

MATHEMATISCHES FORSCHUNGSINSTITUT OBERWOLFACH

Tagungsbericht 8/1978

Medizinische Statistik

19.02. bis 25.02.1978

*Die Tagung über Medizinische Statistik wurde in diesem Jahr von Herrn H.-J. Jesdinsky aus Düsseldorf und Herrn S. Schach aus Dortmund geleitet. Neben der schwerpunktmäßigen Behandlung einiger Themenkreise wie Analyse von Verlaufskurven, Modellbildung und Diskriminanzanalyse wurde von den 31 Vortragenden ein weiter Bereich der Anwendungen mathematisch statistischer Methoden in der Medizin dargestellt. Dabei ging es häufig - sowohl in den Vorträgen als auch in den anschließenden Diskussionen - um die konkrete Anwendbarkeit dieser Methoden in der Praxis und um Lösungsmöglichkeiten der dabei auftretenden Probleme. In den abendlichen Gesprächsrunden wurde die Zeit intensiv zum Erfahrungsaustausch und auch zur Diskussion über didaktische und wissenschaftstheoretische Aspekte der Medizinischen Statistik genutzt.*

Teilnehmer

K. Abt, Frankfurt

G. Arndt, Berlin

K. Behnen, Bremen

J. Berger, Mannheim

P.D. Bezemer, Amsterdam

H.H. Bock, Hannover

E. Brunner, Göttingen

K. Dannehl, Düsseldorf

K. Dietz, Tübingen

H. Hecker, Hannover

J. Hermans, Leiden

G. Hommel, Erlangen

H. Immich, Heidelberg

H.J. Jesdinsky, Düsseldorf

H. Klinger, Düsseldorf

J. Krauth, Düsseldorf

O. Ludwig, Bad Nauheim

J. Michaelis, Mainz

D. Morgenstern, Hannover

A. Neiss, München

H. Nowak, Aachen

G. Oberhoffer, Bonn

N. Pyhel, Aachen

R. Repges, Aachen

O. Richter, Düsseldorf

Chr.L. Rümke, Amsterdam

L. Sachs, Kiel  
 G. Sawitzki, Bochum  
 S. Schach, Dortmund  
 Th. Schäfer, München  
 D. Schenzle, Tübingen  
 M. Schumacher, Dortmund  
 W. Sennekamp, Freiburg  
 J. Siegerstetter, München

J. Steinebach, Düsseldorf  
 H.J. Trampisch, Gießen  
 W. Urfer, Dortmund  
 E. Walter, Freiburg  
 N. Wermuth, Mainz  
 H.E. Wichmann, Köln  
 W. Widdra, Frankfurt  
 Chr. Wolfrum, Düsseldorf

### Vortragsauszüge

#### K. ABT: Datenanalyse bei vielen Ordinalskalen-Merkmalen an der Beobachtungseinheit

Wenn Werte für  $p$  Ordinalskalenmerkmale an der Beobachtungseinheit vorliegen, wird die Datenanalyse häufig nach einer der beiden folgenden Methoden durchgeführt: I) Man analysiert jedes der  $p$  Merkmale univariat und reduziert die Irrtumswahrscheinlichkeit zu  $\alpha^* = \frac{\alpha}{p}$ ; II) Man ordnet den Ordinalskalenstufen willkürliche Zahlenwerte zu ("Scores", z.B. Zeugnisnoten) und analysiert den über alle  $p$  Merkmale gebildeten Summenscore. Wegen der - besonders bei großem  $p$  - geringen Trennschärfe der ersten Methode und der Abhängigkeit der zweiten von der willkürlichen Scorebewertung wird vorgeschlagen, für die Beobachtungseinheit  $i$  den Vektor  $[H_{ji}]$ , der auf die  $p$  Merkmale bezogenen relativen Summenhäufigkeiten  $H_{ji} = \sum_{v=1}^j h_{vi}$ ,  $j = 1, \dots, k-1$ , zur Analyse zu benutzen, wobei vorausgesetzt wird, daß jedes der  $p$  Merkmale die gleichen  $k$  qualitativen Stufen besitzt.  $[H_{ji}]$  ist eine  $(k-1)$ -variate quantitative Variable, deren  $j$ -te Komponente den Anteil der  $p$  Merkmale angibt, deren Ausprägungen an Stufe  $j$  oder darunter liegen.

#### G. ARNDT: Die Eignung der Most-Probable Number Technik zur Schätzung von Keimzahlen

Die Most-Probable Number Technik kann sinnvoll immer dann angewendet werden, wenn lediglich ein qualitativer Nachweis von Mikro-

organismen möglich ist, aber die Zahl der Organismen geschätzt werden soll.

Nimmt man an, daß die Mikroorganismen in der Substanz zufällig verteilt sind, läßt sich eine ML-Schätzfunktion für die Keimdichte (Most Probable Number) ableiten.

Mit Hilfe einer Simulationsanalyse wurde untersucht, welche Eigenschaften diese Schätzfunktion bei Annahme realistischer Stichprobenumfänge hat.

Es zeigt sich, daß in der Literatur häufig zu findende Stichprobenumfänge von  $N = 9$  und  $N = 15$  zu nicht sehr befriedigenden Ergebnissen führen.

Stichprobenumfänge von  $N = 30$  bis  $N = 60$  ergeben aber schon wesentlich engere Konfidenzintervalle.

J. BERGER: Analyse der Zwillingsgebürthäufigkeit in der BRD 1950 - 1975 unter besonderer Berücksichtigung der Eineiigkeit

Betrachtet man von allen Geborenen nur die Zwillinge und bezeichnet man mit  $P(EZ) = r$  die Wahrscheinlichkeit, daß die Zwillinge eineiig sind, mit  $P(K) = p$  die Wahrscheinlichkeit für Geburt eines Knaben unabhängig davon, ob es sich um eineiige oder zweieiige Zwillinge handelt, dann ist  $P(K) = P(M) = 1 - p = q$  und  $P(\overline{EZ}) = 1 - r$  und es lassen sich die bedingten Wahrscheinlichkeiten für das Auftreten der Geschwistertypen aufschreiben (vgl. E. Walter, Teubner (1975))  $P(KK/EZ) = p$   $P(KK/\overline{EZ}) = p^2$   $P(MM/EZ) = q$   $P(MM/\overline{EZ}) = q^2$   $P(MK/\overline{EZ}) = 2pq$ . Berücksichtigt man ferner, daß das Ereignis "Zwillinge sind gleichgeschlechtlich" sich aus den disjunkten Ereignissen "gleichgeschlechtlich und eineiig" und "gleichgeschlechtlich und zweieiig" zusammensetzt, so erhält man die Bestimmungsgleichungen für die zu schätzenden Größen:  $\hat{p} = P(KK) + 0,5 P(MK)$   $\hat{r} = 1 - P(KM)/2p(1-p)$  Errechnet man nach diesem Modell für jedes Jahr diese Wahrscheinlichkeiten anhand der amtlich registrierten Zwillingsgeburten, so ergibt sich, daß bei einer konstanten Wahrscheinlichkeit von  $\hat{p} \approx 0,5$   $\hat{r}$  von 0,277 (1950) auf 0,417 (1975) kontinuierlich anwächst. Dabei bleibt über den Zeitraum von 25 Jahren der Anteil der Zwillinge an der Gesamtzahl der Lebendgeborenen mit ca. 1% konstant; seit 1960

ist der Anteil der "Ausländergeburten" von 1,2% auf 16% (1975) angestiegen.

P.D. BEZEMER: Some remarks concerning reference limits in medicine

In medicine normal limits are often used. They may be defined as the limits of the range in which the values of a quantity lie for normal, healthy people. To avoid confusion the neutral phase reference limits has been introduced and is now accepted by many investigators. Statistically these limits can be seen as tolerance limits for a population distribution.

It is stressed that reference limits serve several aims, and therefore several types of limits are needed. For a number of types an interval has been computed for the fraction of the population distribution outside the limits. The normal distribution as well as the distribution free case is considered. This fraction is crucial for reference limits; therefore the interval is seen as a means to compare the merits of the various types of limits. Furthermore it is argued that for practical purposes one-sided limits are to be preferred.

H.H. BOCK: Likelihood-Methoden bei singulärer Informationsmatrix

Die Eigenschaften der Maximum-Likelihood-Schätzung  $\hat{\delta}_n$  des Parameters  $\delta \in \mathbb{R}^S$  einer Verteilungsdichte  $f(x, \delta)$  werden im Fall singulärer Fisher-Informationsmatrix  $B_\delta = -E_\delta [D^2 \log f(X, \delta)]$  untersucht. Zwar hat die Abweichung  $\sqrt{n} (\hat{\delta}_n - \delta_0)$  ( $\delta_0$  = wahrer Parameterwert) nicht die naheliegende asymptotische  $N(0, B_\delta^-)$ -Verteilung, doch gilt dies für den Zufallsvektor  $Z_n = E_{\delta_0}^- \tilde{B}_n^0 \sqrt{n} (\hat{\delta}_n - \delta_0)$  (mit  $\tilde{B}_n = \int D^2 \log f(x_i, \delta_0) / n$ ). Hiermit lassen sich verschiedene Tests formulieren. - Für eindimensionale Situationen (z.B. bei  $N(\delta^3, \sigma^2)$  im  $\mathbb{R}^1$ ), bei denen die ersten  $k-1$  Ableitungen der Funktion  $z(\delta, \delta_0) = E_{\delta_0} [\log f(X, \delta)]$  bei  $\delta = \delta_0$  verschwinden, wird die Methode der Reparametrisierung oder die Lösung der modifizierten ML-Gleichungen  $\int D^{k-1} \log f(x_i, \delta) = 0$  erwogen. Eine mehrdimensionale Erweiterung wird (am Mischungsmodell) erläutert. Der Zu-

sammenhang zwischen Identifizierbarkeit und Singularität von  $B_\delta$  (in offenem Gebiet des  $\mathbb{R}^S$ ) wird angesprochen.

K. DANNEHL: Methodologische Aspekte statistisch geplanter Beobachtungen und Experimente

Bei dem Streit, ob statistische Methoden einen direkten Beitrag zur Ursachenforschung leisten oder nicht, handelt es sich um eine falsch gestellte Frage.

Es ist keine Eigenschaft der mathematischen Statistik oder irgend-einer anderen Mathematik solches zu leisten oder dieses nicht zu tun, sondern dies hängt allein von dem empirischen Forschungsansatz ab, in dessen Rahmen mathematisch-statistische Methoden zur Anwendung gelangen. In der Klasse der "Empirischen Untersuchungen" sind die experimentellen von den nicht-experimentellen Studien (Beobachtungen, Erhebungen, Surveys) zu unterscheiden. Dabei übernimmt die mathematische Statistik in den Beobachtungs-Studien einerseits und den Experimenten andererseits eine unterschiedliche forschungslogische Funktion.

Bei den Beobachtungs-Studien handelt es sich um die Kalkulation des unvermeidlichen Auswahlfehlers bezüglich der Repräsentation der Population durch die zufällige Stichprobe. Bei den Experimenten handelt es sich dagegen um die Kalkulation des unvermeidlichen Zuordnungsfehlers bezüglich der Identifikation des variierten Zielfaktors durch die zufällige Zuordnung der Versuchseinheiten zu den Einflußfaktorstufen. Letztere, die zufällige Zuordnung, ist eine von insgesamt 4 Kontrolltechniken im Experiment.

Es wurde ein Klassifikationsschema der möglichen Einflußfaktoren im Experiment und den ihnen entsprechenden Kontrolltechniken entwickelt. Anschließend wurden anhand des Klassifikationsschemas eine Reihe von Thesen und Problemen diskutiert.

Eine der Thesen ist, daß es in der Klasse der zu überprüfenden Oberhypothesen mindestens eine Oberhypothese gibt, nämlich die Randomisierung, die aus logischen Gründen nicht überprüfbar ist. Begründung: Jedes stochastische Verfahren zur Überprüfung von Hypothesen gleich welcher Art hat für seine Anwendung Randomisierung zur Voraussetzung. Wenn man nun aber im konkreten Fall

nicht weiß, ob Randomisierung vorliegt, weshalb man dies ja gerade überprüfen will, dann ist dies mit Hilfe eines statistischen Verfahrens logisch unmöglich (logischer Zirkel)!

H. HECKER: Mischgruppenvalidierung zweier Diagnoseverfahren bei unbekanntem Prävalenzen des Merkmals

Für zwei Variable  $X$  und  $Y$ , die ein nicht direkt beobachtbares Merkmal  $Z$  messen, läßt sich die gemeinsame Verteilung  $\pi_{ijk} = P(X = i, Y = j | G = k)$  ( $G =$  Gruppenzugehörigkeit) durch die Wahrscheinlichkeiten  $p_{01}, p_{10}, q_{01}, q_{10}$  ( $p_{ij} = P(X = i | Z = j)$ ,  $q_{ij} = P(Y = i | Z = j)$ ) für Fehlklassifikationen beider Variablen und durch die relativen Häufigkeiten  $u_k$  des Merkmals  $Z$  in den  $K \geq 2$  Untersuchungsgruppen beschreiben, sofern  $X, Y$  und  $G$  bedingt unabhängig sind gegeben  $Z$ . Durch die Zusatzforderung  $(1 - p_{10})(1 - q_{10}) > p_{01}q_{01}$  sind die Parameter des Modells identifizierbar und das Modell läßt sich in der Form  $F(\pi) = X\beta$  darstellen, die von Grizzle, Starmer und Koch (1969) behandelt wird. Dabei ist  $\beta' = (p_{01}, p_{10}, q_{01}, q_{10}, u_1, \dots, u_k)$ , und es lassen sich daher Tests linearer Hypothesen über die Modellparameter durchführen. Ein Modelltest für den Fall  $K > 2$  kann nur Abweichungen von der bedingten Unabhängigkeit von  $(X, Y)$  und  $G$ , gegeben  $Z$ , nicht aber von  $X$  und  $Y$ , gegeben  $Z$ , erfassen.

J. HERMANS: Selection of variables in discriminant analysis

A comparison is made between the  $F$ -statistic and the error rate for the selection of variables in discriminant analysis. It's argued that the  $F$ -statistic, used in computer program packages like SPSS and BMD(P) is not directly related to classification performance. Examples are discussed where according classification measures the selection performed by the error rate is better than the selection by the  $F$ -statistic. The error rate itself is, however, a rather crude criterion. A more complete use of the information contained in the observations might be made by creating an index in which the estimated values for the

posterior probabilities enter, e.g. a quadratic penalty score like

$$\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \{1 - P(A_{i,j} | x_i)\}^2$$

with  $A_{i,j}$  the population of origin of element  $x_i$ .

G. HOMMEL: Simultane Gabriel-Prozeduren für die Kombination beliebiger Einzeltests

Gegeben seien  $n$  statistische Tests, jeweils mit der Einzel-Irrtumswahrscheinlichkeit  $\alpha$ , wobei beliebige Abhängigkeiten der Tests untereinander zugelassen werden. Zum Test der globalen Nullhypothese (overall hypothesis) gibt es im wesentlichen zwei Möglichkeiten:

1. Betrachtung des Testergebnisses als binäre Variable
2. Simultaner Test für beliebiges  $\alpha$  zwischen 0 und 1.

Für beide Möglichkeiten können simultane Testprozeduren nach Gabriel konstruiert werden, wobei der Hypothesenverband allen nichtleeren Teilmengen der Menge  $\{1, \dots, n\}$  entspricht. Die Frage der Anwendbarkeit in der Medizin, insbesondere bei Verlaufskurven, wird diskutiert.

H.J. JESDINSKY: Cross-over-Pläne

Unter Hervorhebung der bislang gelegentlich mißachteten Forderung, nicht verschiedene Modelle an dieselben Daten heranzutragen, sondern die Untersuchungen entsprechend dem gewählten Modell zu planen und dann in vorgezeichneter Weise auszuwerten, werden verschiedene Cross-over-Pläne untersucht. Verschiedene Schätzer der festen und zufälligen Effekte werden betrachtet.

H. KLINGER: Zur Verteilung der Anzahl gegenseitiger Wahlen

Bei soziometrischen Untersuchungen treten häufig Situationen der folgenden Art auf: Die  $n$  Kinder einer Schulklasse, die ins Landschulheim gehen soll, werden aufgefordert, jeweils  $K$  Mitschüler

zu benennen, mit denen das Kind eines der  $K+1$ -Bett-Zimmer im Landschulheim teilen möchte. Die Benennungen erfolgen ohne Absprachemöglichkeit, d.h. unabhängig wählt Kind  $i$  das Kind  $j$  und umgekehrt das Kind  $j$  das Kind  $i$ , so spricht man von einer "gegenseitigen Wahl".

Für das Modell mit den Zufallsvariablen  $X_{ij} = 1$  bzw.  $0$ , wenn  $i$  den  $j$  wählt bzw. nicht wählt und  $P(X_{i1} = x_{i1}, X_{i2} = x_{i2}, \dots, X_{in} = x_{in}) = \frac{1}{\binom{n-1}{K}}$  für  $x_{ii} = 0$ ,  $x_{ij} \in \{0, 1\}$   $j \neq i$ ,  $\sum_{j=1}^n x_{ij} = K$   $i, j = 1, 2, \dots, n$  wurde bei Unabhängigkeit der  $n$  Vektoren  $X_i = (X_{i1}, X_{i2}, \dots, X_{in})$  die Verteilung der Anzahl  $Z^{(n)} = \sum_{1 \leq i < j \leq n} X_{ij} X_{ji}$  betrachtet und gezeigt, daß  $Z^{(n)}$  asymptotisch Poisson-verteilt ist mit Parameter  $\frac{K^2}{2}$ . Für  $K = 1$  wurde die exakte Verteilung für endliches  $n$  angegeben und numerische Ergebnisse vorgestellt.

#### J. KRAUTH: Nichtparametrische Homogenitätstests für paarige Stichproben

Es ist bekannt, daß aus der Symmetrie der Verteilung der Differenz zweier Zufallsvariablen nicht auf die Gleichheit der Verteilungen dieser Zufallsvariablen geschlossen werden darf. Homogenitätshypothese und univariate Symmetriehypothese stehen in keiner logischen Beziehung zueinander, folgen aber beide aus der bivariaten Symmetriehypothese. Entgegen den Aussagen in fast allen Statistikbüchern für Anwender kann man aus der Ablehnung der Nullhypothese für einen Symmetrietest (z.B. Vorzeichenstest, Vorzeichenrangtest, Friedmantest) keineswegs auf die Nichthomogenität der Verteilungen in den verbundenen Stichproben schließen. Untersuchungen der Mann-Whitney-Statistik haben zu einem asymptotisch verteilungsfreien Rangsummentest für die Homogenitätshypothese geführt. Durch eine Modifikation dieser Statistik wurde ein von der zugrundeliegenden Verteilung auch für endliche Stichprobenumfänge unabhängiger Erwartungswert erreicht. Mit Hilfe einer oberen Schranke für die Varianz und der Ungleichungen von Tschebyscheff und Cantelli ergibt sich damit ein konservativer zweiseitiger und einseitiger verteilungsfreier finiter Test für die Homogenitätshypothese.

O. LUDWIG: Beziehungen zwischen Parametern und Extremwertungleichungen und deren Anwendung auf ein Problem der Rechtsmedizin

Bei der Bestimmung des Blutalkoholgehaltes werden an einer Blutentnahme fünf Bestimmungen durchgeführt, 3 nach dem Widmark- und 2 nach dem ADH-Verfahren. Gelegentlich äußern Juristen Zweifel an der Exaktheit der Bestimmung, wenn alle 3 Widmarkwerte größer sind als die beiden ADH-Werte oder wenn es umgekehrt ist. Hier wird folgende Verallgemeinerung betrachtet. Gesucht sei die Wahrscheinlichkeit  $P(\max[x_1, \dots, x_{n_1}] < \min[y_1, \dots, y_{n_2}])$  dafür, daß der größte (x-)Wert der 1. Meßmethode kleiner ist als der kleinste (y-)Wert der 2. Meßmethode. Wenn die  $x_i$  und  $y_i$  identisch und unabhängig verteilt sind, ist diese Wahrscheinlichkeit  $1 / \binom{n_1 + n_2}{n_1}$ . Ist dies jedoch nicht der Fall, hängt sie vom Typ der Verteilungsfunktion(en), von den Parametern, z.B.  $\mu_i$  und  $\sigma_i$ , und von den Abhängigkeitsverhältnissen ab. Für einige wichtige Fälle wird dieses Problem untersucht, und die Ergebnisse mit den aus 1847 Blutentnahmen empirisch gewonnenen Ergebnissen verglichen.

D. MORGENSTERN: Median in mehreren Dimensionen

Die Halbierungseigenschaft des Medians im ein-Dimensionalen wird bekanntlich auf 2 Dimensionen durch eine Viertelungseigenschaft durch ein orthogonales Geradenpaar ausgedehnt, welches außer einem Punkt ("Median") noch Hauptachsenrichtungen ergibt (robust!). Die 3-dimensionale Ausdehnung auf 3 paarweise Orthogonalebenen, die eine gegebene Wahrscheinlichkeit achteln, ist - wenn auch manchmal behauptet - falsch und muß durch die Bedingung, daß in den "Ecken" abwechselnd  $\frac{1}{8} \pm a$  liegt, ersetzt werden. Die teilweise topologischen Beweis-Methoden können auch für "Sandwich"-Probleme, Probleme auf der Kreislinie, der Kugelfläche und für Probleme, die gleichzeitige Orthogonalgeradenpaare in 2 Ebenen zur Definition robuster "kanonischer Variabler" und durch Benutzung komplizierterer Figuren (z.B. Parallelgeraden, Kreise,  $120^\circ$ -Winkel) zur Definition vieler robuster Maße wie "Hauptlängen" etc. verwendet werden.

### A. NEISS: Optimale Stichprobenpläne für die Sterilitätsprüfung

In einer Charge von  $N = 16.000$  Ampullen seien  $M$  nichtsterile Ampullen enthalten. In einer Stichprobe vom Umfang  $n$  seien  $m$  Ampullen unbrauchbar. Die Charge wird angenommen, wenn  $m = 0$  ist, somit wird sie abgelehnt. Frage: Wie groß ist  $n$  zu wählen? Zur Beantwortung dieser Frage werden Kosten eingeführt und der erwartete Gewinn  $G(n,p) = -(H + na) + (1 - p)^n [(N - n)c - pNb]$  betrachtet. Dabei sind  $H$  die Kosten für die Herstellung der Charge;  $a$  die Kosten pro Ampulle für die Sterilitätsprüfung;  $c$  der Verkaufspreis pro Ampulle und  $b$  die Kosten, die anfallen, wenn eine Ampulle unsteril ist. Außerdem sei  $p = M/N$ . Als optimales  $n$  wird dasjenige gewählt, für das der maximale Verlust ein Minimum wird (Minimax-Lösung). Für einige Beispiele wird der optimale Stichprobenumfang angegeben. Außerdem wird noch die Problematik von Bayes-Lösungen für dieses Problem diskutiert.

### H. NOWAK: Tests in linearen Modellen mit Resteffekten

In der Praxis läßt es sich gelegentlich nicht verhindern, daß an Versuchseinheiten (VE) verschiedene Behandlungen in zeitlicher Aufeinanderfolge durchgeführt werden, so daß Resteffekte, d.h. Nachwirkungen der Behandlungen beim folgenden Meßzeitpunkt, nicht ausgeschlossen werden können. Jeweils  $n$  VE erhalten die Behandlungen in derselben Reihenfolge.

Die Verteilungen der Zufallsvariablen  $\eta_{ikl}$  ( $i = 1, \dots, t$  Meßzeitpunkt;  $k = 1, \dots, q$  Reihenfolge;  $l = 1, \dots, n$  Wiederholung) werden parametrisiert durch

$m$	Gesamtmittel
$t_i$	Effekt des Zeitpunkts $i$
$a_v$	(Haupt-)Effekt der Behandlung $v$ ( $v = 1, \dots, a$ )
$r_v$	Resteffekt der Behandlung $v$
$b_{\pi}^2$	Varianz des zufälligen VE-Effektes $\pi_{kl}$
$b_{\epsilon}^2$	Varianz des Meßfehlers $\epsilon_{ikl}$

Durch  $z(i,k) \in \{1, \dots, a\}$  wird jeder VE der Reihenfolge  $k$  zur Zeit  $i$  eine Behandlung zugeteilt. Es werden keine Vorbehandlungen durchgeführt.

Ein derartiges Modell wurde bisher nur von Grizzle (1965, 1974) in einen speziellen Versuchsplan für  $a=2$  behandelt. Für beliebige  $a$  und für große Klassen von Versuchsplänen werden Schätzer für  $r$  sowie ein Test der Hypothese  $H_0^{(r)} : r_1 = \dots = r_a$  angegeben. Die Erweiterung auf einen weiteren Faktor wird angedeutet.

G. OBERHOFFER: Ausbildung von Medizinstudenten im Fach "Biomathematik" - Didaktische Notwendigkeiten und reale Behinderungen

Ausgehend von dem durch die Approbationsordnung für Ärzte, dem Gegenstandskatalog für das Fach Biomathematik wird der Sach- und Themenrahmen abgesteckt. Die Überschneidungen der Gebiete Medizin - Mathematik - Informatik wird unter den Aspekten "Methoden" und "Probleme/Aufgaben" besprochen. Danach werden (allgemeiner) die didaktischen Mindestanforderungen im einzelnen abgehandelt, sowohl als positive Anregungen/Forderungen, wie auch als negative "Todsünde", die vermieden werden sollten. Auf die notwendige Rücksichtnahme auf Wissensniveau und Vorstellungswelt der Auszubildenden, die "subvertikal" fortlaufend mit der Lehrveranstaltung simultan miterfolgen sollte, wird besonders hingewiesen. Danach werden die Lernhilfen, sowohl die lehrergebundenen, wie auch die für selbständiges Studium geeigneten Formen, kurz abgehandelt. Als letzter Abschnitt werden die Behinderungen der vorgesehenen Ausbildung der Medizinstudenten durchgesprochen. In der anschließenden Diskussion wurden Erfahrungen verschiedener Universitäten geschildert, und insbesondere die Gefahr einer zu großen Reglementierung der Ausbildungsgestaltung von verschiedenen Aspekten betrachtet.

N. PYHEL: Ein verteilungsfreier Test auf Wechselwirkungen im Split-plot-design (Profilanalyse)

Wir betrachten das folgende Verlaufskurven-Modell: Seien  $Y_{ik} = (Y_{ik1}, \dots, Y_{ikc})$  stochastisch unabhängige Zufallsvektoren mit Verteilungsfunktionen  $F_{ih}$  gleichen Typs, d.h.

$F_{ih}(y) = F(y - \mu_{ih}) \quad \forall y \in \mathbb{R}^c$ , dabei  $\mu_{ih} \in \mathbb{R}^c$  mit Indices  $1 \leq h \leq n_i$ ,  $1 \leq i \leq r$ . Wir benutzen die Indizierung  $Y = (Y_{11}, \dots, Y_{1n_1}, \dots, Y_{r1}, \dots, Y_{rn_r})$ , analog  $\mu \in \mathbb{R}^N$ ,  $N := n \cdot c$ ,  $n_i := \sum n_{ij}$ . Die zu untersuchende Nullhypothese der Profilanalyse lautet:

$$H_0 : \mu_{ikj} - \mu_{ik, j+1} = \Delta_j \in \mathbb{R} \quad \forall ih, 1 \leq j < c.$$

$$\Leftrightarrow \mu_{ikj} - \bar{\mu}_{ik} \cdot \bar{\mu}_{..j} + \bar{\mu}_{..} = 0 \quad \forall ikj$$

$$\Leftrightarrow K\mu = 0, \quad K := (I_n - \frac{1}{n} \mathbf{1}_n \mathbf{1}_n') \otimes (I_c - \frac{1}{c} \mathbf{1}_c \mathbf{1}_c')$$

Definiere  $\epsilon := Y - \mu$  und die Transformation  $T(Y) := KY = K\mu + K\epsilon$ , die eine Darstellung als Maximal-Invariante besitzt. Wenn wir mit  $F_{H_0}^T$  und  $F_{H_1}^T$  die das Testproblem definierenden Verteilungsklassen und mit  $F_N(S_n \otimes \{1_{S_c}\})$  die Klasse aller Verteilungen auf  $(\mathbb{R}^N, \mathcal{B}^N)$  mit  $\pi(P) = P \quad \forall \pi \in S_n \otimes \{1_{S_c}\}$  bezeichnen, so erhalten wir folgenden Satz:

- $F_{H_0}^T \subseteq F_N(S_n \otimes \{1_{S_c}\})$
- $F_{H_1}^T \cap F_N(S_n \otimes \{1_{S_c}\}) = \emptyset$
- $\exists Q_N \subseteq S_n \ni F_{H_0}^T \subseteq F_N(Q_N)$   
 $\Rightarrow Q_N \subseteq S_n \otimes \{1_S\}$

Das Testproblem  $F_{H_0}^T$  vs  $F_{H_1}^T$  ist also eingebettet in ein Invarianzproblem, daß sich unter Verwendung einer Statistik  $L = \|T\|$  mit geeigneter Norm  $\|\cdot\|$  analog zum Pitman'schen Ansatz lösen läßt. Die asymptotische Behandlung dieses Testproblems erfolgt durch eine Äquivalenzbetrachtung zum Varianzanalytischen Wechselwirkungstest im Split-plot-design.

#### R. REPGES: Bemerkungen zur praktischen Anwendung des nichtparametrischen Wechselwirkungstests im Split-plot-design

Im klassischen SP-Design liegt eine Kovarianzmatrix vor mit der Spektraldarstellung

$$V = I_p \otimes I_n \otimes (I_q - \frac{1}{q} S_q) \sigma_\epsilon^2 + I_p \otimes I_n \otimes \frac{1}{q} S_q (\sigma_\epsilon^2 + q \sigma_q^2)$$

und dem Parameterraum  $\Omega = (I_p \otimes \frac{1}{n} S_n \otimes I_q) \mathbb{R}^{pqn}$ . Schreibt man  $V = \sigma_\epsilon^2 Q_1 + (\sigma_\epsilon^2 + q \sigma_q^2) Q_2$  und  $\Omega = P \mathbb{R}^N$ , so testet der klassische F-Test eine Hypothese  $\Omega \cap Q_1(\mathbb{R}^N)$  gegen das Residuum

$(\mathbb{R}^N - \Omega) \cap Q_i (\mathbb{R}^N)$ . Die Wechselwirkungshypothese hat  $i = 1$  und  $\Omega_W = (I_p - \frac{1}{p} S_p) \otimes \frac{1}{n} S_n \otimes (I_q - \frac{1}{q} S_q) \mathbb{R}^N = W \mathbb{R}^N$ . In dieser Bezeichnung lautet die Teststatistik für den nichtparametrischen Test:  $L = t'Wt$  mit  $t = (I_n - \frac{1}{n} S_n) \otimes (I_q - \frac{1}{q} S_q) Y$ ,  $n = n \cdot p$ . Zur Anwendung sind alle Werte  $L(\pi t)$  der Teststatistik zu betrachten, wenn  $\pi$  die symmetrische Gruppe  $S_n$  durchläuft. Es zeigt sich, daß nur  $m = (n)! / ((p!) (n!)^p)$  verschiedene Werte vorkommen können. Ein Algorithmus zur Erzeugung dieser  $m$  Permutationen durch ein "revolving door"-Prinzip wird vorgestellt.

O. RICHTER: Systemanalyse Biochemischer Reaktionssysteme im Hinblick auf pathologische Entartung

Biochemische Reaktionssysteme lassen sich darstellen durch nicht-lineare Differentialgleichungssysteme, deren Terme die enzymkinetischen Gesetze darstellen. Die Lösung des stationären Systems ist i.allg. nicht mehr explizit darstellbar. Durch Approximation der nichtlinearen Terme durch Potenzfunktion (Entwicklung des Logarithmus der Geschwindigkeitsfunktion) erhält man für unverzweigte Systeme die Darstellung  $x_i = \alpha_i \prod_j x_j^{g_{ij}} - \beta_i \prod_j x_j^{h_{ij}}$ , wobei  $x_i$  Konzentrationen bedeuten, und  $g_{ij}$  und  $h_{ij}$  Wechselwirkungsparameter sind für die Wechselwirkung zwischen der  $i$ -ten und  $j$ -ten Komponente des Systems bzgl. der Produktion bzw. der Elimination von  $x_i$ . Für dieses System existieren stationäre Lösungen in expliziter Form, so daß Stabilitätsuntersuchungen durchgeführt werden können. Am Beispiel des Blutgerinnungssystems, Enzymkaskaden mit Rückkoppelungen, werden Bedingungen aufgezeigt für Instabilitäten, die in Zusammenhang mit einer Verbrauchskoagulopathie stehen. Therapien, in dem Modell Parameteränderungen, werden analysiert bzgl. der Eigenschaft, den Stabilitätsbereich zu erweitern.

Chr.L. RÖMKE: Vorhersagebereiche und Vertrauensbereiche für binomialverteilte oder poissonverteilte Größen

Vorhersagebereiche und Vertrauensbereiche sind begriffsmäßig ganz verschiedene Sachen. Von Anwendern werden sie jedoch oft mit-

einander verwechselt. Für binomialverteilte und poissonverteilte Größen kann anhand von Beispielen von Bereichen beider Art mit Hilfe von Figuren gezeigt werden, daß in der Praxis der Unterschied zwischen beiden Arten von Bereichen bald klein wird, wenn die Verteilungen annähernd symmetrisch werden.

#### G. SAWITZKI: Schätzung in einem dynamischen Modell

Bei nichtlinearen dynamischen Modellen können - im Gegensatz zur linearen Situation - auch Verzweigungen und Sprünge auftreten. Treten nur endlich viele Verzweigungen auf, so kann man unter Regularitätsvoraussetzungen (wie z.B. in der elementaren Katastrophentheorie erfüllt) einfache Schätzer für die linearisierte und diskretisierte Situation rekursiv angeben. (Optimalitätskriterium: mittlere quadratische Abweichung)

a) linearer Fall: Für das System

$$Y_t = G_t \cdot X_t + V_t \quad (\text{Beobachtung } m\text{-dimensional}) \quad V_t \sim N(\mu(V_t), \text{cov}(V_t)) \text{ bekannt.}$$

$$X_t = F_t \cdot X_{t-1} + W_t \quad (\text{Parameter für die Beobachtung, od. "innere Zustände } n\text{-dimensional}) \quad W_t \sim N(\mu(W_t), \text{cov}(W_t)) \text{ bek.}$$

Nach Kalman kann für unabhängige Zuwächse der optimale Schätzer  $\hat{x}(y^t)$ ,  $y^t = (y_1, \dots, y_t)$  rekursiv angegeben werden:  $\hat{x}(y^t) = E(x_t | y^t) = f(\hat{x}(y^{t-1}), y_t)$ . Die Kovarianz von  $\hat{x}$  kann ebenfalls rekursiv angegeben werden.

b) nichtlinearer Fall, regulärer Punkt: die Diskretisierung und Linearisierung kann direkt durchgeführt werden.

c) nichtlinearer Fall, Verzweigungspunkt: die stationäre Menge des deterministischen Ausgangsmodells  $X(t) = \tilde{F}(t, X(t))$  kann in "Blätter" zerlegt werden, die ihrerseits linearisierbar sind. Sind  $\{M_i\}_{i=1, \dots, r}$  die der Blätterung entsprechenden linearen Modelle, so ist  $P_t(M_i | Y^t) = P_{t-1}(M_i | Y^{t-1}) = p(Y_t | M_i, Y^{t-1})$  eine hinreichende Approximation der Aufspaltung nach Blättern; die Hypothese  $\{x_t \in M_i\}$  kann gegen  $\{x_t \in M_j\}$  aufgrund der Beobachtung  $y^t$  getestet werden; Probability-ratio kann rekursiv berechnet werden.

d) nichtlinearer Fall, Sprungpunkt: das dynamische System

$d_x = \tilde{F}(t, X(t) dt + \tilde{w} dw$  führt zu Mischverteilungen; eine Linearisierung ist nicht mehr adäquat.

Th. SCHÄFER: Ober die optimale Zahl von Variablen bei der Zwei-Gruppen-Diskriminanzanalyse

Häufig wird in der medizinischen Statistik an einer festen Zahl von Fällen eine große Anzahl von Variablen beobachtet und es stellt sich die Frage, mit wievielen (bzw. welchen) Variablen man in die Analyse eintreten soll. Eine Untersuchung des totalen Klassifikationsfehlers bei der klassischen linearen Diskriminanzanalyse auf der Grundlage einer Approximation von Okamoto 1963 bestätigt die einleuchtende Tatsache, daß die optimale Anzahl von der Numerierung der Variablen abhängt. Für die schrittweise aufbauenden Verfahren wird vorgeschlagen, die optimale Variablenzahl  $d_{opt}$  aus der Mahalanobisdistanz (MD)  $\Delta_1$  der (gemäß dem Kriterium der empirischen MD) trennwirksamsten Variablen und aus der gemeinsamen MD  $\Delta_K$  aller beobachteten Variablen zusammen unter Zugrundelegung des Modells

$$\Delta_d = \Delta_1 \frac{1-\beta^d}{1-\beta} \quad \beta = 1 - \frac{\Delta_1^2}{\Delta_K^2}$$

(für das Wachstum der MD) näherungsweise zu berechnen.

$d_{opt}$  läßt sich in Abhängigkeit von  $\Delta_1, \beta$  und dem Umfang  $N$  der Lernstichprobe tabellieren. Zur Verwendung solcher Tabellen benötigt man geeignete Schätzungen von  $\Delta_1$  und  $\Delta_K$ .

Nun läßt sich aus der quadrierten empirischen MD  $D_d^2$  auf bekannte Weise ein erwartungstreu und konsistenter Schätzer für  $\Delta_d^2$  gewinnen. Dieses Verfahren setzt jedoch eine von den Daten unabhängige Numerierung der Variablen voraus und kann - was weitgehend unbekannt sein dürfte - bei der schrittweisen Diskriminanzanalyse nicht verwendet werden, da sonst infolge der Bevorzugung solcher Variablengruppen mit großen empirischen MD' die zugehörigen theoretischen MD' überschätzt werden.

Zur Korrektur dieses auf der Maximierung beruhenden Effektes (der nur bei  $d = k$  nicht auftritt) wird im Hinblick auf die Berechnung von  $d_{opt}$  aus  $\Delta_1$  und  $\Delta_K$  für  $d = 1$  ein grobes Korrekturverfahren vorgeschlagen.

Im Fall multivariater Bernoulliverteilungen stimmen die auf die vorgeschlagene Weise ermittelten Werte für  $d_{opt}$  überraschend gut mit denen von Hughes 1968 nach einem ganz anderen Ansatz berechneten überein.

D. SCHENZLE: Epidemiologische Modelle zur Analyse von Prävalenzdaten

Gegeben sei zu einem bestimmten Zeitpunkt die Altersverteilung von Suszeptiblen (etwa bzgl. Hepatitis A) in einer Zufallsstichprobe aus einer Population. Durch Anwendung eines deterministischen Modells ist es dann möglich, Information über die frühere endemische Situation in der betreffenden Population zu erhalten. Ein Integrodifferentialgleichungssystem beschreibt die zeitliche Veränderung der Altersverteilung von Suszeptiblen, Infektiösen und Immunen. Weitere Vereinfachungen führen zum sog. katalytischen Modell mit einer zeitabh. Infektionskraft  $\lambda(t; w_1, \dots, w_K)$ . Durch Anpassung an gegebene Prävalenzdaten erhält man Schätzungen  $\hat{w}_1, \dots, \hat{w}_K$  für die Parameter. An Beispielen wurde die Anwendung des Verfahrens demonstriert.

W. SENNEKAMP: Auswertung von Verlaufsbeobachtungen - univariat oder multivariat?

Bei im Wesentlichen gleichen Voraussetzungen hängt die Teststärke von univariater und multivariater Varianzanalyse von Parametern ab, die in der konkreten Auswertung unbekannt sind. Durch eine Simulation mit realistischen Parametern, die durch eine umfangreiche Vorstudie gewonnen wurden, konnte gezeigt werden, daß die univariate Auswertung bei typischen Kovarianzstrukturen teststärkere Entscheidungen liefert.

J. SIEGERSTETTER: Probleme bei der Stichprobenauswahl im Hinblick auf die Auswertung von Krankenkassendaten

Um der Frage nachzugehen, ob zwischen der Inanspruchnahme medizinischer Leistungen und der sozialen Schicht ein Zusammenhang

besteht, soll eine Stichprobe der Anspruchsberechtigten einer Krankenkasse gezogen werden.

Der besonderen Situation entsprechend - es existiert z.B. keine Liste der Elemente der Zielgesamtheit - werden drei verschiedene Stichprobenauswahlverfahren vorgeschlagen, darunter zwei Klumpenverfahren. Neben den Problemen bei der Ziehung soll auch diskutiert werden, wie diese Auswahlverfahren bei der späteren Analyse der Daten berücksichtigt werden müssen.

#### H.J. TRAMPISCH: Modellauswahl bei der Diskriminanzanalyse

Es wird das Problem der Minimierung des mittleren Fehlers von Zuordnungsfunktionen aus einer endlichen Klasse solcher Funktionen bei endlichem Stichprobenumfang behandelt. Hierzu wird der Begriff des Modells zur Konstruktion von Zuordnungsregeln sowie der Begriff der Modellfamilie mit fallenden Fehlern eingeführt. Die in der Praxis am häufigsten verwendeten Modellfamilien ergeben sich als Modellfamilien mit fallenden Fehlern für alle zugrundeliegenden Verteilungen über dem entsprechenden Maßraum. Auf das Problem der Parameterschätzung wird eingegangen und gezeigt, daß die üblichen Schätzmethode (LS- bzw. ML-Schätzer) i.allg. nicht zu optimalen Parametern im Sinne der Minimierung der Fehlerraten für wachsenden Stichprobenumfang führen. Abschließend werden Ergebnisse einer Monte-Carlo-Studie mit einer bestimmten Modellfamilie bei endlichem Stichprobenumfang vorgestellt. Für eine breite Klasse von zugrundeliegenden Verteilungen stellt sich dabei die Auswahl eines Modells bei festem Stichprobenumfang aus einer Modellfamilie als sinnvoll heraus.

#### E. WALTER: Familien von Lokalisationsparametern

Neben der Familie  $M(t) = e^{(1/t) \cdot \ln E(X^t)}$   $t \in \mathbb{R}_1$ , die nur für nichtnegative Verteilungen definiert ist und als Spezialfall neben Erwartungswert ( $t = 1$ ), geometrischem Mittel ( $t = 0$ ) auch die beiden Extremwerte ( $t = -\infty, +\infty$ ) umfaßt, wird als zweite Familie  $L(t) = \frac{1}{t} \ln E(e^{tX})$  mit folgenden Eigenschaften  $L(t) \geq L(t')$

wenn  $t > t'$  und  $L(0) = E(X)$  angegeben. Es gilt für symmetrische Verteilungen in  $\mu$  :  $L(t) + L(-t) = 2\mu f_1$   $t \in \mathbb{R}_1$ .  $L(t)$  ist auch für Zufallsvariable, die negative Werte annehmen können, definiert.

N. WERMUTH: Neue Pfade zur Pfadanalyse

Die Pfadanalyse, vorgeschlagen vom Genetiker S. Wright (1923), wird in Beziehung gesetzt zu linearen rekursiven Gleichungen, die der Ökonometriker H. Wold (1954) beschrieben hat, und zur mathematisch-statistischen Theorie der Kovarianzselektion (Dempster, 1972). Damit wird erreicht, daß sich 1. Bedingungen angeben lassen, in denen Wright's Regeln eindeutig anwendbar sind; daß sich 2. eine theoretische Rechtfertigung für ursprünglich heuristische Vorschläge angeben läßt und daß sich 3. die Pfadanalyse über ein Suchverfahren nach multiplikativen Modellen (N. Wermuth, 1976) als exploratives Verfahren einsetzen läßt.

H.E. WICHMANN: Mathematische Problematik bei Modellen zur Blutbildung

In den Entwicklungsreihen der Blutzellen treten 4 verschiedene Zelltypen auf: Stammzellen, proliferierende und nichtproliferierende unreife Zellen sowie reife Funktionszellen. Ausgehend von der v. Foerster Gleichung werden die Dgl. hergeleitet, die sich bei altersabhängigen bzw. altersunabhängigen Zellübergängen ergeben. Diese Ergebnisse werden auf zustandsabhängige Reifungszeiten verallgemeinert. Für das Stammzellcompartment werden die Bedingungen angegeben, unter denen der Regelkreis optimal arbeitet.

Zusammengefaßt ergibt sich, daß gewöhnliche Dgl. sowie spezielle Formen von Dgl. mit festen oder variablen Retardierungen auftreten können. Hierfür werden Stabilitätsbedingungen untersucht.

Nach einer Erweiterung auf pathologische Regelkreise wird der Anwendungsbereich der Modelle aufgezeigt: Auslenkungen aus der Gleichgewichtslage, der Einfluß veränderter Umweltfaktoren sowie Krankheitszustände und Therapieverläufe werden simuliert und mit Daten verglichen.

W. WIDDRA: Auswertung von Laborparametern zur Beurteilung der Verträglichkeit von Arzneimitteln

An erster Stelle steht die medizinische Beurteilung des Einzelfalles - ein Problem der Medizin und der Datenverarbeitung. Daneben steht die statistische Prüfung auf zeitliche Veränderungen. Überlegungen zu den Verteilungsannahmen führen zur Wahl nicht-parametrischer Methoden - Wilcoxon-Test, Friedman-Test, Permutationstests im uni- und bivariaten Fall.

Chr. WOLFRUM: Überlegungen zur Einzelfalldiagnostik auf Rangtests

Nach dem Modell der klassischen (psychologischen) Testtheorie setzt sich der Beobachtungswert eines Probanden aus dem wahren Wert und einem Meßfehler zusammen ( $X_i = T_i + E_i$ ). Für den Beobachtungswert wird eine intraindividuelle Normalverteilung vorausgesetzt; der Erwartungswert ist  $T_i$ , die Varianz ist zunächst unbekannt.

Um nicht den Beobachtungswert, der ja eine Punkt schätzung für den wahren Wert darstellt, interpretieren zu müssen, wird über die intraindividuelle Normalverteilung ein Konfidenzintervall berechnet, wobei die Varianz durch die Gruppenfehlervarianz geschätzt wird.

Um die Voraussetzung von Normalverteilungen zu vermeiden, kann ein testtheoretisches Modell für ordinale Daten betrachtet werden (Schulman, Psychometrika 40, 1925). Es besteht nun das Problem, mit Hilfe der Rangzahl, die der Proband in Bezug auf eine Zufallsstichprobe aus der Zielpopulation erhält, seinen wahren Wert, bzw. ein Konfidenzintervall dafür zu schätzen, das er bezüglich der Population erhalten würde. Dieses geschieht mit Hilfe der Ungleichung von Tschebyscheff.

M. Schumacher (Dortmund)

