

Tagungsbericht 9|1979

Medizinische Statistik

18. 2. bis 24. 2. 1979

Die Tagung fand unter der Leitung von Herrn H.J. Jesdinsky (Düsseldorf) und Herrn K. Dietz (Tübingen) statt. In insgesamt 30 Vorträgen wurden einerseits schwerpunktmäßig einige Themenkreise wie Dosis-Wirkungs-Analyse und nichtparametrische Verfahren behandelt, andererseits die Anwendbarkeit statistischer Methoden anhand konkreter Studien diskutiert. Diese Diskussion wurde teilweise in den Nachtstunden fortgesetzt. Darüberhinaus ergab sich auch dieses Jahr wieder ein fruchtbarer Gedankenaustausch zwischen den beiden Gruppen der mehr theoretisch und der mehr praxisorientierten Teilnehmer.

Teilnehmer

K. Abt, Frankfurt

R.K. Bauer, Berlin

J. Berger, Hamburg

H.-H. Bock, Aachen

H. Busse, Berlin

C.A. Corsten, Wageningen

K. Dietz, Tübingen

Th. Gasser, Mannheim

K. Hinkelmann, Blacksburg

P. Ihm, Marburg



H. Immich, Heidelberg	M. Schumacher, Dortmund
H.J. Jesdinsky, Düsseldorf	E. Sonnemann, Dortmund
H. Klinger, Düsseldorf	V. Stepanek, Prag
J. Krauth, Düsseldorf	H. Thöni, Stuttgart
W. Lehmacher, Düsseldorf	J. Timm, Bremen
J. Michaelis, Mainz	H.J. Trampisch, Düsseldorf
D. Morgenstern, Hannover	N. Victor, Gießen
A. Neiss, München	E. Walter, Freiburg
B. Pietsch, Tübingen	H. Weiß, Berlin
R. Repges, Aachen	E. Wichmann, Köln
H. Riedwyl, Bern	G.K. Wolf, Heidelberg
Chr.L. Rümke, Amsterdam	Chr. Wolfrum, Düsseldorf
D. Schenzle, Tübingen	R. Zentgraf, Freiburg
B. Schneider, Hannover	

Vortragsauszüge

K. ABT: Überlegungen zur α -Problematik

Wenn an einer Stichprobe zu n Beobachtungseinheiten N Nullhypothesen H_{0i} , $i = 1, 2, \dots, N$ geprüft werden sollen, so ist es üblich, die α -Korrektur für die Prüfung der Einzel- H_{0i} nach Bonferroni zu $\alpha^* = \frac{\alpha}{N}$ vorzunehmen. Mit dieser Korrektur schützt man sich am Niveau α gegen die irrtümliche Rückweisung der "globalen" H_0 : "alle N Einzel- H_{0i} sind richtig" zugunsten der Alternative H_1 : "mindestens eine der N Einzel- H_{0i} ist falsch".

Oft jedoch erscheint dem Anwender das Nichtzutreffen von z.B.

nur einer einzigen der $N H_{O_i}$ als eine unzureichende Alternative zu H_0 . Vielmehr wird er eine a priori zu spezifizierende Anzahl $m > 1$ nicht-zutreffender H_{O_i} als Alternative fordern. Nach Feller ist die Wahrscheinlichkeit $P_{N,m}$ für das Ereignis, daß mindestens m der N Einzel- H_{O_i} bei Gültigkeit von H_0 abgelehnt werden:

$$P_{N,m} = \sum_{j=0}^{N-m} (-1)^j \binom{m+j-1}{m-1} S_{m+j}$$

mit

$$S_{m+j} = \sum_{v=1}^{\binom{N}{m+j}} P(A_v^{(m+j)})$$

und $A_v^{(m+j)}$ das Ereignis, daß für irgendeine Untermenge zu $m+j \leq N$ Einzel- H_{O_i} alle Prüfgrößen in den Ablehnungsbereich fallen.

$P_{N,m}$ wurde mit einem ersten Ansatz

$$S_{m+j}^{(k)} = \binom{N}{m+j} \alpha^{m+j-k} \frac{m+j-1}{q}, \quad k = 0, 1, \dots, q$$

numerisch ausgewertet, wobei q die Schrittzahl, $k = 0$ stochastische Unabhängigkeit der N Prüfgrößen zu den H_{O_i} und $k = q$ ihre funktionale Abhängigkeit bedeuten.

Die Lösungen $\tilde{\alpha}^* = (1 - \frac{\ell_0}{u})\alpha$ der Ungleichung

$$\begin{aligned} \text{Max}_{k, \ell} \{P_{N,m,k,\ell}\} &= \left[\left(1 - \frac{\ell_0}{u}\right) \alpha \right]^{m-k} \frac{m-1}{q} \sum_{j=0}^{N-m} (-1)^j \binom{m+j-1}{m-1} \binom{N}{m+j} \\ &\quad \cdot \left[\left(1 - \frac{\ell_0}{u}\right) \alpha \right]^j \left(1 - \frac{k_0}{q}\right) \leq \alpha \end{aligned}$$

werden bei $\alpha=0,05$ und $q=u=50$ für $N,m=2,2$ bis $14,14$ angegeben.

J. BERGER, W. Rehpenning: Statistische Probleme im klinisch-chemischen Labor

Bei der Untersuchung einer Person fällt ein p-dimensionaler Zufallsvektor \underline{X} an. Ist A_i das Ereignis, daß die i-te Variable mit der Wahrscheinlichkeit $1-\alpha$ im Referenzbereich liegt, so ist bei Unabhängigkeit der Meßwerte $P(\bigcap_{i=1}^p A_i) = (1-\alpha)^p$ und bei Berücksichtigung der Korrelationsmatrix S ist diese Wahrscheinlichkeit durch das p-dimensionale Gebietsintegral $\int_B \varphi db$. Durch mehrmalige Anwendung der Sylvesterschen Formel läßt sich die p-dim. Integration auf Integrale geringerer Dimension zurückführen.

Da der Vergleich der so berechneten Wahrscheinlichkeiten mit den empirisch an einem Datenmaterial beobachteten gut übereinstimmt, die Wahrscheinlichkeit für falsch "positive" Werte auch bei Berücksichtigung der Abhängigkeit $>0,4$ ist, wird vorgeschlagen, mehrdimensionale Referenzbereiche durch Berechnung der Größe $T^2 = \underline{U} S^{-1} \underline{U}$ zur Beurteilung heranzuziehen. Diese Vorgehensweise führt einerseits zu einer erheblichen Reduktion der mutmaßlich zu Unrecht als "positiv" interpretierten Werte und andererseits erlaubt sie die Entdeckung versteckt unplausibler Wertekonstellationen.

H.H. BOCK: Ergebnisse zur Abhängigkeit von Zufallsgrößen

Für den Fall zweier Zufallsgrößen X, Y wird ein Überblick über verschiedene Abhängigkeitstypen und ihren Zusammenhang gegeben

(Regressionsabhängigkeit, right/left dependence, Association, Quadrantenabhängigkeit, Korreliertheit).

Da diese Begriffe invariant sind bzgl. monoton wachsender Transformation von X bzw. Y , ergibt sich eine Beziehung zum Gebelein'schen Maximalkorrelationskoeffizienten $r(X,Y)$, der dieselbe Eigenschaft besitzt. Es wird gezeigt: Sind X positiv regressionsabhängig von Y und gleichzeitig Y positiv regressionsabhängig von X , und ist die Verteilung von (X,Y) hinreichend regulär, so wird der MKK $r(X,Y) = \text{Korr}(f^*(X), g^*(Y))$ genau für zwei (im gleichen Sinn) monotone Funktionen f^*, g^* angenommen. Anwendung auf Skalierungsproblem und Vorhersage. - Der Begriff der Quadrantenabhängigkeit wird auf mehrere Zufallsgrößen erweitert und als Beispiel gezeigt: Besitzen X_1, \dots, X_s eine polyhypergeometrische Verteilung, so sind sie (gemeinsam!) negativ quadrantenabhängig.

H. BUSSE: Einige Anwendungen der Informationsstatistik

Für 5 verschiedene Drogen mit herzwirksamen Glykosiden waren einheitliche Rechenverfahren zur Schätzung und Prüfung des Wirkwerts vorzuschlagen. Der Wirkwert ist ein Quotient letaler Dosen der betreffenden Droge und ihres Referenzglykosids, die an je 10 Versuchstieren bestimmt wurden.

Aus Vorversuchen war für jede Droge die Varianz des Wirkwerts zu schätzen, basierend auf einer für alle 5 Drogen gleichen Schätzhypothese über die Verteilungen der letalen Dosis.

Diese Schätzhypothese wurde aus einer Hypothesenhierarchie bestimmt, in welche je 2 bis 3 unterschiedliche Annahmen über Er-

wartungswert, Varianz, Variablentransformation und Ausreißer-
betrachtung kombiniert eingingen.

Alle Tests wurden mit der Informationsstatistik durchgeführt.

C.A. CORSTEN: Optimal properties of incomplete block designs

It is shown that among all incomplete block designs with given numbers of replicates for the treatments, the orthogonal designs only are uniformly optimal i.e. minimizing the covariance matrix of all (identifiable) treatment contrasts. Uniform optimality implies several known criteria of optimality like D-, A- and E-optimality.

Ideas developed here provide guide lines for the definition of optimality for incomplete block designs with fixed numbers of replicates for the treatments and fixed block sizes if orthogonality cannot be attained.

K. DIETZ: Eine verallgemeinerte Poissonverteilung

Wenn der Parameter eines Poissonprozesses gamma-verteilt ist, erhält man den Pólyaprozeß

$$\begin{aligned} \pi_k(t) &= \int_0^{\infty} [e^{-xt} (xt)^k / k!] [\lambda^\alpha x^{\alpha-1} e^{-\lambda x} / \Gamma(\alpha)] dx \\ &= \binom{\alpha+k-1}{\alpha-1} [\lambda / (\lambda+t)]^\alpha [t / (\lambda+t)]^k, \end{aligned}$$

d.h. die Verteilung der Zahl der eingetretenen Ereignisse im Zeitraum $[0, t)$ ist negativ binomial mit Erwartungswert

$m_1 = \alpha t / \lambda$ und Varianz $m_1(1+m_1/\alpha)$. Betrachtet man die Zeit t ebenfalls als gamma-verteilte Zufallsvariable, so ergibt sich folgende verallgemeinerte Poissonverteilung:

$$\pi_k = \int_0^{\infty} [\mu^\beta t^{\beta-1} e^{-\mu t} / \Gamma(\beta)] \pi_k(t) dt$$
$$= [(\alpha)_k (\beta)_k / k!] \gamma^\alpha U(\alpha+k, \alpha-\beta+1; \gamma) ,$$

wobei $\gamma = \lambda \mu$ und U eine konfluente hypergeometrische Funktion ist. An einer empirischen Verteilung aus der Parasitologie wird die Güte der Anpassung mit Hilfe der ersten beiden Momente und $\hat{\pi}_0 = n_0/n$ demonstriert.

Th. GASSER: Kern-Schätzung von Regressionsfunktionen

Nicht-parametrische Schätzung von Regressionsfunktionen - primär Splines und Kern-Schätzer - ist eine datenanalytische Methode, Kurvenverläufe ohne restriktive Annahmen (parametrische Funktionenklasse) zu studieren. Um asymptotische Aussagen zu erhalten, gehen wir vom klassischen Modell (Residuen i.i.d.) aus. Es wird ein neuer Schätzer für nicht-äquidistante Stützstellen vorgeschlagen, der finite und asymptotische Vorteile aufweist. Gütekriterium ist der integrierte mittlere quadratische Fehler. Für Kerne der Saturierungsklasse K (mit verschwindenden $K-1$ Momenten) wird der Bias, die Varianz und Konsistenz unter schwachen Anforderungen hergeleitet. Ebenso erhalten wir fast sichere Konvergenz und asymptotische Normalität. Es werden optimale Kerne (bzgl. integrierter MSE) für die Regressionsfunktion und ihre Ableitungen hergeleitet. Eine Anwendung der asymptotischen Theorie liegt in der Abschätzung der Wirksamkeit einer one-hold-out Technik zur Bestimmung des Glättungsparameters.

K. HINKELMANN: Statistische Betrachtungen zum Problem des Zusammenhanges zwischen Krankheiten und Erbanlagen

Dieser Vortrag beschäftigt sich mit dem Phänomen, daß gewisse Krankheiten öfter bei Personen mit gewissen Genotypen auftreten als bei Personen mit anderen Genotypen. Ein Korrelationskoeffizient wird definiert, der diesen Zusammenhang zwischen Krankheit und Genotyp quantitativ beschreibt.

Es wird unterschieden zwischen dem Konzept der Unabhängigkeit von Allel und Krankheit und der von Genotyp und Krankheit.

Diese Unterscheidung führt zu zwei Assoziations-Komponenten: ein Assoziationsmaß zwischen Krankheit und Allel, und ein Maß, daß den Effekt der Allel-Interaktion auf den Zusammenhang zwischen Krankheit und Genotyp beschreibt. Diese Maße werden benutzt, um das Krankheitsrisiko von Verwandten kranker Personen zu bestimmen. Eine χ^2 -Analyse zum Testen dieser Maße wird angegeben.

P. IHM: Eine Approximationsformel für die kritischen Werte der studentisierten Variationsbreite

Werden simultane Vergleiche von p Mittelwerten \bar{x}_i durchgeführt, von denen jeder aus N Beobachtungen stammt, ist die Zahl der Freiheitsgrade $\nu = p(N-1)$.

Die kritischen Werte für $\alpha = 0,05$ und $\alpha = 0,01$ wurden als Funktion von p und N dargestellt.

Die Güte der Approximation ist beachtlich.

H. IMMICH: $\rho < 1$

Seit 1973 wird im Schrifttum diskutiert, ob das relative Krankheitsrisiko ρ den krankheitsverhütenden Effekt einer Noxe dann anzeigt, wenn $\rho < 1$. Nun kann ρ bereits aus mathematischen Gründen < 1 werden, so z.B., wenn $n_{11} = n_{12}$; so, wenn eine einzige Todesursache absolut stark zunimmt und dadurch die Proportionen aller anderen Todesursachen senkt. Man kann aber auch am Beispiel der Thorotraststudie zeigen, daß $\rho < 1$ wird, wenn Test- und Kontrollgruppe nicht mehr vergleichbar sind.

Bei der Interpretation von $\rho < 1$ als Zeichen für einen krankheitsverhütenden Effekt sollte also größte Vorsicht walten.

H. KLINGER: Zur Verteilung der Anzahl isolierter Ecken in Zufalls-Multigraphen

Werden n Objekte von t Gutachtern so beurteilt, daß jeder Gutachter für jedes Paar von Individuen "Ähnlichkeit" bzw. "Nicht-Ähnlichkeit" feststellt, so kann das Ergebnis als Zufalls-Multigraph mit n Ecken, bei dem zwischen je zwei Ecken maximal t Kanten zugelassen sind, interpretiert werden. Die Anzahl N der insgesamt festgestellten "Ähnlichkeiten" entspricht der Anzahl der Kanten des Graphen. Zwei Ecken heißen dann s -verbunden, wenn zwischen diesen Ecken mindestens s Kanten liegen ($1 \leq s \leq t$). Eine Ecke heißt s -isoliert, wenn sie mit keiner anderen Ecke s -verbunden ist. Für den Ansatz der Gleichwahrscheinlichkeit aller $\binom{t}{2}^n$ möglichen Graphen mit genau N

Kanten läßt sich ein Ergebnis von Erdős und Rényi (1959) auf diese Situation verallgemeinern: Wählt man mit einem $\lambda > 0$

$N = N(n) = \left[\frac{1}{2} n^{2-\frac{1}{s}} \left(\frac{t^s}{t} (\ln n / \lambda + o(1)) \right)^{1/s} \right]$, so ist die Anzahl

der s-isolierten Ecken für $n \rightarrow \infty$ asymptotisch poissonverteilt mit dem Parameter λ .

J. KRAUTH: Ein finiter nichtparametrischer Homogenitätstest für verbundene Stichproben

Für verbundene Stichproben wird zur nichtparametrischen Überprüfung der Homogenität der Randverteilungen ein Test mit der Teststatistik U^* = Statistik des Mann-Whitney-Tests minus Statistik des Vorzeichen-tests vorgeschlagen. Die Verteilung von U^* ist auch bei identischen Randverteilungen von der zugrundeliegenden Verteilung abhängig. Um einen finiten nichtparametrischen Test zu erhalten, wurde daher eine bivariate Verteilung gesucht, für die die Überschreitungswahrscheinlichkeiten maximal sind. Dieses ist gerade der Fall für die Verteilung von (X, Y) , wo X in $(0, 1)$ gleichverteilt ist und $Y=1-X$ gilt. Es wurde die exakte Verteilung von U^* für $n=2(1)25$ berechnet und die Güte der Normalapproximation untersucht. In Simulationsstudien mit $N=100000$ wurden für 6 verschiedene bivariate Verteilungen U^* , die Normalapproximation von U^* , die asymptotische Statistik von Raviv (1978), die Vorzeichenrangstatistik und die Mann-Whitney-Statistik U , die man bei Zufallsteilung der Stichprobe erhält, miteinander verglichen. Der Test mit U^* ist trennschärfer als

U für Verteilungen, die der oben erwähnten extremen Verteilung ähnlich sind. Sonst kann er schlechter sein. Raviv's T unterschätzt die Varianz und ergibt damit einen nichtkonservativen Test. Der Vorzeichenrangtest spricht auf Symmetrieverletzungen der Differenzverteilung auch bei Identität der Randverteilungen stark an.

W. LEHMACHER: Profilvergleich von K Stichproben von Verlaufskurven über die Rangtransformation

Zunächst werden kurz einige bekannte "Klassifikationsverfahren" von KRAUTH, IMMICH & SONNEMANN und BIERSCHEK & LIENERT referiert. Anstatt die sich aus den Klassifikationen ergebenden Frequenzen über Kontingenztafeln zu vergleichen, wird alternativ vorgeschlagen, die Mittelwerte der an den T Stützstellen anfallenden Scores (Ränge oder Vorzeichen) gegeneinander zu vergleichen. Bei der IMMICH-SONNEMANN-Klassifikation entsteht dann das Problem, K unabhängige FRIEDMAN- oder KANNEMANN-Tafeln auf Homogenität zu überprüfen. Bei den anderen Klassifikationsmethoden sind ähnliche Lösungen möglich. Bei den simultanen Tests kann so die Anzahl der Einzeltests und bei den multivariaten Tests entsprechend die Anzahl der Freiheitsgrade der χ^2 -Statistik reduziert werden.

Modifikationen der Verfahren für den Vergleich paariger Stichproben werden angedeutet. Die Vor- und Nachteile dieser Verfahren werden diskutiert.

D. MORGENSTERN: Ein marginalverteilungsfreier robuster Test für das mehrdimensionale k-Stichprobenproblem

Aus den zusammengefaßten $n = n_1 + \dots + n_k$ Beobachtungen im R^S werden Zellen im R^S dadurch gebildet, daß man zunächst eine Hyperebene durch den (evtl. nicht eindeutig bestimmten) X_1 -Median legt; dann in den Teilstücken durch die jeweiligen X_2 -Mediane etc., bis m Zellen entstanden sind. Die Anzahlen der Stichprobenelemente in den verschiedenen Zellen sind dann verteilt wie die Besetzungszahlen einer $m \times k$ -Kontingenztafel, sodaß die dafür üblichen Testgrößen gebildet werden können. Der Test ist konsistent (bei $n \rightarrow \infty$, m geeignet $\rightarrow \infty$).

A. NEISS: Dosis-Wirkungskurven bei unvollständiger Information

Acht Probanden erhielten in einem Abstand von jeweils 30 Minuten 5, 10, 20, 40 und 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Prenalterol (ein Katecholamin) injiziert. 5, 10, 20 und 30 Minuten nach Injektion wurden 30 Merkmale (z.B. Herzfrequenz und Blutdruck) erfaßt. Gesucht ist eine Formel für den Zusammenhang zwischen Dosis und Wirkung. Da die Injektionen in relativ kurzen Abständen erfolgen, ist damit zu rechnen, daß Kumulationseffekte auftreten. Um diese berücksichtigen zu können, muß man die Pharmakokinetik von Prenalterol kennen. Zum Zeitpunkt der Analyse der Daten lag diese jedoch nicht vor. Es wurde angenommen, daß die Substanz exponentiell (mit dem Exponenten λ) ausgeschieden wird, d.h., daß die tatsächlichen Dosen von dem unbekanntem λ abhängen. Der Zusammenhang zwischen Dosis D und Wirkung W wurde durch $W = \alpha + \beta \ln D(\lambda)$

beschrieben. Die Parameter α, β und λ wurden dann nach der Methode der kleinsten Quadrate geschätzt. Dabei ergab sich ein λ von $0,053 \text{ min}^{-1}$; dies entspricht einer Halbwertszeit von ca. 13 Minuten.

Es zeigte sich, daß mit diesem Modell die beobachteten Daten ausreichend genau beschrieben werden können.

R. REPGES, N. Pyhel, H. Heep: Verteilungsfreie lineare Modelle

Es sei $\xi = E\xi + \epsilon$ ein lineares Modell, d.h. $\xi: \Omega \rightarrow \mathbb{R}^n$ meßbar, U linearer Teilraum und $E\xi \in U$. Für die Verteilung p^ϵ des Fehlers sei Invarianz gegenüber gewissen Permutationen $s \in S'$ der Koordinaten, S' Untergruppe der symmetrischen Gruppe, vorausgesetzt. In vielen Fällen ist S' das Kranzprodukt $S_u \times S_v$, $uv=n$.

Die Hypothese sei $E\xi \in H \subset U$. Die Testprozedur besteht aus den Schritten

1. Bestimme $\tau = \text{orth. Projektion in } X \ominus H$ (τ ist suffizient!)
2. Bestimme die Untergruppe $\tau S' = \tau S \tau S'$ ($\tau S = \{s \in S: \forall S, \epsilon \in S, s \circ \tau = \tau \circ s\}$).
3. Bestimme $\rho(t) = \|t - H\|^2$, $t = \tau(x)$, $x = \xi(\omega)$.
4. Berechne $\rho(s \circ \tau)$ für alle $s \in \tau S'$ und verwerfe, wenn weniger als $\alpha \cdot 100\%$ größer als $\rho(t)$ sind.

Für die dreifaktoriellen Pläne $o-o-o$, $o \rightarrow o \rightarrow o$, $o \rightarrow o \rightarrow o$, $o-o \rightarrow o$ wird eine Übersicht über die Projektionsmatrizen aller Hypothesen $H \subset U$ gegeben sowie ein Verfahren, daraus τ und ρ zu gewinnen. Schließlich wird über ein Programmsystem zur Erzeugung der $\rho(s \circ \tau)$ berichtet.

H. RIEDWYL: Vergleich zweier Anteile

Es werden vorläufige Ergebnisse einer Monte-Carlo-Studie zur Beurteilung verschiedener Tests - χ^2 -Homogenitätstest mit und ohne Korrektur von Yates, "Exakter" Test von Fisher - Irwin, Normaltest und t-Test - gezeigt, zum Prüfen der Hypothese $\pi_1 = \pi_2$ für den Fall, daß zwei unabhängige Stichproben bernoulliverteilte Zufallsvariablen vorliegen bei Stichprobenumfängen von 10, 20, 30, 40 und 50 und $\pi_1, \pi_2 = 0,1; 0,2; \dots; 0,9$.

Die Resultate zeigen vor allem für $n_1 \neq n_2$ die Schwäche aller Tests und die überraschend gute Übereinstimmung von χ^2 -Homogenitätstest ohne Korrektur und t-Test.

Chr.L. RÜMKE, P.A.R. Koopman: Der Vergleich zweier gebundener Stichproben mit einem kombinierten Vorzeichen- und Vorzeichen-Rang-Test

Wilcoxon's Vorzeichen-Rang-Test ist oft die Methode der Wahl, um verteilungsfrei die Symmetrie um Null der Differenzen von gepaarten quantitativen Beobachtungen zu prüfen. Pragmatische Anwender von statistischen Methoden sind bisweilen verführt, zuerst einen Vorzeichen-Test zu tun, um sich die Mühe des Vorzeichen-Rang-Tests zu ersparen, wenn der Vorzeichen-Test beim gewählten α signifikant ist. Anstatt dieses falschen Verfahrens wird eine kombinierte Prüfungsmethode vorgeschlagen, bei welcher der Vorzeichen-Rang-Test unterlassen wird, wenn höchstens nur noch eine sehr kleine Wahrscheinlichkeit σ (z.B. 0,01) besteht, daß man mit diesem Test ein anderes Test-Ergebnis (H_0 verwerfen/ nicht verwerfen)

bekommt als mit dem Vorzeichen-Test.

Tabellen mit zu dieser kombinierten Methode gehörenden kritischen Werten des Vorzeichen-Tests wurden errechnet. Als Faustregel kann für $n < 100$ vorgeschlagen werden, den Vorzeichen-Rang-Test zu unterlassen, wenn die Anzahl der positiven Differenzen 5 mehr oder weniger ist als der ein- oder zweiseitige kritische Wert bei $\alpha = 0,05$ oder $0,01$ des Vorzeichen-Tests.

D. SCHENZLE: Beschreibung von Hormonspiegelverläufen durch Grenzyklen

Es wird ein einfaches Modell vorgestellt, welches die zyklische Ausschüttung des hypothalamischen releasing-Hormones Gonadoliberin beschreibt. Allgemeine Überlegungen führen auf ein minimales, zweidimensionales dynamisches System mit fünf Parametern, welches Grenzyklen als Lösungen besitzt (Theorem von Poincare - Bendixson). Simulationen zeigen, daß eine Reihe von experimentellen Befunden konsistent beschrieben werden können.

Weiterhin wurde diskutiert, wie sich das Modellsystem als ein adaptives Teilsystem innerhalb eines hormonalen Netzwerks auffassen läßt.

B. SCHNEIDER: Probleme bei der Auswertung klinischer Studien

Folgende Probleme werden behandelt:

1. Logistische Analyse qualitativer Daten
2. Die Methoden des "competing risk" bei Studienabbrüchen
3. Methoden der relativen Allocation.



M. SCHUMACHER: Schätzmethoden in der Dosis-Wirkungs-Analyse

Die in der Dosis-Wirkungs-Analyse üblichen Schätzverfahren basieren zu einem Teil auf der Methode der kleinsten Quadrate und zum anderen Teil auf der Maximum-Likelihood-Methode.

Diese Verfahren werden in einer einheitlichen Terminologie dargestellt und ihre asymptotischen Eigenschaften hergeleitet.

Die Newton - Raphson- und die Scoring-Methode zur iterativen Bestimmung des ML-Schätzer werden auf ihr Konvergenzverhalten untersucht; außerdem wird gezeigt, daß die auf der Methode der kleinsten Quadrate basierenden iterativen Schätzverfahren mit der Scoring-Methode übereinstimmen und somit ebenfalls zum ML-Schätzer führen.

E. SONNEMANN: U-optimale Zeilen-Spalten-Pläne für den Vergleich zweier Behandlungen

Zum Eliminieren von u Zeichen- und v Spalteneffekten beim Vergleich von w Behandlungen benutzt man verallgemeinerte lateinische Quadrate, wenn die Regularitätsvoraussetzungen $w|u$ und $w|v$ erfüllt sind. Dies sind dann genau die D-optimalen Versuchspläne (WALD 1943, siehe z.B. GAFFKE u. KRAFFT 1977). Bei $w=2$ Behandlungen sind D- und U-Optimalität gleichbedeutend. In diesem Fall lassen sich die optimalen Pläne auch dann angeben, wenn die Regularitätsvoraussetzungen verletzt sind.

V. STEPANEK: Information Theory as Applied to Chemical Analysis
in Medicine

If the chemical analysis is defined as a process of obtaining information about the chemical composition of matter, the means of the information theory can be employed to express this information quantitatively. By the use of the Kullback's divergence measure information contents of the results in several analytical procedures are interpreted. A special attention is drawn to trace analyses where a shifted log-normal distribution is adopted and information performance is treated in dependence on the detection limit for a specific analytical method. Two analytical methods frequently used in medical investigations are compared with regard to the information amounts they provide.

J. TIMM: Zusammenhänge zwischen Auswertungsmodellen für Überlebensraten und Überlebenszeiten

Die Standardmethoden für die Auswertung der Beobachtungen von speziellen Risiken wie Carcinogenese, Auftreten bestimmter Krankheiten und Tod in biologischen Populationen, lassen sich grob in zwei Klassen einteilen, je nachdem, ob sie auf den einzelnen Zeiten oder auf den Häufigkeiten der Risiko-Ereignisse basieren.

In der Regel ist dabei die Auswertung der Zeiten vorzuziehen, in vielen Fällen stehen die dafür benötigten Daten jedoch nicht zur Verfügung.

Geht man von einer gegebenen Verteilungsklasse der Zeiten aus, so kann man hierfür optimale Auswertungsmethoden angeben und

die systematischen Fehler der alternativen Methoden zur Parameterschätzung ableiten.

Diese Zusammenhänge wurden für den Fall Weibull-verteilter Zeiten und die Analyse mit den klassischen Transformationen (Probit, Logit, Loglog, Winkel) ausgeführt.

H.J. TRAMPISCH: Konvergenzaussagen bei Zuordnungsregeln

GLICK (1972) hat einen sehr allgemeinen Konsistenzbeweis für Zuordnungsregeln geführt. Unter der wesentlichen Voraussetzung, daß die Dichteschätzer stochastisch gegen die zugrundeliegenden Dichten konvergieren, folgt, daß auch der Fehler der geschätzten Regel stochastisch gegen den Fehler der optimalen Regel konvergiert. Bei praktischen Anwendungen ist diese Konsistenzeigenschaft jedoch meist nicht erfüllt. Benutzt man eine parametrische Familie $L_{\vartheta}(x)$ zur Konstruktion von Zuordnungsregeln und schätzt den Parameter ϑ durch eine Schätzfunktion $\hat{\vartheta}$, die unter der zugrundeliegenden Dichte f_1 konsistent gegen einen Parameterwert ϑ_1^* ist, so wurde für den Fall diskreter Zufallsvariablen für zwei Gruppen gezeigt, daß der Fehler der so geschätzten Zuordnungsregel stochastisch gegen den Fehler der mit ϑ_1^* und ϑ_2^* gebildeten Zuordnungsregel konvergiert, falls $L_{\vartheta}(x)$ stetig ist an ϑ_1^* und ϑ_2^* und zudem $L_{\vartheta_1^*}(x) \neq L_{\vartheta_2^*}(x)$ gilt für alle x .

E. WALTER: Das Vierfeldermodell und seine Bewertung

Der Schluß von einem beobachteten Ereignis B auf zwei Tatbestände A oder \bar{A} , meist in einer Vierfeldertafel dargestellt, hängt von der Kenntnis der bedingten Wahrscheinlichkeiten $P(i|j)$, $i=A, \bar{A}$; $j=B, \bar{B}$, besonders aber von der Art der a priori Wahrscheinlichkeit $P(A)$ ab.

Neben dem klassischen Bayesschen Schluß ($P(A)$ bekannt) und dem Neyman-Pearson-Ansatz (A ist kein Ereignis) lassen sich weitere Fälle ($P(A)$ angenommen, unbekannt und nicht zu schätzen etc) angeben, für die als Beispiele u.a. Eineiigkeit von Zwillingen, Vaterschaftsnachweis, ärztliche Diagnose, betrachtet werden. Kriterien für die geeignete Wahl von B , die auf der Kullback'schen Informationsstatistik beruhen, werden diskutiert.

H. WEISS: Einsatz sensorischer Prüfverfahren in der Veterinärmedizin

Im Bereich der Lebensmittelüberwachung sowie bei Qualitätsprüfungen mit Prämierungen weicht allmählich die rein subjektive, vielfach nicht reproduzierbare "Organoleptik" kooperativen sensorischen Prüfsystemen. Zur Entwicklung einer risikogerechten Beurteilungsstrategie für die Fleischqualität von Jungmastebern liegen Ergebnisse einer Pilotstudie mit 153 Tieren vor, die von 9 Prüfern mit drei sensorischen Tests beurteilt worden sind. Weiterhin wurde ein Rangordnungstest zur Beurteilung der Eignung und Bereitwilligkeit der Prüfer mit Erfolg eingesetzt. Die Datenanalyse erbrachte eine überraschende Verschiebung in der Prioritätenliste der bisher zur Beurteilung herangezogenen Merkmale. Um Anhaltspunkte über das quantitative Ausmaß der Heterogenität des gruppierten Tiermaterials zu gewinnen, wurden anhand der "verallgemeinerten" Binomialverteilung die entsprechenden Varianzkomponenten geschätzt.

H.E. WICHMANN: Prognostische Bedeutung des Kreatininwertes bei chronischen Nierenerkrankungen - eine statistische Analyse

Zur Beschreibung des überwiegend hyperbolischen Anstiegs der Serumkreatininwerte (Cr) wird ein nichtlinearer Regressionsansatz der Form $Cr = Cr_0 / (1 - t/T_\infty)^{1/\alpha}$ (1) gewählt. Hierbei sind die Parameter Cr_0 (Wert bei Beobachtungsbeginn), T_∞ (Zeitpunkt, der ohne med. Eingriff nicht überlebt werden kann) und α (Steilheit des Anstiegs) aus den Cr-Werten eines Patienten zu schätzen. Dies kann z.B. mit numerischen Verfahren für ML-Schätzer geschehen. Will man allerdings auch schwächere Anstiege wie das lineare oder exponentielle Wachstum zulassen, benötigt man einen anderen Weg. Hierzu werden Transformationen angegeben, die es gestatten, zunächst 2 Parameter aus einer linearen Regression zu schätzen und danach den dritten zu optimieren. Die Transformation der linken Seite von (1) nach $Cr^* = 1/Cr^\alpha = -at + b$ erweist sich dabei als problematisch, weil die Varianz stark vom Wertebereich abhängig wird. Nach Logarithmieren und Transformation der rechten Seite von (1) erhält man $\log Cr^* = -at + b$ mit $t^* = \log(1 - t/T_\infty)$. Diese Transformation ist unproblematisch, da die Zeitpunkte t_i exakt festliegen.

Schließlich werden Vorschläge zur Anwendung des Regressionsansatzes bei der Auswertung von Therapiestudien und bei der Prognose des Dialysebeginns gemacht.

G.K. WOLF: Interdependente robuste Regression

Anhand dreier medizinischer Beispiele wird gezeigt, daß es

sinnvoll sein kann:

1. zu erzwingen, daß Regressionsgeraden durch den Ursprung verlaufen
2. die Interdependenz der Variablen vorauszusetzen
3. der vom Ursprung entfernten Variablen kein höheres Gewicht zuzugestehen und robuste Methoden anzuwenden.

Einige Schätzer, darunter ein noch nicht in der Literatur genannter, werden diskutiert.

Chr. WOLFRUM: Aspekte der Beschreibung des Spielverhaltens bei einfachen 2-Personen-Nichtnullsummenspielen

Für die Anwendung in der klinischen Psychologie wurde ein Modell gesucht, welches Konfliktverhalten von Ehepaaren simuliert und welches zwischen gestörten und nicht gestörten Beziehungen differenziert. Speziell sollte geprüft werden, ob einfache 2-Personen-Nichtnullsummenspiele, u.a. das Prisoner's Dilemma, dieses leisten. Zur Beschreibung des Spielverhaltens wurden folgende Möglichkeiten vorgeschlagen:

- a. Erstellung von Typen von Interaktionsmustern. Die Interaktionsmuster ergeben sich durch Auftragen der kumulierten Punktsomme pro Partner über den trials.
- b. Beschreibung des Interaktionsverhaltens mit Hilfe von Markoffketten. Hier werden drei Aspekte beachtet: der Handlungsprozeß, die "Absichten" eines Partners, Annahme eines Konfliktmodells für einen Partner
- c. Anpassung eines Lernmodells. Da es sich nicht um ein klassisches Lernexperiment handelt, kommt nur ein Lernmodell nach Bush - Mosteller infrage.

Berichterstatter: H.J. Trampisch,
Düsseldorf

