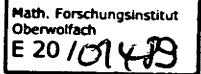


MATHEMATISCHES FORSCHUNGSINSTITUT OBERWOLFACH

Tagungsbericht 11/1976

Mathematische Methoden in der Medizin

29.2. bis 6.3.1976



Die Tagung über Mathematische Methoden in der Medizin stand unter der Leitung von H. Immich (Heidelberg) und H. Klinger (Düsseldorf). In insgesamt 32 Vorträgen wurden Anwendungsmöglichkeiten mathematischer Methoden und Modelle in Medizin und Biowissenschaften aufgezeigt und neue Ergebnisse vorgestellt. Aufgrund der verschiedenen Arbeitsrichtungen der Tagungsteilnehmer bot sich die Gelegenheit zu einem interdisziplinären Gedankenaustausch, die in der Diskussion und in persönlichen Gesprächen außerhalb der Vorträge eifrig genutzt wurde. Hierbei ergaben sich nicht zuletzt fruchtbare Anregungen durch die Teilnehmer aus der Praxis, die über Erfahrungen bei der Anwendung mathematischer Verfahren berichteten und auf praktisch relevante, noch offene Probleme hinwiesen.

Teilnehmer

K. Abt, Frankfurt	L. Horbach, Erlangen
J. Bammert, Freiburg	H. Immich, Heidelberg
J. Berger, Mainz	H. Klinger, Düsseldorf
P.D. Bezemer, Amsterdam	J. Krauth, Düsseldorf
H. Bloedhorn, Köln	G.A. Lienert, Erlangen
H.H. Bock, Hannover	O. Ludwig, Bad Nauheim
E. Brunner, Göttingen	D. Morgenstern, Hannover
G. Deichsel, Tübingen	A. Neiß, München
Th. Gasser, Zürich	H. Nowak, Aachen
J.D.F. Habbema, Leiden	R. Repges, Aachen
G. Hommel, Erlangen	Chr.L. Rümke, Amsterdam
W. Hopfenmüller, Berlin	S. Schach, Dortmund

J. Siegerstetter, München
E. Sonnemann, Hamburg
J. Steinebach, Düsseldorf
W. Stucky, Karlsruhe
W. Stützle, Zürich
H. Thöni, Stuttgart
H.J. Trampisch, Gießen

N. Victor, Gießen
E. Walter, Freiburg
G. Welzl, München
N. Wermuth, Mainz
W. Widdra, Kelkheim
H. Witting, Freiburg
G.K. Wolf, Heidelberg

Vortragsauszüge

K. ABT: Multivariate, nicht-parametrische Normbereiche

Das von Wilks (1941), Wald (1943), Tukey (1947) und Fraser (1951) entwickelte Verfahren zur Konstruktion von multivariaten, nicht-parametrischen Toleranzbereichen wird hinsichtlich seiner Anwendungsmöglichkeit auf medizinische Normbereiche untersucht. Für solche Normbereiche ist es empfehlenswert, einen Bereich T mit maximaler 'Coverage' $U(T) \hat{=} \gamma$ für die p stetigen Zufallsvariablen X_j (mit beliebigen Verteilungsfunktionen) zu konstruieren:

$P\{ U(T) \hat{=} \gamma \} = 1 - \alpha$ (α = Irrtumswahrscheinlichkeit), um den Fehler 2. Art klein zu halten. Auf der Basis von n p -dimensionalen Beobachtungsvektoren wird T durch die sukzessive Elimination von m 'statistisch äquivalenten Blöcken' gewonnen, die durch eine vorgegebene, sonst beliebige Funktionenfolge h_i , $i = 1, \dots, m$, definiert sind. T besteht dann aus $r = n - m + 1$ Blöcken; seine Coverage folgt einer Betaverteilung mit Parametern r und m , und n muß so bestimmt werden daß gilt

$$\int_0^{\gamma} b(v, r, m) dv = I_{\gamma}(r, m) = 1 - \alpha.$$

Funktionenfolgen h_i werden diskutiert, z.B. solche, die die Konstruktion von Kugelschalen mit $\gamma_1 \hat{=} \gamma \hat{=} \gamma_2$ erlauben, die als Warn- und Wanderungsbereiche dienen können.

J. BMMERT: Ein Zweikompartiment-Modell der Granulozytenreifung

Die neutrophilen Granulozyten nach der letzten Mitose bilden je ein Kompartiment im Knochenmark (KM) und im Blut (B). Das vorgelegte Modell betrachtet die rundkernigen, bandkernigen und segmentkernigen Formen nicht wie bisher als aufeinanderfolgende Entwicklungsstadien, sondern als Bewegungsphasen bei mit dem Zellalter τ fortschreitender Bewegungstendenz (Motilität), denen 'Fixationswahrscheinlichkeiten' $p_i(\tau)$ ($i = 1, 2, 3$) zukommen. Für die Transitraten $\beta(\tau)$ wird ein treffertheoretischer Ansatz gemacht.

Die 9 Parameter des Modells für das stationäre System werden, sofern sie nicht direkt meßbar sind, an empirische Poolgrößen von KM und B sowie differentielle Zell - Zählungen ($\int p_i f d\tau$ im KM bzw. $\int p_i g d\tau$ im B) angepaßt. Außer dem Normalverhalten kann so ein chronischer Infekt und auch Polyzythämia vera gut reproduziert werden.

Das allgemeinere dynamische System wird durch 2 lineare partielle Differentialgleichungen in den 'Altersdichten' f und g dargestellt

$$\frac{\partial f}{\partial \tau} + \frac{\partial f}{\partial t} = -\beta(\tau, t) f(\tau, t) \quad ; \quad f(0, t) = a(t), f(\tau, 0) = f_0(\tau);$$

$$\frac{\partial g}{\partial \tau} + \frac{\partial g}{\partial t} = \beta(\tau, t) f(\tau, t) - \gamma(t)g(\tau, t); \quad g(0, t) = 0, g(\tau, 0) = g_0(\tau).$$

Dies gestattet die Simulation von Experimenten mit künstlich erzeugtem Fieber sowie Spekulationen über akute Infekte.

J. BERGER: Ansatz zur Abschätzung des Nutzens einer Impfung

Bei dieser Fragestellung ist zwischen dem individuellen Nutzen und dem Nutzen der Gemeinschaft bei einem hohen Durchimpfungsgrad zu unterscheiden. Die individuelle Entscheidung, ob eine Impfung für eine Person des Alters j vorteilhaft ist, läßt sich durch den Vergleich der Risiken, d.h. durch die Wahrscheinlichkeiten für 'Komplikation' für geimpfte wie ungeimpfte Personen ausdrücken.

Sei die Wahrscheinlichkeit für eine Komplikation einer ungeimpften Person (\bar{I}) des Alters j als Folge der Infektion

$R_j = \sum_{i=j}^t P_i(K_1 | \bar{I}, E) P_i(E | \bar{I})$ und die Wahrscheinlichkeit für eine

'Impfkomplikation' einer Person des gleichen Alters

$r_j = P_j(K_2 | I) \sum_{i=j}^t P_i(K_3 | I, K_2) + (1 - P_j(K_2 | I)) \sum_{i=j}^t P_i(E | I, \bar{K}_2) \cdot$

$\cdot P_i(E | I, \bar{K}_2) P_i(K_4 | E, I, \bar{K}_2)$, so drückt der Quotient $Q_j = r_j / R_j$ das relative Risiko aus, d.h. in welchem Verhältnis das Komplikationsrisiko des Geimpften unter dem des Ungeimpften liegt.

E Infektion, K_1 Komplikation infolge Infektion, $K_2 | I$ Unmittelbare Komplikation nach Impfung, $K_3 | I, K_2$ Später auftretende Komplikation nach Impfung im Kollektiv der Personen mit unmittelbaren Komplikationen nach Impfung, $K_4 | E, I, \bar{K}_2$ Komplikation unter der Bedingung, daß ein Geimpfter sich infiziert, aber keine unmittelbare Komplikation hatte.

Aus den altersspezifischen Risiken R_j und r_j läßt sich analog zu den altersstandardisierten Todesraten eine kollektive Maßzahl errechnen.

P.D. BEZEMER: Optimal setting of an apparatus to determine enzyme concentrations

The first task of a consulting statistician is in my opinion, to clarify objectives, to see through the structure of the problem stated by the client. This attitude is illustrated by a problem, for which only some questions are signaled and clarified. It applies an apparatus that measures automatically enzyme concentrations with the kinetic method. After several considerations the objective of the questions stated by the clients appeared to be to find the setting of the apparatus with the best compromise between capacity and precision. Criticism is given on these terms and some computations are shown. It is concluded that there is a lack of information from the manufacturer. The problem is unfinished, but serves to give considerations that should precede the theme of this week.

H. BLOEDHORN: Beweis eines Satzes von C.R. Rao über
g - Inverse unter abgeänderter Voraussetzung

Ein in C.R. Rao, Linear Statistical Inference and Its Applications (3. Aufl.) aufgeführter Satz über g - Inverse wird unter anderer Voraussetzung bewiesen. Sei V ein linearer Vektorraum, ACV und $\mathcal{M}(A)$ der von den Spaltenvektoren von A aufgespannte Unterraum, so gilt nach Rao unter den Voraussetzungen

- 1) G sei n.n.d. Matrix der Ordnung n, X sei $n \times m$ - Matrix .
- 2) Es existiere U, so daß $\mathcal{M}(G) \subset \mathcal{M}(G + X U X')$
 $\mathcal{M}(X) \subset \mathcal{M}(G + X U X')$

der Satz

$$\begin{pmatrix} G + X U X' & X \\ X' & 0 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} C_1 & C_2 \\ C_3 & -U-C_4 \end{pmatrix}$$
$$\Leftrightarrow \begin{pmatrix} G & X \\ X' & 0 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} C_1 & C_2 \\ C_3 & -C_4 \end{pmatrix}$$

Es wird nun gezeigt, daß man an Stelle der Voraussetzung 2 auch setzen kann

- 2') $G + X U X'$ n.n.d.

wobei die Voraussetzungen (2) und (2') unabhängig sind. Der Beweis wird geführt durch Rückgehen auf die Definition der g - Inversen unter Benutzung eines bekannten Satzes über g - Inverse.

H.H. BOCK: Drei Probleme aus der Cluster - Analyse

1. Zur Approximation einer das Varianzkriterium minimierenden Klassifikation gibt es ein sukzessiv verbesserndes Iterationsverfahren: Ausgangsklassifikation

$$A^0 = (A_1, \dots, A_m) \rightarrow \text{Klassenzentren } \bar{x}_{A_k}$$

→ Minimaldistanzpartition A^1 hierzu etc. Es wird gezeigt, wie dieses Iterationsverfahren auf den Fall einer beliebigen Distanzmatrix (d_{ij}) übertragen werden kann derart, daß das Zentrum jeder Klasse aus den 'innersten Punkten / Objekten' dieser Klasse besteht und ein geeignetes Gütekriterium minimiert wird.

2. Es wird die gleichzeitige Gruppierung der Zeilen (Objekte) und Spalten (Merkmale) einer Datenmatrix (x_{ij}) betrachtet. Eine iterierte Bildung von modifizierten Minimal - Distanz - Partitionen der Zeilen / Spalten bewirkt auch hier eine sukzessive Verbesserung im Sinn eines gegebenen Gütekriteriums (optimale Anpassung, maximale Wechselwirkungen).
3. Wenn man, von einer Distanzmatrix (d_{ij}) ausgehend, mittels agglomerativer Methoden (Single -, Complete - Linkage) eine Klassenhierarchie \mathcal{K} konstruiert, so läßt sich die Anpassung zwischen (d_{ij}) und \mathcal{K} durch einen Gütekoeffizienten γ messen. Es wird über die empirische Verteilung von γ berichtet, wenn die Rangfolge der (d_{ij}) 'rein zufällig' gewählt ist. Der entsprechende Test auf 'Relevanz der gefundenen Hierarchie' ist sowohl hinsichtlich Güte als auch anderer Eigenschaften bei der Complete - Linkage Methode besser als bei der Single - Linkage - Methode, auch bei unterschiedlichen (gestörten) Ausgangshierarchien.

E. BRUNNER: Eine simultane Testprozedur für kategoriale Daten

Liegen bei einem vollständigen, zufälligen, einfaktoriellen $(i=1, \dots, a)$ Versuchsplan kategoriale Daten vor, so läßt sich die Globalhypothese $H_0: p_{1j} = \dots = p_{aj}, \forall j=1, \dots, k$ mit Hilfe des χ^2 - Tests nach Pearson oder des 2 I - Tests nach Kullback testen. 1971 entwickelten Light und Margolin einen Test für H_0 analog zur parametrischen Varianzanalyse; basierend auf der Theorie von Gabriel (AMS 1969) wird für die Teststatistik

$$C = (n-1) (k-1) \frac{SSA}{SST}$$

mit $SSA = \frac{1}{2m} \sum_{j=1}^k \left(\sum_{i=1}^a n_{ij}^2 - \frac{1}{a} n_{.j}^2 \right); n_{i.} \equiv m, n_{..} = n,$

$$SST = \frac{n}{2} - \frac{1}{2n} \sum_{j=1}^k n_{.j}^2,$$

eine simultane Testprozedur konstruiert:

$$\{H^{(I,J)}, T^{(I,J)}, \chi^2_{(a-1)(k-1); 1-\alpha}\}; IC \{1, \dots, a\} \\ JC \{1, \dots, k\}$$

mit

$$T(I,J) := c(I,J) = (n-1)(k-1) \frac{SSA(I,J)}{SST(I,J)}$$

$$SSA(I,J) = \frac{1}{2m} \sum_{j \in J} \left[\sum_{i \in I} n_{ij}^2 - \frac{1}{\#I} \left(\sum_{i \in I} n_{ij} \right)^2 \right]$$

$$SST(I,J) = \frac{n}{2} - \frac{1}{2n} \sum_{j \in J} \left[\sum_{i \in I} n_{ij} \right]^2$$

Die simultane Testprozedur ist im Sinne von Gabriel

- 1) $\alpha_E \leq \alpha$ konservativ
- 2) kohärent, d.h. $H^{(j)} \supset H^{(i)}$ wird nur zurückgewiesen, wenn $H^{(i)}$ zurückgewiesen wird.

G. DEICHSEL: Ein schnelles Clusterverfahren für große Datenmengen

Bei einer großen Anzahl von Objekten versagen herkömmliche Clusterverfahren, da die Maschinenkapazität dann nicht mehr zur Speicherung und Verarbeitung der Distanzmatrix ausreicht. Single - Pass - Algorithmen arbeiten die Datenmatrix zeilenweise sequentiell ab. Der so entstehende Zeitgewinn wird mit einer Abhängigkeit des Ergebnisses von der Reihenfolge der Objekte erkauft. Dieser Nachteil wird größtenteils vermindert, wenn der Schwellenwert quadratisch mit der Zahl der abgearbeiteten Objekte wächst. Es wird so gewährleistet, daß früh eine genügend große Zahl von Clustern generiert wird.

TH. GASSER: Nicht-Normalität und Nicht-Linearität in EEG-Zeitreihen

Zielsetzung: Nachweis physikalischer Modell-Vorstellungen, weitergehende Klassifizierung als es die Spektrumsanalyse erlaubt.

Gauss-Prozesse und lineare Systeme: Ich will mich hier auf stationäre und ergodische Prozesse beschränken (wobei ich die Richtigkeit der zweiten Annahme in vielen Fällen bezweifle). Für Gauss-Prozesse liefert die Matrix der Spektren / Kreuzspektren (= orthogonale Zerlegungen der Kovarianzfunktionen) eine vollständige Beschreibung der probabilistischen Struktur, für Nicht - Gauss - Prozesse eine

Beschreibung in linearer (erster) Ordnung. Die Schätzungen benötigen die Gauss - Annahme nicht, sondern eine Mischungsbedingung (eine Form asymptotischer Unabhängigkeit). Äquivalent können die Übertragungseigenschaften linear zeitinvarianter Systeme beschrieben werden.

Für 'Nicht'- Gauss - Prozesse untersucht man vorerst die univariate Verteilungsfunktion, wobei die Verletzung der Unabhängigkeit beim Prüfen zu berücksichtigen ist. Eine Arbeit in Biometrika (1975) des Verfassers stellt einen Versuch in dieser Richtung dar. Für die physikalische Interpretation von größerem Interesse sind Polyspektren = spektrale Zerlegungen höherer Kumulanten. Im Zentrum stehen Bispektrum und Trispektrum als Maß für die Phasenkopplung zwischen 3 bzw. 4 Frequenzbändern. Die Schätzung dieser Größen wirft Probleme bezüglich Asymptotik, Abbrucheffekten und Rechenaufwand auf. Eine physikalische Interpretation wurde vom Verfasser im Rahmen von Volterra - Entwicklungen gefunden. Einige Dias, die die Analyse lichtblitzstimulierter EEG zeigen, weisen auf interessante Zusammenhänge zur Theorie nichtlinearer Schwingungen (subharmonische beim doppelten α , $1/4 + 3/4$ - Schwingungen) hin. Die komplexe Demodulation weist die postulierte Instabilität der $1/4 + 3/4$ - Schwingungen nach.

J.D.F. HABBEMA: An application of predictive analysis of variance

Suppose that we have observations from several experimental groups (treatments, points in time, sequence of experiments). Analysis of variance is a widely applied technique for the comparison of some characteristics of the (unknown) probability distributions that have generated the observations.

Analysis of variance is usually applied in order to test if the observations are compatible with the assumption that the means of all groups are equal (F-test), or in order to get estimates for interesting parameters (means, variances). It is, however, also possible to use analysis of variance in order to make predictions about future observations from one

of the groups under study, or from a new group. The theory of the 1-way predictive analysis of variance will be explained and applied to data from an experiment in allergical reactions from mice.

G. HOMMEL: Trennung von Mischverteilungen durch ein stochastisches Außenkriterium

Die Verteilung der Serumcholinesterase - Restaktivitäten nach Vergiftung mit E 600 in der Bevölkerung zeigt 3 Gipfel, die man nach Familienuntersuchungen durch ein einfaches Zwei-Allele - Chromosomenmodell erklären konnte. Das fragliche Chromosom ist jedoch nicht bekannt. Somit ist durch die Konstellationen der Familienwerte lediglich ein stochastisches Außenkriterium gegeben. Die Stichprobe wird durch zahlreiche Werte von Einzelpersonen ergänzt.

Durch ein Iterationsverfahren, das von H. FANGMEYER in der Biom. Zeitschrift (1964) beschrieben wird, gelingt es auf clusteranalytischem Weg, die Verteilungen (nach einer logistischen Transformation nimmt man Normalverteilung an) sowie die Häufigkeiten der 3 Gruppen zu schätzen.

Für die Häufigkeiten lassen sich Abgrenzungen der Konfidenzbereiche durch diejenigen der Binomialverteilung angeben. Die Hardy - Weinberg - Regel ist mit den geschätzten Häufigkeiten gut vereinbar.

W. HOPFENMÜLLER: Mathematische Modelle zum Problem der extrachromosomalen Vererbung

Im Mittelpunkt dieses Vortrages stehen die Mitochondrien, die wesentlichsten den Stoffwechsel kontrollierenden Zellorganellen mit den Enzymen der Atmungskette an deren Innenmembran. Unter der Annahme der WARBURG'schen Krestheorie gehören die Mitochondrien zu den Trägern der extrachromosomalen Vererbung. Dabei gilt als Gradmesser der Zellschädigung das Verhältnis pathologischer Mitochondrien zu den gesunden. Es werden mathematische Modelle für die Vererbung pathologischer Mitochondrien aufgestellt und näher untersucht. Zu diesem Zweck

werden die 4 Stadien der Eizelle auf ihrer Keimbahn untersucht, d.h. es wird der Zyklus der Zygote über die Zellfurchung, die Vermehrungsphase, das Zellwachstum und einem noch näher zu erläuternden TURN-CYCLE-Prozess bis wiederum zur Zygote untersucht.

Zur Ergänzung werden Modellrechnungen durchgeführt und einzelne Rechenergebnisse erläutert.

H. IMMICH: Mathematische Methoden bei der Bestimmung der biologischen Verfügbarkeit

Um die aufwendigen kontrollierten klinischen Therapievergleichsstudien zu umgehen, bestimmt man heute die biologische Verfügbarkeit verschiedener Medikamente mit Hilfe der vergleichenden 'Bioavailability'. Dabei lautet die Grundannahme: Wenn zwei Medikamente biologisch äquivalent sind, dann sind sie auch therapeutisch äquivalent. Folgende mathematischen Methoden benutzt man zur Bestimmung der biologischen Verfügbarkeit: Paar-t-Test, Halbwertszeitschätzung, Flächen unter der Serumkonzentrationskurve, Kompartimentmodelle. Man kann zeigen, daß alle diese Methoden über die therapeutische Äquivalenz nichts aussagen. Gefordert werden Kriterien, welche eine Beziehung zum therapeutischen Effekt der Medikamente unter Prüfung haben.

J. KRAUTH: Verallgemeinerte Rekorde

In Verallgemeinerung eines Ergebnisses von Rényi (1962) werden zwei Arten von verallgemeinerten Rekorde eingeführt für den Fall, daß man anstelle von Einzelbeobachtungen Stichproben mit Umfängen n_1, n_2, \dots vorliegen hat. Starke Rekorde ergeben sich, wenn man für alle Elemente einer Stichprobe die Rekordeigenschaften fordert, schwache Rekorde, wenn man dieses nur für mindestens ein Element der Stichprobe fordert. Die Anzahl der starken Rekorde ist für $2 \leq n_i \leq c, i=1,2,\dots$ nicht asymptotisch normalverteilt, während dieses für die schwachen Rekorde für $1 \leq n_i \leq c, i=1,2,\dots$ gilt. Es werden Rekursionsformeln für die Wahrscheinlichkeiten angegeben und explizite Ausdrücke für die faktoriellen Kumulanten, die sich wegen der

speziellen Form der erzeugenden Funktion unmittelbar ergeben.

O. LUDWIG: Einige verteilungsfreie - für medizinische
Anwendungen wichtige - Tests bei kleinen Stichproben

Viele verteilungsfreie statistische Tests sind in den 40er und 50er Jahren dieses Jahrhunderts entstanden, also in der Vor-Computer-Zeit. Es klafft dann häufig zwischen den sehr kleinen Stichprobenumfängen, für die die Autoren die exakte Verteilung angegeben haben, und den großen Stichproben, für die eine asymptotische Verteilung (meist die Normalverteilung oder die χ^2 -Verteilung) genügend genau ist, eine Lücke. Man weiß nicht, ob die Genauigkeit der asymptotischen Verteilung ausreicht, hat aber keine exakten Werte der Prüfverteilung zur Verfügung. Auch mit kleineren Computern ist es manchmal schon möglich, hier Abhilfe zu schaffen, wenn man hinreichend berechenbare kombinatorische Formeln herleiten kann. Am Beispiel von Ulemans Test, Torgersons Test, Whitfields Lokations-Aberrationstest und Mood's W-Test wird dies demonstriert.

D. MORGENSTERN: Konfidenzbereiche für kleines p

Nach Schilderung der Methode zur Gewinnung von $P(\hat{p}_1(N) \leq p < \hat{p}_2(N)) \geq 1-\alpha$ für (n,p) - binomialverteiltes N werden durch Poisson - Grenzwertsatz leicht berechnet:

Betreffend einseitige Konfidenzbereiche $P(p < \hat{p}_0(N)) = 1-\alpha$:
 $\hat{p}_0(0) = \frac{2}{n}$ bei $\alpha = 0,05$, $\hat{p}_0(0) = \frac{4,6}{n}$ bei $\alpha = 0,01$.

Durch ein Iterationsverfahren (monoton!) bei
 $\lambda = \log \left[\frac{1}{\alpha} (1 + \lambda + \dots + \frac{\lambda^k}{k!}) \right]$

ergeben sich die weiteren praktischen Beziehungen:

$\hat{p}_0(1) = \frac{6,64}{n}$ bei $\alpha = 0,01$ und $\hat{p}_0(2) = \frac{9,1}{n}$ bei $\alpha = 0,01$ etc.

Diese Beziehungen gelten auch für 'inverse' Stichprobenpläne' (Experimente bis k-ten Treffer, der letzte dabei nicht mitgezählt).

A. NEISS: Metabolismus und karzinogener Effekt von Urethan

Urethan ist eine karzinogene Kohlenstoffverbindung, die im Körper durch Enzyme aufgespalten wird, so daß die C - Atome in Form von CO₂ abgeatmet werden.

Eine wichtige Frage für die Biologen ist, ob Urethan oder ob seine Metaboliten für die Entstehung von Tumoren verantwortlich sind. Da die Metaboliten unbekannt sind, ist es nicht möglich, diese Frage direkt zu beantworten. Es wird deshalb ein indirekter Weg vorgeschlagen.

Für den Metabolismus von Urethan sowie für die Bildung von Tumoren durch Urethan bzw. durch seine Metaboliten wird ein linearer, stationärer Markoff-Prozeß angesetzt.

Die Parameter dieser Prozesse kann man aus vorhandenen Daten schätzen. Es ist dann (mit einer Ausnahme) möglich, eine Antwort auf die ursprüngliche Frage zu finden.

H. NOWAK: Über Cross-over Designs

Cross-over-Designs (C-o-D) sind unvollständige, zweifach rechteckige Blockpläne, die aus p - für jede Periode - untereinanderbeschriebenen binären Blockplänen bestehen. Die Gleichung als lineares Modell lautet:

$$Y_{ij} = \mu + \tau_i + \pi_j + \sum_{v=1}^a N_{ijv} \alpha_v + \sum_{v=1}^a N_{i-1,jv} \rho_v + \varepsilon_{ij} \cdot$$

Hierbei ist $N = (N_{ijv})_{pn \times a}$ eine binäre Matrix, deren Elemente $N_{ijv} = 1$ bzw. 0 sind, falls die Behandlung v an der Person j ($j=1, \dots, n$) in der Periode i ($i=1, \dots, p$) durchgeführt wurde bzw. nicht. Mit Hilfe von N lassen sich die Balanziertheits-Bedingungen, sowie die Design-Matrix einfach formulieren. Charakteristisch für das C-o-D ist, daß neben Gesamt-, Perioden-, Personen- und Behandlungseffekt eine Nachwirkung der vorausgehenden Behandlung modellmäßig erfaßt wird.

Es wird eine Übersicht über einfache C-o-D, C-o-D mit Extra-Perioden (zur Erzielung der Orthogonalität von Haupt- und Resteffekten) und verbundene C-o-D (zur Schätzung

der Parameter mit gleichen Varianzen) gegeben. Ein wichtiger Fall ist die Behandlung des Personeneffektes als zufälliger Faktor. Einige Ergebnisse über diesen Fall mit Varianz - Kovarianz - Matrix $V(Y) \neq \sigma^2 I_{np \times np}$ werden mitgeteilt.

CHR.L. RÜMKE: Praktische Anwendung der negativ binomialen Verteilung

Die Anzahl der Experimente n , welche man braucht, um r Erfolge zu erhalten, wenn die Wahrscheinlichkeit eines Erfolges p ist, hat eine negativ binomiale Verteilung (N.B.V.).

Negativ binomial verteilt sind im medizinischen Bereich z.B. die Längen der Reihen der von Ärzten mit einem Arzneimittel A behandelten Patienten, bis man r -mal eine Nebenwirkung beobachtet hat, oder die Längen der Reihen von Frauen, welche man beim Screening auf Cervixkarzinom untersuchen muß, bis man r Frauen mit diesem Krebs gefunden hat. Die Schiefe der NBV bei kleinem r kann als Folge haben, daß man die Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen eines Arzneimittels oder die Effektivität einer Screeningprozedur überschätzt, weil die Erfolge in kurzen Reihen eher gemeldet werden als diejenige in langen Reihen.

J. SIEGERSTETTER: Fehlende Werte bei binären Merkmalen

Vor allem bei umfassenden medizinischen Studien, für die Daten über Fragebögen gesammelt werden, muß mit fehlenden Angaben gerechnet werden. Für binäre Merkmale wird das Problem der 'optimalen Ausnutzung' der vorhandenen Information bzw. des Ersetzens fehlender Werte unter folgenden Gesichtspunkten diskutiert:

- 1) Es werden verschiedene Modelle betrachtet, für die vorhandene und fehlende Werte identischen multivariaten Verteilungen entstammen.
- 2) Eine Abhängigkeit zwischen dem Fehlen eines Wertes und seiner Merkmalsausprägung wird zugelassen.

Darüberhinaus wird die Möglichkeit erläutert, durch Simulation auf der Grundlage geschätzter Verteilungen fehlende Werte zu ersetzen.

E. SONNEMANN: Rechteckige Versuchspläne, die spezielle Wechselwirkungen berücksichtigen

Untersucht wird das folgende lineare Modell mit einfachen Zeilennachwirkungen:

$$X_{ij} = \varrho_i + \nu_d(i, j-1) + \kappa_j + \tau_d(i, j) + e_{ij}, \quad i=1, \dots, r, \quad j=1, \dots, c;$$
$$L(e_{11}, \dots, e_{rc}) = N(0, \sigma^2 I_{rc}); \quad \varrho_i, \kappa_j, \tau_k, \nu_k \in R^1, \quad \sigma^2 \in R^1_+.$$

Dabei ist d ein rechteckiger Versuchsplan, d.h. eine surjektive Abbildung $d: \{1, \dots, r\} \times \{1, \dots, c\} \rightarrow \{1, \dots, t\}$ mit $d(i, 0) := d(i, 1)$. Für das Testproblem $H_0: \tau_1 = \dots = \tau_t$ (bzw. das zugehörige Schätzproblem $(\tau_1 - \tau_t, \dots, \tau_{t-1} - \tau_t) = ?$) werden die D-optimalen Versuchspläne d^* charakterisiert, und zwar in den Fällen, in denen r und c durch t teilbar sind. Im Spezialfall $r=c=t$ ergeben zeilenvollständige lateinische Quadrate gerade die optimalen Versuchspläne. Modelle mit einfachen Zeilen- und Spaltennachwirkungen führen zu vollständigen lateinischen Quadraten. Weitere Verallgemeinerungen sind möglich.

W. STUCKY: Zur mathematischen Behandlung alternativer Dosis-Wirkungs-Beziehungen

Es liegt folgender Versuchsaufbau zugrunde: Eine Substanz bewirkt bei einem Versuchsobjekt in Abhängigkeit von der Dosis das Eintreten einer bestimmten Wirkung (z.B. den Tod des mit der Substanz behandelten Tieres). Jedem Objekt kommt dabei eine bestimmte Minimaldosis (die sog. 'minimale wirksame Dosis' MWD) zu, bei der zuerst die Wirkung eintritt; diese MWD variiert von Objekt zu Objekt, unterliegt also einer gewissen Verteilung, die von unbekanntem, zu schätzenden Parametern abhängig ist. Die MWD selbst kann für ein Objekt nicht exakt bestimmt werden, in der Regel kann ein Objekt nur einmal mit einer festen Dosis der Substanz behandelt und auf Eintreten der Wirkung untersucht werden. Die mathematischen

Methoden, die zur Bestimmung der unbekannt Parameter führen sollen, werden erläutert und darauf basierende, in der Literatur angegebene Verfahren (BLISS, FINNEY u.a.), die unter Namen wie Probit- und Logitanalyse bekannt sind, kritisch untersucht. Sodann werden Hinweise zur exakteren mathematischen Auswertung mit möglichst geringem Aufwand für die Behandlung durch Computer angegeben.

W. STÜTZLE: Bias und Varianz bei der Schätzung von Wachstumskurven

Die Anwendung von Spline - Funktionen zur Schätzung und Parametrisierung von Wachstumskurven wird beschrieben. Insbesondere wird eine Methode zur Schätzung des Glättungsparameters aus den Daten vorgeschlagen. Die Ergebnisse des Verfahrens werden anhand von Simulationen und von Beispielen aus der Praxis demonstriert.

H. THÖNI: Untersuchungen zur Verteilung der Prüfgröße zum Vergleich zweier Korrelationskoeffizienten bei kleinen Stichproben

Differenzen zwischen zwei Korrelationskoeffizienten können mit Hilfe der von FISHER vorgeschlagenen Transformation $z = \tanh^{-1} r$ geprüft werden. Für große Stichproben ist die transformierte Variable normalverteilt mit der Varianz $\sigma^2 = (n-3)^{-1}$. Bei kleinen Stichproben weicht die Varianz von diesem Grenzwert ab, und die Prüfgröße folgt nicht exakt der Standardnormalverteilung. Um zu prüfen, wie sich diese Abweichungen auf die Anwendung der Prüfgröße bei kleinen Stichproben auswirkt, werden Simulationsstudien durchgeführt. Dabei wurde insbesondere untersucht, ob die Anwendung der t-Verteilung mit $v = n_1 + n_2 - 4$ Freiheitsgraden, wie sie in der Literatur (1) zum Ausgleich dieser Abweichungen vorgeschlagen wird, gerechtfertigt ist.

Die empirische Untersuchung ergab, daß die nominellen Irrtumswahrscheinlichkeiten 0.05 und 0.01 für den Fehler erster Art selbst bei dem minimal möglichen Stichprobenumfang von $n = 4$ bei Verwendung der Normalverteilung nahezu eingehalten werden,

während bei Verwendung der t-Verteilung diese Irrtumswahrscheinlichkeiten sehr stark absinken. Ebenso führt die t-Verteilung zu einem Güteverlust. Die Untersuchungen lassen den Schluß zu, daß die zur Prüfung der Differenzen zweier Korrelationskoeffizienten üblicherweise benutzte Transformation unter Anwendung der Normalverteilung auch bei kleinen Stichproben angewandt werden kann und daß sich der Ersatz durch die t-Verteilung nicht rechtfertigen läßt.

(1) K.-H. Müller, Biometr. Zeitschrift 13 (1971), 341-361

H.J. TRAMPISCH: Schrittweise Auswahl eines Modells bei der Diskriminanzanalyse

Bei der Diskriminanzanalyse - wie bei allen prädiktiven Verfahren - besteht ein wesentliches Problem nicht darin, das 'richtige' Modell zu finden, sondern die Wahrscheinlichkeit für Fehlentscheidungen zu minimieren. Hierbei ist es in der Praxis häufig so, daß das richtige Modell zwar bekannt ist, bei einer Regel, die auf diesem Modell basiert, die Wahrscheinlichkeit für die Fehlentscheidung aber größer ist als bei einer Regel, bei der ein 'einfaches' Modell zugrunde gelegt wird, was an der Instabilität der Schätzer für diese Regeln liegt. Es werden Forderungen für Familien von Modellen aufgestellt, aus denen beim Vorliegen einer Stichprobe dasjenige Modell ausgewählt wird, für welches die Wahrscheinlichkeit für Fehlentscheidungen minimal ist.

N. VICTOR: Auswahlkriterien für prädiktive Modelle

Betrachtet werden Modelle der Form $Y = f(X) + \epsilon_f$; ist f unbekannt, so ist das Modell aus einer gegebenen Familie $\{g_1, \dots, g_m\}$ gesucht, das bei gegebenem Stichprobenumfang den Vorhersagefehler im Mittel minimiert: $\epsilon_{\hat{g}_i} = \min_{1 \leq i \leq m}$

Als Schätzverfahren für $\epsilon_{\hat{g}_i}$ wird die 'one-hold-out'-Methode (Jackknife) vorgeschlagen, um modellbedingte Verzerrungen auszuschalten.

Das Vorgehen wird an zwei Beispielen demonstriert:

Regressionsanalyse, falls die Familie durch Einbeziehen weiterer Meßgrößen in X gebildet wird und Vorhersage einer zweiwertigen, qualitativen Variablen aufgrund eines qualitativen Meßwertvektors X (2 Kontingenztafeln; dabei kann die Familie entweder durch Einbeziehung von Wechselwirkungen i -ter Ordnung zwischen den Komponenten von X oder wiederum durch komponentenweisen Aufbau von X gebildet werden).

E. WALTER: Empirische Studentisation

Die Schätzung $\hat{\theta}$ eines Parameters θ ist unter sehr allgemeinen Bedingungen asymptotisch normalverteilt. Falls die Verteilung von $\hat{\theta}$ bei endlichem n nicht bekannt ist, wird daher oft $t = (\hat{\theta} - \theta)/\hat{\sigma}$ als $N(0,1)$ verteilt verwendet, wobei $\hat{\sigma}$ die aus der Stichprobe geschätzte Standardabweichung von $\hat{\theta}$ bedeutet.

Eine bessere Beurteilung der Schätzung erhält man bei Verwendung der Approximation $\sigma^2(t) = 1 + \frac{a}{n}$, falls a unabhängig von den übrigen Parametern ist. Die Größe a kann, wenn nicht anders zu bestimmen, mit Hilfe von Monte-Carlo-Methoden geschätzt werden.

Beispiele: Bei der Schätzung der mittleren Lebenserwartung mit Hilfe der Sterbetafelmethode ergab sich $a \approx 15$, bei der Schätzung der interindividuellen (genetischen) Korrelation $a \approx 10$.

G. WELZL: Zur exakten Analyse von Vierfeldertafeln

Ausgehend von einer beobachteten 2×2 - Tafel wird eine Methode zur Durchführung des gleichmäßig besten zweiseitigen Tests zum Vergleich zweier Binomialverteilungen angegeben. Anwendungen dieser Methode werden diskutiert bei der Durchführung des zweiseitigen 'konservativen' Tests sowie bei der Aggregation von n Einzeltests mittels der Testgröße

$$\chi^2 = -2 \sum_{i=1}^n \ln p_i .$$

Eine Erweiterung der Testfunktion zum Vergleich zweier Binomialverteilungen führt zum UMP-Test für die Hypothesen $H: \Delta = \Delta_0$ und $K: \Delta \neq \Delta_0$, wobei $\Delta =$ 'log odds ratio'.

Der bekannte Zusammenhang zwischen der Testtheorie und Bereichsschätzfunktionen ermöglicht eine Erweiterung obiger Methode zur Angabe des gleichmäßig besten unverfälschten Konfidenzintervalls für Δ .

N. WERMUTH: Zusammenhangsstrukturen für medizinische Daten

Für mehrdimensionale Verteilungen lassen sich relativ einfache Strukturen angeben, wenn die gemeinsame Verteilungsfunktion in solche von Randverteilungen faktorisiert werden kann. Anhand verschiedener Datensätze wird die probabilistische sowie inhaltliche Interpretation gut passender Strukturen beschrieben. Es wird vorgeschlagen, ein programmiertes Suchverfahren einzusetzen, um für bestimmte Daten jene Strukturen aufzufinden, die gut mit den Beobachtungen zu vereinbaren sind.

W. WIDDRA: Zur Phase I: Kovarianzanalyse bei lateinischen Quadraten

Besprochen wurde ein Modell, das besonders für Phase-I-Versuche (erste Erprobung eines Präparates an gesunden Freiwilligen) geeignet sein kann:

$$Y_{ijkm} = \mu + a_i + b_j + (ab)_{ij} + \varepsilon_k + S_{km} \\ + \gamma_1(\bar{x}_{..jk} - \bar{x}_{....}) + \gamma_2(x_{ijkm} - \bar{x}_{..km}) + Z_{ijkm}$$

$i, j, k = 1, \dots, p$ (latein. Quadrat)

$m = 1, \dots, l$ (Person S in Gruppe G)

(übliche Nebenbedingungen: S_{km} , Z_{ijkm} insgesamt unabhängig, je $(0, \sigma_S^2)$ - bzw. $(0, \sigma_e^2)$ - normalverteilt).

Auf die Problematik von Cross-Over-Versuchsplänen wurde eingegangen. Die Behandlung von Schätz- und Testproblemen wurde skizziert. Besonderer Wert wurde auf die Prüfung der Modellannahmen gelegt.

H. WITTING: Sequentielle Rangtests

In Analogie zur asymptotischen Theorie der nichtsequentiellen Rangtests, die zu diesem Zweck nochmals skizziert wird, läßt sich eine asymptotische Theorie der sequentiellen Rangtests

entwickeln. Ausgehend von klassischen LQST für das Testen zweier einfacher Hypothesen $H: P=P_0$ gegen $K: P=P_\Delta$ aufgrund stochastisch unabhängiger Zufallsgrößen wird dessen Prüfgröße auf der Stufe k , also

$$\log L_{\Delta k} = \sum_{i=1}^k \log(p_\Delta(X_i)/p_0(X_i))$$

zunächst durch eine (einfachere) Summe ΔS_k stochastisch unabhängiger Zufallsgrößen und diese wiederum durch eine (lineare) Rangstatistik ΔT_k ersetzt. Dabei stellt $\{P_\Delta, \Delta > 0\}$ im allgemeinen eine 'nichtparametrische' Klasse von b - Alternativen, speziell also eine Klasse von Lehmann - Alternativen oder Translationsalternativen, dar. Die Rechtfertigung für diese Ersetzung kann asymptotisch für $\Delta \rightarrow 0$ vermöge geeigneter fast sicherer Darstellungen erfolgen, worauf jedoch nicht eingegangen werden kann. Asymptotisch für $\Delta \rightarrow 0$ ergeben sich als OC - Funktion bzw. ASN - Funktion die Ausdrücke, die von Dvoretzki - Kiefer - Wolfowitz 1953 für das Testen eines Wiener - Prozesses mit drift (Limesproblem!) angegeben wurden und damit speziell die Ausdrücke für die Abbruchschranken aufgrund der vorgegebenen Fehlerwahrscheinlichkeiten.

G.K. WOLF: Eigenschaften medizinischer Daten

Anhand von Beispielen aus der medizinisch-statistischen Praxis wird gezeigt, daß bei der Planung kontrollierter therapeutischer Studien zu beachten ist: 1. Klinische Prüfgesamtheiten sollten anhand redundanter Datenerfassungsbögen definiert werden. 2. Stationäre klinische Gesamtheiten sind allenfalls eine Fiktion, da ständig Fluktuationen zu erwarten sind, die z.B. play-the-winner Strategien unbrauchbar werden lassen. 3. Leicht Erkrankte sprechen auf Therapieversuche im Vergleich zur Placebogabe weit weniger an, als schwer Erkrankte. Bei der stets vorhandenen Inhomogenität resultieren daher eher Verteilungsunterschiede die Lehmann - Alternativen ($G=F^k$), als dem allgemeinen linearen Modell ($G(x) = F(x+\delta)$) ähneln. 4. Die wegen der Inhomogenitäten gelegentlich herangezogenen change-over-Versuchspläne sind klinisch nicht nur schwer

praktikabel, bei Versuchen mit 'random' Patienteneffekt, fixer Haupt-, Zeit- und Nachwirkung fanden sich fast stets wegen Nachwirkungen nicht separat testbare Hauptwirkungen und wegen höherer intra- als interindividueller Varianz häufig keinerlei Schärfegewinn. 5. Wegen des häufig nur topologischen Skalenniveaus bei den meisten Zielgrößen sind lineare Modelle überhaupt nicht formulierbar.

J. Steinebach (Düsseldorf)