Progenitor-Zellen, Vermehrungs- und Teilungsstufe bis zu den funktionellen Zellen läßt sich als eine Kette von Verzweigungsprozessen modellieren, bei denen die Aufenthaltszeiten in bestimmten Zuständen von der Größe der nachfolgenden Population abhängt.

Die Stammzellen werden als singulärer Verzweigungsprozess dargestellt in der Weise, daß bei einer Teilung je eine Stammzelle und eine Progenitor-Zelle produziert werden. Deren Lebenszyklus wird durch einen subkritischen Verzweigungsprozess beschrieben; bei einer Teilung entstehen höchstens eine Progenitor-Zelle und eine oder zwei Zellen der ersten Vermehrungsstufe (Blasten). Diese sind dann nur noch beschränkt teilungsfähig.

Analytische und Simulationsuntersuchungen dieses Modells zeigen, daß eine maligne Entartung nur durch eine strukturelle Änderung im Reproduktionsverhalten einer Zelle erreicht werden kann, d.h. solch eine Zelle muß im Mittel mehr als eine Zelle ihrer eigenen Art produzieren können.

RÜMKE, Chr. L. : Die Differenz zwischen den Korrelationskoeffizienten von Pearson und von Spearman.

In vielen statistischen Programm-Paketen werden Pearsons Produkt-Moment Korrelationskoeffizient r und Spearmans Rangkorrelationskoeffizient r_s nebeneinander aus denselben n Beobachtungspaaren bestimmt. In Simulationsversuchen wurde orientierend untersucht mit welchen Differenzen $r - r_s$ man (bei $\rho = 0$) zu rechnen hat, wenn die Beobachtungspaare aus einer zweidimensionalen Normal-Verteilung (ZNV) bzw. einer zweidimensionalen Lognormal-Verteilung (ZLV) oder einer zweidimensionalen Uniformen-Verteilung (ZUV) stammen. Bei ZLV waren die Differenzen grösser als bei ZNV, und bei ZUV kleiner als bei ZNV. Die Differenzen $r - r_s$ hatten jedoch eine zu kleine "Trennschärfe" um ZNV von ZLV, bzw. ZUV unterscheiden zu können. Aus den Versuchen geht hervor, daß die Möglichkeit, sich mit r_s rasch über den Wert von r vorzuorientieren, ziemlich beschränkt ist. Es hat wenig Zweck in Publikationen r und r_s nebeneinander zu erwähnen.

SACHS, L. : Vergleich einiger Strukturmerkmale von Originalmitteilungen der Klinischen Wochenschrift.

Originalmitteilungen der "Klinischen Wochenschrift" werden anhand von 60 Strukturmerkmalen auf meist formale Eigenarten hin untersucht. Insbesondere interessieren Fragen nach möglichen, von den Herausgebern unbeeinflussten, Regelmäßigkeiten in zwei 18 Monate umfassenden Zeitabschnitten: Juli 1960 bis Dezember 1961 sowie Januar 1977 bis Juni 1978, die durch 180 Monate getrennt sind. An 9 ausgewählten Merkmalen lassen sich einige Regelmäßigkeiten erkennen und anhand von Durchschnittsaussagen charakterisieren.

SCHACH, S. : Stichprobentheoretische Überlegungen zu einer Erhebung über den Gesundheitszustand der Bevölkerung.

Unterschiedliche Ansätze zur Gewinnung einer repräsentativen Stichprobe der Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland und West-Berlins werden behandelt. Dabei zeigt sich, daß aus Kostengründen und wegen der Schwierigkeiten der Erstellung einer Auswahlgrundlage nur Verfahren angewendet werden können, welche eine mehrstufige Auswertung mit beträchtlicher Klumpung vorsehen. Bei der Auswertung der Resultate solcher Stichproben wird meist mit dem Verfahren der Nachschichtung nach Alters- und Geschlechtsgruppen gearbeitet. Verschiedene Verfahren der Varianzschätzung für die entsprechenden Schätzer werden behandelt.

SCHNEIDER, B. : Zusammenhangsanalysen stetiger Zufallsgrößen.

Es werden verschiedene Modelle zur Definition und Analyse des Zusammenhangs bivariater oder multivariater, stetiger Zufallsgrößen diskutiert: Regressionsmodell, Strukturrelationen, funktionale Relationen, Pfadkoeffizienten, Hauptkomponentenanalyse, Faktoranalyse. Die Anwendung zum Methodenvergleich (z.B. in der klinischen Chemie) wird demonstriert.

SIEGERSTETTER, J. : Praktische Probleme bei der Planung klinischer Versuche.

In den letzten Jahren wurde immer offensichtlicher, daß hochkomplizierte Versuchspläne von medizinischer Seite nur schwer akzeptiert werden, oder daß spätestens bei ihrer praktischen Durchführung Schwierigkeiten auftreten. Einige der jüngeren Veröffentlichungen von Statistikern haben sich daher ein-

gehend mit den praktischen Problemen beschäftigt, mit denen sich Anwender auf dem Gebiet der klinischen Versuche konfrontiert sehen.

In diesem Zusammenhang soll im wesentlichen die Frage diskutiert werden, ob eine Randomisierung nach Gruppenbildung bezüglich prognostischer Faktoren ("Stratified randomisation") sinnvoll ist. Es wird dabei eine sogenannte Minimierungsprozedur vorgestellt (siehe z.B. Pocock, Biometrics 1979).

SONNEMANN, E. : Kombination abhängiger und unabhängiger Tests an einem Beispiel aus der Ethnologie.

Im Rahmen eines Bundesforschungsauftrages wurden in einem Großversuch qualitative und quantitative Untersuchungen zum Verhalten von Legehennen in unterschiedlichen Haltungssystemen (Auslauf-, Boden- und Käfighaltung) durchgeführt. Die bei der statistischen Auswertung dieses Großversuchs auftretenden methodischen Probleme werden kurz dargestellt (vgl. auch Vortrag von H. THÖNI). Insbesondere erzwingt die Versuchsanlage (unabhängige Wiederholung des Versuchs in zwei Versuchsjahren - mehr beobachtete Merkmale als Versuchseinheiten) eine Kombination abhängiger und unabhängiger statistischer Tests, um diejenigen Merkmale zu erkennen, bei denen Unterschiede zwischen den Haltungssystemen deutlich werden.

TAUTU, P. : Stochastische Modelle der Leukämie.

I. Betrachtungen zum Stammzellgenerator.

Zwei stochastische Modelle wurden kurz vorgestellt:

a) Ein Damm-Modell, dessen Input Markoffsche Ketten sind, die die Variationen im Inhalt des Stammzellenpools beschreiben;

b) Ein besonderer Typ eines multivariaten Punktprozesses, der die Entstehung verschiedener hämatopoetischer Klone (oder "Cluster") durch Immigration von Stammzellen (oder auch anderen Zellarten) und die Reproduktion solcher Klone in Abhängigkeit von anderen bereits bestehenden Klonen beschreibt. Der Intensitätsvektor dieses multivariaten Punktprozesses hat die Form

$$\underline{\lambda}(t) = \underline{\nu} + \int_{-\infty}^t \underline{r}(t-s) d\underline{N}(s).$$

Dabei ist $\underline{\nu}$ der Vektor der Immigrationsintensitäten (entsprechend einem mehrdimensionalen Poissonprozess), $\underline{r}(t-s)$ die Intensitätsmatrix für die Teilung von Zellen vom Alter $t-s$ und $\underline{N}(\cdot)$ der dem Punktprozess entsprechende Zählprozess.

THÖNI, H. : Statistische Probleme bei ethologischen Untersuchungen.

Die moderne Tierschutzgesetzgebung hat zu Untersuchungen über das "Wohlbefinden" von Nutztieren in Massenhaltung (Intensivhaltung) angeregt. Die Fragestellung richtet sich auf mögliche Unterschiede im Verhalten der Tiere unter den verschiedenen Haltungsformen. Die Frage nach der Versuchseinheit muß sorgfältig geprüft werden : ist es das Einzeltier, eine Tiergruppe, die ganze Herde? Die Antwort hängt von der Randomisation ab : Versuchseinheit ist diejenige Einheit, welcher ein "Verfahren" unabhängig von den anderen zugeteilt wird. Das Verhalten wird durch die Ethologen an einer grossen Zahl von Verhaltensmerkmalen beobachtet. Das Auftreten dieser Merkmale wird gezählt oder deren Dauer gemessen. Die Verteilungen der Beobachtungen sind häufig schief und oft bimodal. Streuungsstabilisierende Transformationen sind schwer zu finden, varianzanalytische Auswertung nicht angebracht. Die Zahl der Merkmale übersteigt oft die Zahl der Versuchseinheiten. Passende Analysemethoden müssen entwickelt werden. Die Beobachtungen werden durch ethologisch geschulte Beobachter vorgenommen. Subjektive Beurteilungen sind nicht auszuschließen. Die lange Dauer der Untersuchungen haben Personalausfälle und -wechsel zur Folge. Ein Vermengen von Beobachter- und Verfahrensunterschieden ist möglich.

VICTOR, N. : Kontingenztafeln mit einer strukturellen Null.

Sei C eine $r_1 \times r_2 \times \dots \times r_s$ - Kontingenztafel, $U \subset C$ eine konnexe, unvollständige Kontingenztafel; sei I_C die C und I_U die U charakterisierende Indexmenge. Ausgehend von der folgenden, zur üblichen Definition der Quasiunabhängigkeit äquivalenten Definition, lassen sich die Lösungen der ML-Gleichungen für die Zellwahrscheinlichkeiten von U , unter der Hypothese der Quasiunabhängigkeit (H_Q) leicht angeben.

Definition:

$U \subset C$ ist durch quasiunabhängig, wenn es reelle Zahlen $\{x_{i_1 \dots i_s} > 0\}$

für alle $(i_1 \dots i_s) \in I_C \setminus I_U$ so gibt, daß die durch diese Zahlen ergänzte Tafel

$C' = U \cup \{x_{i_1 \dots i_s}\}_{I_C \setminus I_U}$ unabhängig ist.

Löst man für eine Tafel U mit nur einer strukturellen Null (o.B.d.A. (r_1, r_2, \dots, r_s))

$$(*) \quad X_{r_1 \dots r_s} = \left(\prod_{i=1}^s (t_{i,U} + X_{r_1 \dots r_s}) \right) / (n_U + X_{r_1 \dots r_s})^{s-1},$$

wobei $t_{i,U}$ die Randsummen $n_{\bullet \dots \bullet r_i \bullet \dots \bullet}$ in U und n_U die Gesamtsumme in U sind, nach $X_{r_1 \dots r_s}$ und ergänzt die unvollständige Tafel U durch die Lösung $X_{r_1 \dots r_s}^*$ zu $C' = U \vee \{ X_{r_1 \dots r_s}^* \}$, so erhält man die ML-Schätzungen für die Zellwahrscheinlichkeiten von U unter H_Q durch Berechnung der üblichen ML-Schätzungen unter der Hypothese der Unabhängigkeit in der vollständigen Tafel C' . Für $s \geq 6$ ist die explizite Lösung von (*) nicht möglich, weshalb einer einfacher Algorithmus zur iterativen Lösung von (*) angegeben wird, der des geringen Rechenaufwandes wegen evtl. auch für $s = 4, 5$ der Bestimmung der expliziten Lösung vorzuziehen ist. Das Vorgehen läßt sich unter gewissen Voraussetzungen auch auf Tafeln mit mehreren strukturellen Nullen (z.B. Tafeln mit fehlender Diagonale) und auf ML-Schätzungen unter anderen Hypothesen verallgemeinern.

WAHRENDORF, J. : Kontingenztafeln mit geordneten Faktoren.

Es wird die Anwendung einer einparametrischen Klasse bivariater Verteilungen auf das Schätzen von Assoziationsparametern in Kontingenztafeln mit geordneten Faktoren, welche Realisationen bivariater Verteilungen sind, angegeben. Die Kovarianzstruktur mehrerer Schätzer wird hergeleitet, um asymptotische Inferenz etwa über die Gleichheit der Schätzer durchzuführen. Auch können damit einfache Unabhängigkeitshypothesen überprüft werden. Verschiedene Beispiele illustrieren das vorgeschlagene Verfahren.

WERMUTH, N. : Eine Definition für die statistische Suche nach Symptomgruppen.

Mit Hilfe von bedingten Wahrscheinlichkeiten wird eine Definition für eine Symptomgruppe gegeben, die typisch für eine vermutete Ursache ist, ein zugehöriges Suchverfahren wird beschrieben und es wird gezeigt, welche Symptome bei Neugeborenen sich als typisch für eine Mumpsinfektion bei der Schwangeren im ersten Schwangerschaftsdrittel erweisen. Es werden Bedingungen angegeben, unter denen eine Gruppe als typisch für bestimmte Ursachen bezeichnet werden.

WICHMANN, H.E. : Das allgemeine Stammzellproblem und seine mathematische Behandlung.

Stammzellen (Y_1) sind dadurch definiert, daß sie in der Lage sind, sich selbst zu reproduzieren und gleichzeitig differenzierte Zellsysteme zu versorgen.

Für den nichtlinearen Ansatz *

$$(1) \quad \dot{Y}_1 = f a Y_1, \quad \dot{Y}_2 = -f a Y_1 - (Y_2 - a Y_1),$$

$f = f(Y_1, Y_2) = \alpha Y_2 - \beta Y_1 + \sigma$, $a = a(Y_1, Y_2)$ monoton nicht wachsend werden die Stabilitätseigenschaften diskutiert. Im vereinfachten Fall $a = \text{const}$, $= 0$ ergeben sich stabile Gleichgewichtszustände für $Y_1 = Y_2 \in (-0.5, \infty)$, wie sich aus der Ljapunowfunktion $V = A (Y_2 - Y_1)^2$ ableiten läßt, und die Lösungen von (1) erfüllen $Y_2 = -Y_1 - \ln |Y_1| + C$. Beim Übergang zu $\sigma \neq 0$ wird entweder der Punkt $(0,0)$ asymptotisch stabil und $(1,1)$ instabil oder umgekehrt. Für monoton fallendes a und $\sigma < 0$ schließlich erweist sich $(0,0)$ als asymptotisch stabil, während der Gleichgewichtszustand $(1,1)$ in Abhängigkeit von a asymptotisch stabil oder instabil sein kann.

Alle biologisch realisierten Phänomene wie veränderte Gleichgewichtszustände, ungedämpfte, gedämpfte oder aufschaukelnde Oszillationen sowie "regulatorisches Aussterben" lassen sich mit den stabilen oder instabilen Lösungen bzw. mit den Grenzzyklen von Modell (1) identifizieren.

* Herleitung des Ansatzes in Löffler, M., Wichmann, H.E.: A mathematical model of stem cell proliferation which allows to understand most of the experimental results. Cell and Tissue Kinetics (1980) in press.

WOHLZOGEN, F.X. : Kariesbefall: Hypothesen, Modelle, Daten.

Die Hypothese einer kariesprotektiven Wirkung von Fluoriden sollte aufgrund von Modellen für den zeitlichen Verlauf des Kariesbefalls der permanenten Zähne geprüft werden. Als Daten standen Querschnitterhebungen über den Gebißstatus von annähernd 54.000 Kindern und Jugendlichen aus zwei Städten der DDR, mit und ohne Trinkwasserfluoridierung, zur Verfügung.

Allgemeines Modell :
$$\frac{dF(t)}{dt} = (1 - F(t)) \mu$$

$(F(t))$: Anteil der kariösen Zähne zum Zeitpunkt t ; μ : "Kariesanfälligkeit").

Verkleinerung von μ bedeutet Abnahme der Kariesanfälligkeit. Verschiedene Annahmen für die Verteilung der als zeitunabhängig angenommenen μ über alle Zähne eines morphologischen Typs führen zu Modell I : gleiches μ und Modell II : μ Γ -verteilt. Die Annahme eines für einen Zahntyp gleichen, aber zeitabhängigen $\mu(t)$ führt zum selben erwarteten Anteil gesunder Zähne im Zeitpunkt t wie Modell II, wenn für $\mu(t)$ der bedingte Erwartungswert für μ , der nach Modell II zum Zeitpunkt t noch gesunden Zähne, eingesetzt wird. Modell I genügt zur globalen Beurteilung der kariesprotektiven Wirkung

von Fluoriden; eine Erklärung, wie diese zustande kommt, ist erst aufgrund des Modells II möglich. Schließlich wird gezeigt, wie eine systematische Abweichung der Daten vom Modell nicht nur erklärt werden kann, sondern auch eine Hilfe für die Entscheidung zwischen zwei Hypothesen über den Beginn der kariesprotektiven Fluorid-Wirkung im Zahnleben darstellt.

W. Rittgen (Heidelberg)

- HEINECKE, Achim, Dr.**
Institut für Med. Informatik
und Biomathematik
Huefferstr. 75
D - 4400 Münster
- IHM, Peter, Prof. Dr.**
Inst. f. Med. Biol. Statistik
und Dokumentation
Ernst-Giller-Str. 20
D - 3550 Marburg/Lahn 1
- IMMICH, Herbert, Prof. Dr.**
Universität Heidelberg
Inst. f. Med. Dokumentation,
Statistik und Datenverarbeitung
Im Neuenheimer Feld 325
D - 6900 Heidelberg 1
- KEIDING, Niels, Prof.**
Statistik Forskningsenhed
Universitetsparken 5
DK - 2100 Kopenhagen Ø
- KLINGER, Hanns, Prof. Dr.**
Universität Düsseldorf
Institut für Statistik
und Dokumentation
Universitätsstr. 1
D - 4000 Düsseldorf 1
- KNAPPEN, Friedhelm, Dr.**
C.H. Boehringer Sohn
Ha. Forschung/Biometrie
Postfach 200
D - 6507 Ingelheim a. Rh.
- KNOLLE, Helmut, Dr.**
Freisenbruchstr. 56
D - 4300 Essen 14
- KÖHLER, Wolfgang, PD Dr.**
Freie Universität Berlin
Institut für Genetik
Arnimallee 5-7
D - 1000 Berlin 33
- KRAUTH, J., Prof. Dr.**
Universität Düsseldorf
Psychologisches Institut IV
Universitätsstr. 1
D - 4000 Düsseldorf 1
- KÜCHLER, Manfred, Prof. Dr.**
Universität Frankfurt
FB Gesellschaftswissenschaften
Senckenberganlage 15
D - 6000 Frankfurt 1
- LUDWIG, Otto, Dr.**
Max-Planck-Inst. f. Physiol.
und Klin. Forschung
W.G. Kerckhoff - Institut
Parkstr. 1
D - 6350 Bad Nauheim 1
- MAU, Jochen, Dr.**
Ciba - Geigy AG
Wissensch. Rechenzentrum
Postfach
CH - 4002 Basel

- MORGENSTERN D., Prof. Dr.** Technische Universität Hannover
Lehrstuhl für Mathematische
Stochastik
Schneiderberg 50
D - 3000 Hannover
- NEISS, Albrecht, Prof. Dr. Dr.** Technische Hochschule München
Inst. f. Med. Statistik und
Epidemiologie
Sternwartstr. 2/II
D - 8000 München 80
- NOWAK, Horst, Dr.** Goedecke AG
Abteilung Biometrie
Postfach 569
D - 7800 Freiburg
- REPGES, Rudolf, Prof. Dr.** Technische Hochschule Aachen
Abt. f. Med. Statistik u. Dokumen.
Goethestr. 23
D - 5100 Aachen
- RICHTER, Otto, Dr.** Universität Düsseldorf
Inst. f. Med. Statistik u.
Biomathematik
Moorenstr. 5
D - 4000 Düsseldorf
- RITTGEN, Werner, Dipl.-Math.** Deutsches Krebsforschungszentrum
Institut für Dokumentation,
Information und Statistik
Postfach 10 19 49
D - 6900 Heidelberg 1
- RÜMKE, Chr.L., Dr.** Abt. Medizin. Statistik
Postfach 7161
NL - 1007 MC Amsterdam
- SACHS, Lothar, Priv.Do. Dr.** Klinikum der Universität Kiel
Abt. Med. Statistik u. Dokumen.
Brunswiker Str. 2a
D - 2300 Kiel 1
- SCHACH, Siegfried, Prof. Dr.** Universität Dortmund
Lehrstuhl Math. Statistik 1
Postfach 50 05 00
D - 4600 Dortmund 50
- SCHNEIDER, Berthold, Prof. Dr.** Med. Hochschule Hannover
Abt. u. Lehrstuhl f. Biometrie
Postfach 61 01 80
D - 3000 Hannover 61 (Kleefeld)
- SIEGERSTETTER, Jill, Dr.** University of Leeds
Dept. of Community Medicine
32 Hyde Terrace
GB - Leeds 2

- SONNEMANN, Eckart, Dr. Universität Dortmund
Abteilung Statistik
Postfach 50 05 00
D - 4600 Dortmund 50
- TAUTU, Petre, Prof. Dr. Deutsches Krebsforschungszentrum
Institut für Dokumentation,
Information und Statistik
Im Neuenheimer Feld 280
D - 6900 Heidelberg 1
- THÖNI, Hannspeter, Prof. Dr. Universität Hohenheim
Institut f. Angew. Math. u.
Statistik (01100)
Postfach 106
D - 7000 Stuttgart 70
- VICTOR, Norbert, Prof. Dr. Universität Giessen
Abt. Biomathematik im FB 18
Frankfurter Str. 100
D - 6300 Giessen 1
- WAHRENDORF, Jürgen, Dr. Deutsches Krebsforschungszentrum
Institut für Dokumentation,
Information und Statistik
Im Neuenheimer Feld 280
D - 6900 Heidelberg 1
- WALTER, Edward, Prof. Dr. Universität Freiburg
Institut f. Med. Dokumentation
und Statistik
Stefan-Meier-Str. 26
D - 7800 Freiburg
- WERMUTH, Nanny, Prof. Ph.D. Johannes Gutenberg Universität
Psychologisches Institut
Postfach 3980
D - 6500 Mainz 1
- WICHMANN, H.-Erich, Dr. Universität Köln
Med. Klinik
Joseph-Stelzmann-Str. 9
D - 5000 Köln 41
- WOHLZOGEN, F.X., Prof. Dr. Universität Wien
Inst. f. Med. Statistik u.
Dokumentation
Schwarzspanierstr. 17
A - 1090 Wien

