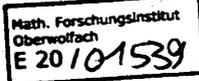


Tagungsbericht 8|1977



Mathematische Methoden in der Medizin

20. 2. bis 26. 2. 1977

Die diesjährige Tagung über mathematische Methoden in der Medizin stand unter der Leitung der Herren Immich (Heidelberg) und Schach (Dortmund). Ein Teil der 36 Vortragenden setzte sich kritisch mit der Anwendung klassischer Verfahren in der Praxis der medizinischen Statistik auseinander, untersuchte etwa, wie realistisch gewisse Voraussetzungen der Modelle im Einzelfall sind, und wie man sich durch geeignete Modifikationen bzw. Korrekturen gegebenenfalls helfen kann. Die anderen Vorträge behandelten neben einer Reihe von theoretischen Fragestellungen auch einige Methoden und Lösungswege, die unmittelbar in der Auseinandersetzung mit konkreten Problemen erarbeitet worden waren.

Die äußerst anregenden gemeinsamen Diskussionen fanden wegen der großen Anzahl von Vorträgen z.T. noch in den Abendstunden statt, und gaben Gelegenheit zu einem intensiven Erfahrungsaustausch, der dann in einer Fülle von Einzel- und Gruppengesprächen häufig bis spät in die Nacht fortgesetzt wurde.

Teilnehmer

K. Abt, Frankfurt	H.J. Jesdinsky, Düsseldorf
J. Bammert, Freiburg	H. Klinger, Düsseldorf
J. Berger, Mannheim	J. Krauth, Düsseldorf
H.H. Bock, Hannover	O. Ludwig, Bad Nauheim
E. Brunner, Göttingen	D. Morgenstern, Hannover
K. Daniel, Bern	A. Neiß, München
U. Feldmann, Hannover	H. Nowak, Aachen
Th. Gasser, Mannheim	G. Osius, Bremen
W. Günselmann, Erlangen	N. Pyhel, Aachen
G. Hommel, Erlangen	R. Repges, Aachen
P. Ihm, Marburg	H. Riedwyl, Bern
H. Immich, Heidelberg	Chr. L. Rümke, Amsterdam

S. Schäch, Dortmund

Th. Schäfer, Dortmund

J. Siegerstetter, München

E. Sonnemann, Hamburg

H. Thöni, Stuttgart-Hohenheim

J. Timm, Bremen

H. Umbach, Freiburg

N. Victor, Gießen

J. Wahrendorf, Heidelberg

E. Walter, Freiburg

H. Witting, Freiburg

F.X. Wohlzogen, Wien

G.K. Wolf, Heidelberg

R. Zentgraf, Heidelberg

Vortragsauszüge

K. ABT: Skalenunabhängige multivariate nicht-parametrische Toleranzbereiche

Es wird gezeigt, daß die aufgrund der Forderung $P\{U(T) \leq \gamma\} = 1 - \alpha$ nach den Ergebnissen und Vorschlägen von Tukey (1947) und Fraser (1951), beide AMS, zu konstruierenden nicht-parametrischen γ -Toleranzbereiche für den Vektor $X = (X_1, X_2, \dots, X_p)$ von stetigen Zufallsvariablen skalenabhängig sind.

Für den Fall $p=2$ wird nun bei n vorliegenden Beobachtungen $X_i = (X_{1i}, X_{2i})$, $i = 1, \dots, n$, ein Verfahren vorgeschlagen, das in skalenunabhängigen Toleranzbereichen resultiert. Das Verfahren besteht in der sequentiellen Konstruktion von Parallelogrammen L_j , $j = 1, 2, \dots, k$, wobei die Seiten von L_j als Parallelen zu der jeweiligen Diagonalen von L_{j-1} derart gelegt werden, daß sie durch die bezüglich dieser Diagonalen extrem liegenden Punkte X_i hindurchgehen.

Aufgrund der entsprechenden Ergebnisse von Fraser (1951) wird

- 1) die Reihenfolge der 4 Seiten jedes der sequentiell zu konstruierenden k Parallelogramme randomisiert, um Bevorzungen einer bestimmten Begrenzungsrichtung zu vermeiden, sowie
- 2) eine von t gebundenen Beobachtungen ("ties") zufällig zur Konstruktion der jeweiligen Geraden ausgewählt.

Die für den Fall $p > 2$ mögliche Verallgemeinerung des Verfahrens und seine Anwendung zur Konstruktion von mehrdimensionalen Normbereichen in der Medizin wird diskutiert.

J. BMMERT: Ein pragmatisches Testprinzip auf geordneten Stichprobenräumen

Gegeben sei ein geordneter Stichprobenraum (S, \preceq) . Die inhaltliche Bedeutung von $x \preceq x'$ sei: "x spricht mehr als x' für die Gegenhypothese H_1 " (mögliche Präzisierung (*):

$$x \preceq x' \Rightarrow \forall H \in H_1 \frac{P(x|H)}{P(x|H_0)} \geq \frac{P(x'|H)}{P(x'|H_0)} .$$

Für zulässige kritische Bereiche K zwei pragmatische Forderungen:

I. K muß Anfang in (S, \preceq) sein

II. K muß in (S, \preceq, P_{H_0}) nivelliert sein, d.h. $x \in K$, $F(x') \leq F(x) \Rightarrow x' \in K$, mit $F(x) = P\{x'; x' \preceq x | H_0\}$.

Die schwächere Forderung I ist unter (*) gerade eine Unverfälschtheit. Die Verschärfung II wird man als "Omnibustest" gegen reich zusammengesetzte H_1 verwenden, wenn man kein schärfebezogen optimales Verfahren gegen das volle H_1 kennt.

Der durch II eindeutig definierte Test existiert stets und ist relativ leicht zu berechnen. Auch die zweiseitige Formulierung wird angegeben.

Beispiel: nivellierter Test gegen die Klasse H_1 aller monotonen Trends (zweiseitig) in 2×3 -Feldertafeln. Schärfevergleich mit χ^2 nach Cochran und Armitage mit exakter Verteilung.

Fußnote: Ist (S, \preceq) totalgeordnet, ergeben sich trivialerweise die bekannten optimalen Tests.

J. BERGER: Bemerkungen zum Vergleich klin. chem. Methoden

In der klin. Chemie wird eine neue Methode oder Methodenvariante mit einer bewährten Bestimmungsmethode i.d.R. unter "Routinebedingungen" verglichen, d.h. über einen längeren Zeitraum wird der Substratgehalt der Sera gleichzeitig mit beiden Methoden bestimmt. Der aus den Wertepaaren berechnete Korrelationskoeffizient als Maß für die Methodenübereinstimmung ist aus statistischer Sicht eine unbrauchbare Maßzahl, da sich

1. in ihm nur die den Chemikern bekannte Tatsache ausdrückt, daß mit steigender Substratkonzentration auch die Meßwerte ansteigen

und

2. der numerische Wert von r bei gleicher Methodenkonstellation vom Konzentrationsbereich der untersuchten Proben abhängt.

Vorgeschlagen wird daher der Methodenvergleichskennwert k , der folgendermaßen definiert ist $k := s_m^2 / s_p^2$ mit

$s_m^2 = (s_1^2 + s_2^2) / 2$ als mittlere gemeinsame Methodenvarianz, die man aus der täglichen Qualitätskontrolle errechnen kann und

$s_p^2 = \sum_{i=1}^n (x_{i1} - x_{i2})^2 / 2n$ als Varianz innerhalb der Meßwertpaare der Methoden.

Unter der Annahme, daß die Zufallsvariable $X_{ij} \sim N(\mu_{ij}, \sigma_j^2)$ [$i=1, 2, \dots, n$ Proben; $j=1, 2$ Methoden] und unter H_0 : "Beide Methoden messen nur mit Zufallsfehlern, keine Methode mißt unspezifische Anteile mit" läßt sich zeigen, daß

$$k \geq \frac{\chi_{n-1, 1-\alpha}^2}{n}$$

sein muß, wenn beide Methoden gut übereinstimmen.

H.H. BOCK: Ein asymptotischer Clustertest

Im Rahmen eines Mischungsmodells wird gezeigt, wie sich die Hypothese der "Homogenität" gegen die Alternative "Existenz von (translatierten) Teilpopulationen" testen läßt. Dabei wird wesentlich eine Ungleichung der Form $\int [\sum \alpha_r f(x - \mu_r)]^2 dx > \int f^2(x - \mu) dx$ benutzt. Die nichtparametrische Schätzung des Integrals $\int g^2(x) dx$ (g = Dichte der Beobachtungen; Kernmethode mit Schrittweite h) führt auf eine U-Statistik als Testgröße, deren asymptotische Verteilung (bei $N \rightarrow \infty$, $h \rightarrow 0$) berechnet werden kann. Außerdem wird behandelt: Konsistenz, asymptotische Güte bei benachbarten Alternativen, zwei Beispiele (p-dimensionale Normalverteilung, Exponentialverteilung), Hinweis auf die Schätzung unbekannter Parameter (z.B. Kovarianzmatrizen).

E. BRUNNER: Verteilungsfreie Tests für den unvollendeten Blockplan

Wenn aus versuchstechnischen Gründen für einige Blöcke bei einem einfaktoriellen Blockplan vorzeitig der Plan abgebrochen wird,

entsteht ein in der Literatur als Treppenstufen- oder Dreiecksplan bezeichneter Versuchsplan. Für diese Situation wird in Analogie zum Friedman-Test ein verteilungsfreier Test angegeben. Die asymptotische Verteilung (χ^2_{a-1}) wird hergeleitet. Für die Frage der Prüfung von Teilhypothesen wird in Erweiterung des Nemenyi-Verfahrens eine Methode zur Durchführung von Mehrfachvergleichen angegeben, die einen experimentbezogenen Fehler 1. Art kontrolliert. - Der Test ist nur anwendbar, wenn der Versuchsabbruch nicht mit den erhobenen Meßwerten zusammenhängt oder dadurch bedingt ist.

K. DANIEL: Kostenminimierung in einem sequentiellen Diagnosemodell

Ein Diagnosemodell sei gegeben durch das Tupel $(\vec{p}, \vec{a}, \vec{c})$ mit $\vec{c} = (c_1, \dots, c_I)$, $c_i > 0$, $\vec{a} = (a_1, \dots, a_I)$; $0 \leq a_i < 1$; $\vec{p} = (p_1, \dots, p_I)$ $p_i > 0$, $\sum_1^I p_i = 1$. Unter den optimalen Programmen, die die erwarteten Kosten minimieren, wird die Klasse P_V charakterisiert, die die Kostenvarianz minimieren. P_V ist identisch mit der Klasse von Programmen, die auch die erwartete Anzahl der Behandlungen minimiert. Wird die Reihenfolge der Prioritäten vertauscht, ergibt sich eine Charakterisierung der Programme P_C , die die erwarteten Kosten minimieren. Es werden Bedingungen angegeben, unter denen die Reihenfolge der Prioritäten keinen Einfluß auf das Ergebnis hat.

U. FELDMANN: Ein Compartmentmodell zur Populationskinetik

Die mathematische Darstellung populationskinetischer Prozesse erfolgt überwiegend in der Notation von Verzweigungsprozessen. Ein durch von Foerster 1959 eingeführter deterministischer Ansatz zur Darstellung der Altersdichte-Funktion $y(t, a)$ einer Population

$$\frac{\partial y(t, a)}{\partial t} + \frac{\partial y(t, a)}{\partial a} = -(k_0(t, a) + k(t, a)) \cdot y(t, a)$$

mit $y(t, 0) = r \int_0^{\infty} k(t, a) y(t, a) da$ und $y(0, a) = k_0(a)$ (a = Alter, k_0 = Todesrate, k = Generationsrate, r = Reproduktion) gestattet Verallgemeinerungen, durch die altersabhängige mehrdimensionale kinetische Prozesse im Sinne der Compartmenttheorie beschrieben und bei in vitro Wachstumsexperimenten in der Medizin

angewendet werden können.

Unter der Annahme der zeitlichen Homogenität entspricht dieser Ansatz den Erwartungswerten von mehrdimensionalen Bellman-Harris-Prozessen.

Th. GASSER: Testen von Symmetrie ohne Normalität

Während für das Testen auf Symmetrie einer Verteilung bei bekanntem Symmetriezentrum θ verschiedene Verfahren existieren, so ist nicht viel bekannt für θ unspezifiziert. Es wird vorgeschlagen, die Differenz zwischen symmetrisch gelegenen Intervallen der Ordnungsstatistiken zu berechnen und darauf einen Vorzeichen- oder Wilcoxon-Test anzuwenden. Simulationen für $N = 20, 40, 100$ zeigen für eine breite Klasse von symmetrischen Verteilungen approximative Verteilungsunabhängigkeit und gute Macht auch für kurzschwänzige Alternativen.

Asymptotische Resultate unterstützen die Annahme einer schwachen Variabilität über den Hypothesenraum, wobei mit einer Studentisierung asymptotische Verteilungsfreiheit zu erzielen ist. Praktische Beispiele illustrieren die diskriminatorische Schärfe des Verfahrens, wobei es sich lohnt, sich auf die äußeren 2/3 der Stichprobe zu beschränken.

W. GUNSELMANN: Die Maximum-Likelihood-Schätzungen der Parameter einer Multinomialverteilung unter bestimmten Nebenbedingungen

Bei der Untersuchung gewisser medizinischer Probleme treten multinomialverteilte Zufallsvariable (X_1, X_2, \dots, X_6) auf, deren i. allg. unbekannte Verteilungsparameter $\pi_1, \pi_2, \dots, \pi_6$ den Nebenbedingungen

$$\pi_1 - \pi_2 = \pi_3 - \pi_4 = \pi_5 - \pi_6$$

genügen.

Es wird eine Methode zur Bestimmung der Maximum-Likelihood-Schätzer p_1, p_2, \dots, p_6 angegeben.

G. HOMMEL: Ein Zweifweg-Entscheidungsproblem bei multiplen Tests

In manchen statistischen Untersuchungen, bei denen n Tests mit der gleichen Irrtumswahrscheinlichkeit α angewendet werden, steht nicht so sehr die Frage im Vordergrund, für welche Einzelaussage man sich entscheidet, sondern die, ob überhaupt "im Material etwas drinsteckt". Sind H_{0i} die Nullhypothesen und H_{1i} die Gegenhypothesen der einzelnen Fragestellungen ($i=1, \dots, n$), so läßt sich dies als Zweifweg-Entscheidungsproblem mit den Hypothesen

$$H_0 = \bigcap_{i=1}^n H_{0i} \quad \text{gegen} \quad H_1 = \bigcup_{i=1}^n H_{1i}$$

formulieren.

Berücksichtigt man bei den einzelnen Tests nur das Ergebnis "signifikant bei α oder nicht", so wird gezeigt:

$$P(\text{Entscheidung für } H_1 \mid H_0) \leq \frac{n}{k} \cdot \alpha$$

(k = Anzahl der "signifikanten" Tests), wobei für $\frac{n}{k} \cdot \alpha \leq 1$ die Tests immer derart abhängig sein können, daß "=" gilt.

Weiterhin ist eine simultane Methode möglich, bei der die spezielle Wahl von α nicht mehr eingeht. Diese benutzt als Teststatistik

$$\inf \left\{ \frac{n}{k(\alpha)} \cdot \alpha : 0 < \alpha \leq 1 \right\}.$$

P. IHM: Skalierungsverfahren in der Medizin

Wir nehmen an, daß eine subjektiv geschätzte Zufallsgröße X in n Kategorien eingeteilt ist (z.B. Schmerzintensität in leichte, mäßige, ... Schmerzen). X habe die Verteilung $N(0, \mu)$. Liegen m unabhängige Stichproben und Klassenhäufigkeiten h_{ij} vor, werden die Klassengrenzen z_j und die Parameter μ_i gesucht. Ist \hat{F}_{ij} die empirische Verteilungsfunktion, berechnet man $\tilde{z}_{ij} = \phi^{-1}(\hat{F}_{ij})$; $\phi(z)$ ist die Verteilungsfunktion von $N(0, 1)$. μ_i und z_j folgen zunächst aus dem Ansatz $\sum_i \sum_j (\tilde{z}_{ij} - z_j + \mu_i)^2 = \text{Maximum}$. Sie dienen als Anfangswerte für ein Iterationsverfahren zur Maximisierung der Likelihoodfunktion. Werden die Patienten m mal beobachtet, sind die Stichproben nicht mehr unabhängig. Man kann annehmen, daß die Erwartungen der relativen Häufigkeiten $h_{ijk} \dots / N$

Integrale der Verteilung $N_m(\underline{y}, \underline{P})$ sind mit $\underline{P} = (1-\rho)\underline{I} + \rho\underline{1}\underline{1}'$. Die Parameter \underline{y}, ρ und z_j werden mittels der Methode der Maximum-Likelihood ermittelt. Für die angenommene spezielle Kovarianzmatrix sind die Integrale auch für höheres m relativ einfach zu berechnen.

H. IMMICH: Zur Problematik von Change-over-Plänen

An zwei Beispielen wird gezeigt:

- 1.) Von der Fragestellung her besteht kein Grund, Change-over-Pläne anzuwenden.
- 2.) Wegen der Verallgemeinerungsfähigkeit darf es bei therapeutischen Studien nicht das Ziel eines Change-over-Plans sein, den Versuchsfehler zu verkleinern.
- 3.) Für die meisten Change-over-Pläne existieren keine vernünftigen linearen Modelle.
- 4.) Die Kosten eines Change-over-Plans sind im Verhältnis zu seiner Effizienz viel zu hoch.

H.J. JESDINSKY: Auswertung von Beobachtungen - "faktisch" oder "faktoriell"?

Die Auswertung von Beobachtungen, die nach einem faktoriellen Plan gewonnen werden (oder deren Gewinnung so verstanden werden kann) mit Hilfe des linearen Modells mit dessen üblichen Nebenbedingungen wird kritisch betrachtet.

So etwa ändern sich i.allg. die Parameter des Faktors B, wenn in einem zweifaktoriellen kreuzklassifizierten Plan das Stufenmuster des Faktors A geändert (erweitert) wird.

Es werden zwei Beispiele diskutiert, in denen die Berücksichtigung einer denkbaren kreuzklassifizierten Struktur im Zusammenhang mit den erhobenen Daten nicht sinnvoll ist und die somit nach einer Einfachklassifikation auszuwerten sind ("faktische" Auswertung). An einem dritten Beispiel wird erläutert, daß die Auswertung mittels linearer Modelle, möge sie noch so hoch strukturiert sein, keine biologische Interpretation liefert, sondern allenfalls beobachtete

Phänomene nachzeichnen kann.

Für ein Verstehen biologischer Erscheinungen würden tiefergehende Analysen der Lebensvorgänge erforderlich, wie sie nur durch intensive Forschung zu erreichen sind.

J. KRAUTH: Bemerkungen zur Intraclass-Korrelation

In den letzten Jahren sind einige Arbeiten zur Verteilung des Intraclass-Korrelationskoeffizienten erschienen (Olkin u. Pratt (1958), Haq und Ming (1974)) sowie zu seiner mehrdimensionalen Verallgemeinerung (Ahrens (1976)). Nichtparametrische Tests gaben Lehmann und Stein (1949), Whitfield (1949) und Glasser (1962) an, wobei allerdings immer nur der Fall des Klassenumfangs $m=2$ betrachtet wurde. Um im allgemeinen Fall einen lokal optimalen Rangtest herzuleiten, wurde als Alternativverteilung ein als Lehmann-Alternative zu interpretierender Spezialfall der m -dimensionalen verallgemeinerten Farlie-Gumbel-Morgenstern-Verteilung (Johnson u. Kotz (1975)) betrachtet, die zu der Teststatistik

$$T = \sum_{i=1}^k \left(\sum_{j=1}^{n_i} r_{ij} \right)^2 - n \sum_{i=1}^k n_i \sum_{j=1}^{n_i} r_{ij} - 2 \sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^{n_i} j r_i^{(j)}$$

führt. Dabei ist $r_i^{(j)}$ die j -größte Rangzahl in der i -ten Klasse. Für $n_1 = \dots = n_k = 2$ ist der erste Term zu der Statistik von Glasser bzw. von Kruskal-Wallis äquivalent. Für die Bestimmung der asymptotischen Verteilung von T sind die bekannten Grenzwertsätze nicht anwendbar. Ein anderer Ansatz mit exponentieller mehrdimensionaler Alternative führt zu einer noch komplizierteren Statistik.

O. LUDWIG: ED-50 Schätzungen mit der up and down-Methode bei kleinen Stichproben

Bei der Untersuchung der spektralen Empfindlichkeit des helladaptierten Auges wird häufig ein gemittelttes Schwellenkriterium angewandt. Zur Mittelwertschätzung stehen nur wenige "ja-nein" Aussagen zur Verfügung. Deshalb wurde die Methode von Dixon (Journ. Amer. Stat. Assoc. 1965) mit $n=6$ benutzt. Sie setzt normalverteilte (log-) Intensitäts-Wirkungskurven voraus. Little (Journ. Amer. Stat. Ass. 1974) nimmt ein ähnliches Verfahren, das die logistische Kurve voraussetzt. Broun (Biometrika 1963) verwendet den sogenannten "Spearman-Schätzer", ein verteilungs-

freies Verfahren. Es wird über die Versuche berichtet, die Zrenner mit der Dixonmethode ausgewertet hat, sowie über Untersuchungen und Computerprogramme meines Mitarbeiters Rockenfeller zu diesem Problemkreis.

D. MORGENSTERN: Verfälschung von Konfidenzverfahren durch Vor-Auswahl

Bei den verbreiteten Konfidenzverfahren zur (einseitigen) Schätzung von p durch n unabhängige Einzelexperimente (Trefferzahl = N) werde eine Vor-Auswahl dadurch vorgenommen, daß bei Ergebnissen mit $N \geq m$ keine Auswertung durchgeführt wird. Das Verfahren zur Herstellung des Konfidenzbereiches muß dann dadurch geändert werden, daß dasjenige p als obere Konfidenzgrenze genommen wird, für das die bedingte Wahrscheinlichkeit, daß $N \leq \gamma$ = beobachteter Wert, unter der Bedingung $N \leq m$, gleich der Irrtumswahrscheinlichkeit ist.

A. NEISS: Mathematische Ansätze zur Prognose postoperativer Thrombosen (Teil I)

Nach chirurgischen Eingriffen tritt in ca. 35% der Fälle eine Thrombose auf. Da Thrombosen zu Embolien führen können, ist es wichtig, rechtzeitig geeignete prophylaktische Maßnahmen einzuleiten. Da solche Maßnahmen mit Nebenwirkungen verbunden sind, ist es notwendig, nur solche Patienten vorbeugend zu behandeln, bei denen das Thromboserisiko einen bestimmten Wert überschreitet. An einem Material von ca. 2.500 Patienten, die zufällig einer Kontroll- und 8 Prophylaxgruppen zugeteilt wurden, soll herausgefunden werden, welche Merkmale für eine Prognose geeignet sind, und in welchem Modell sie mit dem Thromboserisiko verknüpft werden können. Als Modell wird die logistische Funktion vorgeschlagen:

$$P\{Y = 1 \mid X = x\} = \left[1 + e^{-(\beta_0 + \beta'x)} \right]^{-1}.$$

Dabei sind die Einflußvariablen X_j ($j=1, \dots, k$), die vor der Operation beobachtet werden können, zu dem Vektor X zusammengefaßt. Die Zielvariable ist Y , mit den Ausprägungen $Y=1$ (postoperative Thrombose) und $Y=0$ (keine Thrombose); β_0 und $\beta = (\beta_1, \dots, \beta_k)'$ sind die Modellparameter.

Es wird gezeigt, daß unter der Voraussetzung $X \sim N(\mu_0, \Sigma)$ für $Y=0$ und $X \sim N(\mu_1, \Sigma)$ für $Y=1$

$$\beta_0 - \ln \frac{p}{1-p} = -\frac{1}{2} (\mu_1 + \mu_0)' \Sigma^{-1} (\mu_1 - \mu_0)$$

$$\beta'x = x' \Sigma^{-1} (\mu_1 - \mu_0)$$

gilt. Auf der rechten Seite stehen jeweils die aus der linearen Diskriminanzanalyse bekannten Ausdrücke, wobei $p = P\{Y=1\}$ die a-priori-Wahrscheinlichkeit ist.

H. NOWAK: Der Madansky-Test auf Interchangeability und der Kannemann-Inzidenz-Test

Madansky (JASA 1963) gibt einen Test für $N \times (T+1) \times S$ -dimensionale Kontingenztafeln mit Blockstruktur an. In den Zellen ist $N_{\alpha t s} = 1$ falls der Block $\alpha (\alpha=1, \dots, N)$ zur Zeit $t (t=0, 1, \dots, T+1)$ im Zustand $s (s=1, \dots, S)$ ist; $N_{\alpha t s} = 0$ sonst. Der Test der Hypothese der Interchangeability, d.h. Invarianz gegenüber Permutationen in den Blöcken, führt bei Kenntnis fester Randsummen $N_{\alpha \cdot s}$ zu einem bedingten Test.

Die von Madansky angegebene Teststatistik wird als Sonderfall einer quadratischen Form von der Gestalt $Z_N' \cdot V_N (Z_N)^{-g} \cdot Z_N$ dargestellt, wenn man für die verallgemeinerte Inverse eine spezielle Matrix wählt. Dabei wird auf einen Fehler in der Teststatistik von Madansky aufmerksam gemacht.

Der Kannemann-Inzidenz-Test in der von Schach (beide Biom. Z. 1976) korrigierten Form ist als nichtparametrischer Test für den verbundenen k -Stichproben-Fall (vgl. Friedman-Test) gedacht. Es wird gezeigt, daß dieser Test identisch ist mit dem Madansky-Test auf Interchangeability, falls man $S=T+1=k$ und $N_{\alpha \cdot s} = 1$ wählt. In diesem Fall erhält man einen unbedingten Test. Im Übrigen läßt sich der Test von Madansky auch auf den Friedman-Fall mit Bindungen anwenden.

G. OSIUS: Säuglingssterblichkeit und Geburtsgewicht: Statistische Modelle und Datenanalyse

Es wird folgende Hypothese aufgestellt: In einer homogenen Population ist die Wahrscheinlichkeit P , daß ein Neugeborenes einen

definierten Zeitabschnitt (z.B. 7 Tage, 1 Jahr) überlebt nur eine Funktion des Geburtsgewichts x (entsprechendes gilt auch für die Totgeborenen). Für verschiedene Funktionstypen für $P(x)$ wird die Hypothese an zwei Totalerhebungen (Land Bremen 1972-75, BRD 1974) statistisch getestet und bereits bei elementaren Typen nicht abgelehnt.

Als Konsequenz aus der Hypothese wird vorgeschlagen, statt Säuglings-Sterblichkeits-Analysen Geburtsgewichtsanalyse durchzuführen, d.h. die qualitative Reaktion "Tod-Überleben" durch das Geburtsgewicht als quantitative Wirkung zu ersetzen. Hierdurch wird das Untersuchungsmaterial ca. um den Faktor 50 vergrößert.

N. PYHEL: Verteilungsfreie Tests in mehrfaktoriellen Versuchsplänen II

Analog zu den gewöhnlichen linearen Modellen wird zu geeigneten Versuchsplänen ein mathematisches Modell definiert, das durch eine nichtparametrische Klasse von Verteilungen mit Hypothesenspezifischen Invarianzstrukturen charakterisiert werden kann. Das jeweilige Testproblem kann durch Invarianz-Forderungen (im herkömmlichen Sinne) reduziert werden. Die von einer (diesbezüglich) maximalinvarianten Statistik induzierten Verteilungsklassen weisen vergrößerte Invarianzstrukturen auf, die man durch geeignet definierte (suffiziente) σ -Algebren darstellen kann. Mit diesen lassen sich bedingte, ähnliche Tests zum Niveau α konstruieren.

R. REPGES: Verteilungsfreie Verfahren in mehrfaktoriellen Versuchsplänen I

Es sei e N -dim. ZV mit Verteilung p^e , so daß gilt $p^{q \circ e} = p^e$ für Permutationen $q \in Q$, und f eine Abbildung: $\mathbb{R}_N \rightarrow \mathbb{R}_N$. Es wird untersucht, ob es Permutationen $p \in S_N$ gibt, $S_N =$ symm. Gruppe, so daß gilt: $\forall q \in Q \quad p \circ f = f \circ q$. $S_N(f, Q)$ sei die Menge solcher p . Es wird gezeigt:

1. $S_N(f, Q)$ ist eine Gruppe.
2. Ist f linear, so ist $S_N(f, Q) = \{p \in Q; p \circ f = f \circ p\} \subseteq Q$.

3. $S_N(f, S_N) = S_N$ genau dann, wenn gilt
- a) $f = I$ c) $f = E = \frac{1}{n} \begin{pmatrix} 1 & 1 & \dots & 1 \\ 1 & 1 & \dots & 1 \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ 1 & 1 & \dots & 1 \end{pmatrix}$
- b) $f = 0$ d) $f = I - E$

oder ein Vielfaches davon.

4. Es sei $K = \begin{pmatrix} I_{n-1} & \\ & -1 \end{pmatrix}$. Dann ergibt sich für das lineare CR-2F-Modell mit r Stufen des 1. und s Stufen des 2. Faktors und n Wiederholungen pro Zelle die folgende Darstellung der Designmatrix X und der Abbildungen f_m :

$$X = (1_r \otimes 1_s \mid K_r \otimes 1_s \mid 1_r \otimes K_s \mid K_r \otimes K_s) \otimes 1_n,$$

$$X(X'X)^{-1}X'$$

$$= (E_r \otimes E_s + (I-E)_r \otimes E_s + E_r \otimes (I-E)_s + (I-E)_r \otimes (I-E)_s) \otimes E_n \\ = f_{00} + f_{10} + f_{01} + f_{11}.$$

H. RIEDWYL: Lineares Modell, anwenderfreundlich?

In einer Einführung in die Varianzanalyse und Regressionsrechnung werden noch häufig ganz verschiedene Wege gewählt. Es wird gezeigt, daß im Sinne des linearen Modells eine Einführung in diese Probleme einfach und klar darstellbar ist. Insbesondere wird für die Berechnung der Standardabweichung $\hat{\sigma}^2(\beta)$ eine Beziehung zum Schätzwert $\hat{\beta}$ selber und zur Testgröße $F(\beta=0)$ aufgezeigt:

$$\hat{\sigma}^2(\hat{\beta}) = \frac{\hat{\beta}^2}{F(\beta=0)}.$$

Chr. L. RÖMKE: Über die Bestimmung der Anzahl erforderlicher Beobachtungen für den Vergleich zweier Prozentsätze

In der Literatur sind verschiedene Annäherungsmethoden bekannt zur Bestimmung der Anzahl erforderlicher Beobachtungen für den Vergleich zweier Stichproben. Die mit Hilfe dieser Methoden erhaltenen Anzahlen werden verglichen mit vergleichbaren exakt bestimmten. Dabei kommt heraus, daß die Unterschiede beträchtlich sein können. Die exakt bestimmten Zahlen stimmen ziemlich gut überein mit den aufgrund der Normalverteilung (ohne Kontinuitätskorrektur) bestimmten. Beim Vergleich zweier niedriger Prozent-

sätze läßt einen die Formel aufgrund der Arcus-Sinus-Transformation völlig im Stich, während die Poisson-Annäherung gute Schätzwerte liefert.

S. SCHACH: Über eine Methode zur parametrischen Analyse von Verlaufskurven

An N Individuen ($i=1, \dots, N$) werden zu den Zeitpunkten t_{ij} ($j=1, \dots$) Messungen y_{ij} gemacht. Dabei wird vorausgesetzt, daß diese Messungen den Relationen $y_{ij} = a_i + b_i t_{ij} + e_{ij}$ genügen, wobei $(a_i, b_i)'$ Zufallsvektoren sind, welche identisch verteilt und von Individuum zu Individuum unabhängig sind. Die Meßfehler e_{ij} seien unabhängig, identisch verteilt mit $E e = 0$ und $\text{Var } e = \sigma^2$.

Mit den Bezeichnungen $T_i = \begin{pmatrix} 1 & \dots & 1 \\ t_{i1} & \dots & t_{in_i} \end{pmatrix}'$, $y_i = (y_{i1}, \dots, y_{in_i})'$, $\hat{\beta}_i = (T_i' T_i)^{-1} T_i' y_i$ läßt sich zeigen, daß $\hat{\beta} = \sum_{i=1}^N c_i \hat{\beta}_i$ ein erwartungstreuer und konsistenter Schätzer von $E \begin{pmatrix} a_i \\ b_i \end{pmatrix}$ ist, falls $\sum c_i = 1$ gilt. Ferner sind

$$\hat{\sigma}^2 = \sum_{i=1}^N y_i' (I - T_i (T_i' T_i)^{-1} T_i') y_i / (\sum_{i=1}^N n_i - 2N)$$

und

$$\hat{\Sigma} = (\sum_{i=1}^N c_i (1 - c_i))^{-1} (S_b - \hat{\sigma}^2 \sum_{i=1}^N c_i (1 - c_i) (T_i' T_i)^{-1}),$$

mit $S_b = \sum_{i=1}^N c_i (\hat{\beta}_i \hat{\beta}_i' - \hat{\beta} \hat{\beta}')$, erwartungstreue und konsistente Schätzer von σ^2 und $\Sigma = \text{Kov} \begin{pmatrix} a_i \\ b_i \end{pmatrix}$, die überdies quadratisch in den Daten und invariant sind.

Th. SCHÄFER: Hinreichende Bedingungen für asymptotisch perfekte Klassifikation bei wachsender Zahl von Variablen

Sind $P_1^{(d)}$ und $P_2^{(d)}$ zwei bekannte Verteilungen auf $\otimes^d (\mathbb{R}, \mathcal{F})$ mit Erwartungsvektoren μ_j und positiv definiten Kovarianzmatrizen Σ_j ($j=1, 2$), und bezeichnet man den totalen Klassifikationsfehler mit p_d , so läßt sich die folgende Aussage beweisen:

$$T_d := \left(\max_{1 \leq i < j \leq d} \sum_{i=1}^d \frac{|\rho_{ik}^{(1)}| + |\rho_{jk}^{(2)}|}{2} \right)^{-1} \sum_{i=1}^d \left(\frac{|\mu_i(1) - \mu_i(2)|}{\sqrt{\frac{\sigma_i^2(1) + \sigma_i^2(2)}{2}}} \right)^2 + \infty$$

$$\Rightarrow \Delta_d^2 \uparrow \infty \Rightarrow p_d \rightarrow 0.$$

Es wird vorgeschlagen, für vorgegebenes d diejenigen d Variablen in die Diskriminanzanalyse einzubeziehen, die T_d maximieren. Sind die $P_j^{(d)}$ multivariate Normalverteilungen mit unbekanntem Erwartungsvektoren μ_j und einer beiden gemeinsamen (bekanntem) Kovarianzmatrix Σ und hat man für jede der beiden Verteilungen eine Lernstichprobe vom Umfang n_d , so ergibt sich:

$$\lim_{d \rightarrow \infty} \Delta_d^2 = \infty, \lim_{d \rightarrow \infty} \frac{d}{\Delta_d^2 n_d} = 0 \implies \lim_{d \rightarrow \infty} p_d = 0$$

(wobei $\Delta_d^2 = (\mu_1 - \mu_2)' \Sigma^{-1} (\mu_1 - \mu_2)$ = Mahalanobis-Distanz).

J. SIEGERSTETTER: Mathematische Ansätze zur Prognose postoperativer Prognosen (Teil II)

Zur Schätzung der Parameter β_j ($j=0, \dots, K$) der logistischen Risikofunktion wird die Maximum-Likelihood-Methode herangezogen. Es ergibt sich, daß die Schätzwerte $\hat{\beta}_j$ die Bedingung $\sum_{i=1}^n y_i = E \{ \sum_{i=1}^n Y_i \}$ erfüllen. Dabei ist $\sum_{i=1}^n y_i$ die beobachtete Anzahl der Patienten mit postoperativer Thrombose und $E \{ \sum_{i=1}^n Y_i \}$ die erwartete Anzahl.

Als mögliche Startwerte bei der Maximierung der Likelihoodfunktion werden vorgeschlagen:

1. die Koeffizienten der linearen Diskriminanzfunktion
2. für binäre Merkmale die log odds ratios, die aus der Häufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafeln gewonnen werden.

An verschiedenen Prophylaxe-Gruppen wird die Auswahl der für die Prognose geeigneten Merkmale X_j gezeigt. Von den 37 präoperativ erfaßbaren Merkmalen gehen Arteriosklerose, Venenerkrankung, Digitalis-Medikation und Gesamtprotein in das Modell ein.

Abschließend werden Erweiterungen des Modells und der praktische Einsatz in der Klinik erwähnt.

H. THÖNI: Analyse longitudinaler Daten mittels MINQUE

Bei longitudinalen Daten wird für die Schätzung des fixen Regressionskoeffizienten die Kovarianzmatrix der abhängigen Vari-

ablen benötigt. Es wird gezeigt, wie die Varianzkomponenten mit Hilfe des von Rao vorgeschlagenen MINQUE-Verfahrens geschätzt werden können. Das Verfahren erlaubt, Beobachtungen auszuwerten, bei welchen an den einzelnen Individuen eine unterschiedliche Anzahl von Messungen vorgenommen wurden und die Werte der abhängigen Variablen für die einzelnen Individuen nicht übereinstimmen. Zudem kann die Annahme gemacht werden, daß die Zufallsabweichungen der individuellen Regressionsparameter untereinander korreliert sind.

J. TIMM: Dimensionsreduktion bei mehrdimensionaler Probitanalyse

Sei $\underline{x} = (x_1, \dots, x_n)^T$ Realisierung eines Zufallsvektors \underline{X} von "erklärenden" Variablen, L eine Zufallsvariable mit den Werten 0 und 1, so kann nach dem Modell der multivariaten Probitanalyse die Wahrscheinlichkeit $P(L=0 \mid \underline{X}=\underline{x}) = N_{\mu\sigma}(y)$ gesetzt werden, wobei $y = \underline{b} \underline{x} + a$ sei ($\underline{b} = (b_1, \dots, b_n)$).

Es wurden Nachteile der numerischen Schätzverfahren für \underline{b} und a behandelt und auf die Möglichkeiten der Verbesserung der Situation durch Dimensionsreduktion hingewiesen.

Mehrere Verfahren zur Dimensionsreduktion - insbesondere mit Methoden der Diskriminanzanalyse - wurden diskutiert und z.T. theoretisch begründet.

Das gesamte Verfahren wurde am Beispiel der präoperativen Prognose des Operationsrisikos (pulmo-kardiale Insuffizienz) bei Lungenresektionen (Bronchialkarzinomfälle) erläutert.

H. UMBACH: Ein Dreieitscheidungsproblem

Sollen zwei Größen x, y gleichzeitig zwei Populationen P_0, P_1 so zugeordnet werden, daß zu P_1 höchstens entweder x oder y gehört, ist zu entscheiden zwischen $H_0 : x \in P_0, y \in P_0$; $H_1 : x \in P_1, y \in P_0$; $H_2 : x \in P_0, y \in P_1$.

Dieses Problem wird als Optimierungsaufgabe formuliert, bei der alle unabhängigen Fehlerwahrscheinlichkeiten nach oben begrenzt sind. Es erfolgt die Lösung eines Spezialfalles, der Voraussetzungen

enthält, die der medizinischen Vaterschaftsbegutachtung bei einem Zwei-Mann-Fall angepaßt sind.

U. VICTOR: Alternativen zum Klassischen Histogramm

Meist wird zur Deskription der Verteilung einer Zufallsvariablen anhand einer Stichprobe das Histogramm benutzt; faßt man dies als Dichteschätzung auf, so betrachtet man folgendes Problem:

X_1, \dots, X_n sei eine Folge unabhängiger, stetiger, gleichverteilter Zufallsvariablen mit der gemeinsamen Dichte $f(x)$; gesucht ist eine Schätzung $\hat{f}_n(x)$ aufgrund einer Stichprobe (x_1, \dots, x_n) .

Die Nachteile des klassischen Histogramms und anderer bekannter Methoden der Dichteschätzung (Kern- und NN-Schätzer) werden dargestellt, insbesondere für den Fall diskretisierter Daten, d.h. $(x_1, \dots, x_n) \xrightarrow{D} (\tilde{x}_1, \dots, \tilde{x}_n)$, $\tilde{x}_i \in \mathbb{N}$ und $\hat{f} = g(\tilde{x}_1, \dots, \tilde{x}_n)$.

Als Dichteschätzer und Histogrammersatz wird eine Methode vorgeschlagen, die die untersuchten Nachteile vermeidet:

Sei $a_{ij} = |x_i - x_j|$ und $l_1^{(i)}, \dots, l_n^{(i)}$ die Ordnungsstatistiken von a_{i1}, \dots, a_{in} ; Sei $\{h_n\}$ eine Folge ganzer Zahlen mit $h_n \rightarrow \infty$ und $h_n/n \rightarrow 0$ mit $n \rightarrow \infty$; Sei K Kernfunktion. Dann ist

$$\hat{f}_n(x) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \frac{1}{l_{h_n}^{(i)}} K\left(\frac{x-x_i}{l_{h_n}^{(i)}}\right)$$

ein konsistenter Schätzer für die Dichte $f(x)$.

Als Konkurrenten wurden nur Verfahren zugelassen, deren Rechenaufwand mit dem des Histogramms vergleichbar ist.

J. WAHRENDORF: Über das Schätzen der ursprünglichen Längengebrochener Moleküle

Das Schätzen der Länge von DNS- oder RNS-Molekülen ist ein schwieriges Unterfangen, da diese bei der Präparation brechen können. Es werden verschiedene Modellvorstellungen über das Brechen erörtert und daraus resultierende Längenverteilungen berechnet. Der Vergleich mit tatsächlich beobachteten Verteilungen gibt Anlaß zu Anregungen, wie diese Resultate beim Schätzen zu berücksichtigen sind.

E. WALTER: Anwendungen der M.L.-Methode zur Schätzung von Wahrscheinlichkeiten

1. Überlebenswahrscheinlichkeiten.

Bei der Berechnung der Überlebenswahrscheinlichkeiten p im sogenannten Beckermodell werden die im letzten Abschnitt eintretenden Personen nicht voll beobachtet. Chiang schlug 1968 eine approximative M.L.-Schätzung für p vor, die diesen Teil berücksichtigt. Für die genaue M.L.-Schätzung wird ein Iterationsverfahren, die asymptotische Varianz sowie unter vereinfachten Annahmen die Verbesserung der Effizienz angegeben.

2. Mehrlingsgeburten.

Für Zwillinge beträgt die asymptotische Kovarianzmatrix Σ der M.L.-Schätzer für die Knabenwahrscheinlichkeit p und die Wahrscheinlichkeit z für Zweieiigkeit bei n Zwillingspaaren ($q = 1 - p$)

$$\Sigma = \begin{pmatrix} \frac{pq(2-z)}{2n} & \frac{(p-1)z(1-z)}{n} \\ \frac{(p-q)z(1-z)}{n} & \frac{(1-2zpq-z^2(p-q)^2)z}{2pqn} \end{pmatrix}$$

Entsprechende M.L.-Schätzungen für Drillingsgeburten führen auch bei großen n zu unbrauchbaren Schätzwerten, weil $|\Sigma| \rightarrow \infty$ mit $p \rightarrow \frac{1}{2}$.

H. WITTING: Sequentielle Rangstatistiken

Unter Verwendung sequentieller Rangzahlen (auch sequentieller scores) werden sequentielle Rangstatistiken angegeben, die mit den nichtsequentiellen (linearen signierten bzw. Korrelations-) Rangstatistiken zur selben scores-erzeugenden Funktion asymptotisch äquivalent sind. Diese ermöglichen eine Modifikation des im vergangenen Jahr diskutierten sequentiellen Rangtests, der auch in seiner praktischen Durchführung echt sequentiell ist, zugleich aber die gleichen asymptotischen Optimalitätseigenschaften hat.

F.X. WOHLZOGEN: Modelle für die prophylaktische Medizin aufgrund dichotomer Daten aus Querschnittuntersuchungen; ein Beispiel

An einem Beispiel soll gezeigt werden, wie ein Modell für den zeitlichen Verlauf eines irreversiblen pathologischen Prozesses entwickelt werden kann, wenn die dichotom klassifizierten Daten nicht aus Längsschnittuntersuchungen, sondern aus Querschnitterhebungen stammen, die Probanden zu Altersklassen zusammengefaßt sind und die Expositionsdauer gegenüber der zur irreversiblen Veränderung führenden Noxe berücksichtigt wird. Das Modell soll dazu dienen, die Effizienz prophylaktischer Maßnahmen zu beurteilen.

Als Beispiel dient der Kariesbefall der Zähne des bleibenden Gebisses: der Prozess ist irreversibel, die Daten tragen Alles-oder-Nichts-Charakter (gesunde Zähne - kariöse Zähne) und die Expositionsdauer ist gegeben durch das posteruptive Zahnalter. Ferner stammen die Daten aus Querschnittuntersuchungen mit nach Altersklassen zusammengefaßten Probanden, an denen die Befunde: Zahl der durchgebrochenen Zähne und Zahl der kariösen Zähne, erhoben wurden. Zwei wesentliche Daten entziehen sich der direkten Beobachtung: Zeitpunkt des Expositionsbegins (= Zahndurchbruch) und Zeitpunkt des Eintritts der irreversiblen Veränderung (= Kariesbefall). Bei Kenntnis der Verteilung der Durchbruchstermine in der Bevölkerung kann die durchschnittliche Expositionsdauer, das durchschnittliche posteruptive Zahnalter t , berechnet werden. Sei $f(t)$ die Wahrscheinlichkeitsdichte für den Kariesbefall, $1-F(t)$ der Anteil gesunder Zähne und $\mu(t)$ die "Kariesbefallsintensität"; dann ist unter Voraussetzung eines einfachen "Sterbeprozesses" $f(t) = (1 - F(t)) \mu(t)$.

Wird, im einfachsten Fall, $\mu(t)$ als konstant über das posteruptive Zahnleben angenommen, so führt dies zu dem exponentiellen Modell für den zeitlichen Verlauf des Kariesbefalls in der untersuchten Bevölkerung: $F(t) = 1 - e^{-\mu t}$ mit $f(t) = \mu e^{-\mu t} = (1 - F(t)) \mu$. Die Wirksamkeit einer kariesprophylaktischen Maßnahme müßte in einer Erniedrigung von μ zum Ausdruck kommen.

Mit diesem einfachen Modell würden nicht nur befriedigende Anpassungen an die beobachteten Daten erzielt, sondern es könnte auch

gezeigt werden, daß durch Fluoride die Kariesanfälligkeit statistisch gesichert gesenkt wird.

G.K. WOLF: "Wechselwirkungen", kontrollierte therapeutische Studien und Rangtests

Die Zielgrößen kontrollierter therapeutischer Studien haben häufig nicht mit Sicherheit metrische Skaleneigenschaften. Daher können Definitionen nicht mehr sinnvoll von der Angabe von Differenzen Gebrauch machen und die üblichen Definitionen der Wechselwirkungen sind nicht anwendbar. Die medizinische Situation und die Fragestellung werden an Beispielen ausführlich erläutert. Hierfür wird der Test von Patel und Hoel vorgeschlagen. Für diesen Test wird erstmals ein Algorithmus zu seiner rechnerischen Durchführung angegeben. Zwei verschiedene Varianzschätzer werden miteinander verglichen. Zur Beurteilung der Macht des Tests - auch im Vergleich zu konkurrierenden Verfahren - bei unterschiedlichen Verteilungsannahmen und Alternativen wurden Monte-Carlo-Experimente durchgeführt.

R. ZENTGRAF: Zur Planung eines Synergismus-Versuchs

Es werden Überlegungen zur Planung eines Synergismusversuchs in der chemischen Carcinogenese vorgestellt. Zielgröße ist dabei die relative Häufigkeit der tumortragenden Tiere. Unter Berücksichtigung der Wahlmöglichkeiten für Spontaneität und Dosierung wird die Konstruktion eines optimalen Versuchsplans beschrieben. Das Vorgehen orientiert sich dabei an der Definition für Interaktion in Kontingenztafeln nach Bhapker und Koch.

Th. Schäfer (Dortmund)