

MATHEMATISCHES FORSCHUNGSINSTITUT OBERWOLFACH

Tagungsbericht 9|1974

Biomathematik und Medizinische Statistik

25. 2. bis 1. 3. 1974

Die 7. Tagung über medizinische Statistik - diesmal in dem weiter gefaßten Rahmen der Biomathematik - wurde von R. Repges und E. Walter geleitet. Neben den Vorträgen über die Theorie und die Anwendung statistischer Methoden lag ein besonderer Schwerpunkt auf den mathematischen Modellen in den Biowissenschaften.

Wegen der großen Zahl der Vorträge wurden auch die Abende teilweise in das Programm einbezogen. So fand an zwei Abenden eine Diskussion mit Kurzberichten über die Erfahrungen bei der Vorlesung "Biomathematik" (gemäß Approbationsordnung für Mediziner) statt. Enger Kontakt der Ordinarien, sowie der entsprechende Erfahrungsaustausch müssen in Zukunft weiter verstärkt werden. - Probleme der Datenverarbeitung im Krankenhaus-Informationssystem und in der medizinisch-statistischen Auswertung wurden ebenfalls abends diskutiert.

Gutes Wetter, sowie nur wenig Schnee und Eis bewirkten, daß der größte Teil der Tagungsteilnehmer an dem diesjährigen "Marsch auf den Brandenkopf" teilnahm.

Teilnehmer

- |                          |                            |
|--------------------------|----------------------------|
| K. Abt, Basel            | W. Gaus, Ulm               |
| J. Berger, Mainz         | K. P. Hadeler, Tübingen    |
| R. J. Blomer, München    | U. an der Heiden, Tübingen |
| E. Brunner, Aachen       | J. Hornung, Berlin         |
| V. Cane, Manchester      | E. Hultsch, Münster        |
| F. Christner, Heidelberg | P. Ihm, Marburg            |
| T. Damsa, Bukarest       | H. Immich, Heidelberg      |
| K. Dietz, Genf           | H. Klinger, Düsseldorf     |
| U. Feldmann, Hannover    | J. Krauth, Düsseldorf      |

|                           |                            |
|---------------------------|----------------------------|
| G. A. Lienert, Düsseldorf | J. Siegerstetter, München  |
| D. Morgenstern, Hannover  | E. Sonnemann, Hamburg      |
| D. Mussmann, Münster      | V. Štěpánek, Prag          |
| H. Nowak, Aachen          | W. Stucky, Darmstadt       |
| G. Oberhoffer, Bonn       | P. Tautu, Heidelberg       |
| D. Plachky, Münster       | G. Vossius, Karlsruhe      |
| R. Repges, Aachen         | E. Walter, Freiburg        |
| H. Riedwyl, Bern          | H. Weiß, Berlin            |
| H. L. Le Roy, Zürich      | N. Wermuth, Mainz          |
| S. M. Rudolfer, Karlsruhe | T. Williams, Bristol       |
| C. L. Rümke, Amsterdam    | H. Witting, Freiburg       |
| S. Schach, Dortmund       | A. Wörz-Busekros, Tübingen |

#### VORTRAGSAUSZÜGE

#### K. ABT: Anpassen von Konstanten in Interaktionsmodellen bei teilweise leeren Kreuzklassifikationen

Liegt eine teilweise leere Kreuzklassifikation normalverteilter Daten vor, so können Haupt- und Wechselwirkungen mit einem Rangordnungsverfahren der faktoriellen Effekte unter Berücksichtigung einer Zulässigkeitsbeschränkung getestet werden. Bei diesem "Abbauverfahren" können nur so viele Haupt- und Wechselwirkungskonstanten ins Ausgangsmodell aufgenommen werden, wie es Freiheitsgrade zwischen besetzten Zellen" gibt. Eine Wechselwirkungskonstante 1. Ordnung kann nur auf ein "Quadrupel" besetzter Zellen gestützt werden und die Gesamtzahl dieser Konstanten muß gleich der Anzahl unterschiedlicher Quadrupel sein. Das entsprechende gilt für Wechselwirkungskonstanten 2. Ordnung, die sich auf unterschiedliche "Oktupel" besetzter Zellen stützen müssen.

Für eine derart ins Modell aufgenommene Konstante ist die Testbarkeitsbedingung erfüllt, nach der es eine Linearkombination von Beobachtungswerten geben muß, deren Erwartungswert unter dem gegebenen Modell gleich der angepassten Konstanten ist. Im Falle vermengter Haupt- und

Wechselwirkungen entstehen Schwierigkeiten.

J. BERGER: Infektionskinetische Betrachtungen in der Epidemiologie

Aus altersspezifischen Prävalenzraten sollen Maßzahlen abgeleitet werden, die Aussagen über die Dynamik eines Durchseuchungsprozesses gestatten. Bei den catalytischen Modellen nach MUENCH hat jedes Individuum die gleiche Infektions- Wahrscheinlichkeit, so daß der Zuwachs an Infizierten proportional dem Infektionsparameter  $a$  und dem Anteil der Empfänglichen ist, gleichzeitig aber der Bestand an Infizierten proportional dem Rückbildungsparameter  $b$  und der Zahl der zur Zeit  $t$  Infizierten vermindert wird und der Anteil der Empfänglichen um diesen Anteil wächst:  $dy/dt = a(1-y) - by$ . Daraus folgt  $y = \frac{a}{a+b} (1 - e^{-(a+b)t})$ , falls  $y_{t=0} = 0$ .

Die Brauchbarkeit dieses Modells wurde in einer prospektiven Studie anhand der beobachteten und nach dem Modell erwarteten Neuinfektionen (Beispiel: Befall mit *O. volvulus*) überprüft.

R. BLOMER: Zerlegung von Compartment-Übergangsfunktionen

Für Funktionen der Form  $F(t) = \sum_{i=1}^N a_i e^{-\lambda_i t}$ , deren Kurvenverlauf gemessen vorliegt, wird ein Verfahren angegeben, die Parameter  $N$ ,  $a_i$ ,  $\lambda_i$  zu bestimmen. Ausgenützt wird dabei die Tatsache, daß die LAPLACE-Transformierten von  $F(t)$ ,  $g(\lambda)$ , eine rationale Funktion mit  $N$  Polen ist, deren Lage durch die  $\lambda_i$  bestimmt ist. Durch PADÉ-Approximation lassen sich die Parameter  $N$ ,  $a_i$ ,  $\lambda_i$  aus einer TAYLOR-Entwicklung von  $g(\lambda)$  bis zum Grad  $2N - 1$  bestimmen.

E. BRUNNER: Ein nichtparametrisches Verfahren zur Profilanalyse

Für den split-plot-Versuchsplan soll ein nichtparametrisches Verfahren für den Test auf Wechselwirkungen angegeben werden. Dieses Problem ist identisch mit dem Vergleich des Profils zweier Zeitreihen, wenn die Zeit als Split-Faktor angesehen wird.

Durch Differenzenbildung  $\Delta_{ik}^{(j)} = x_{ijk} - x_{i,j+1,k}$  zweier zeitlich aufeinanderfolgenden Meßwerte  $x_{ijk}$  und  $x_{i,j+1,k}$  wird das Problem der Wechselwirkung zwischen Behandlung und Zeit auf ein  $(q-1)$ -dimensionales Lageproblem für einen vollständigen Zufallsplan mit einfacher Aufteilung übertragen, falls  $q$  Zeitpunkte vorhanden sind. Ein bedingt verteilungsfreier Test zur Lösung dieses Problems wurde von PURI und SEN angegeben. Für Mehrfachvergleiche bietet sich eine simultane Testprozedur von GABRIEL und SEN an.

V. R. CANE: Analysing Behaviour Sequences

Let  $x_1, \dots, x_N$  be an observed sequence of animal behaviour out of a set  $A_1, \dots, A_n$  of possible states. Such sequences are usually summarized by fitting the MARKOV chain of lowest possible order. A simpler description can be obtained by classifying the states  $A_i$  into non-overlapping groups  $G_j$ , where the groups are governed by a MARKOV chain of at most first order and the elements of  $G_j$  obey rules  $R(k, j)$  if  $G_k$  precedes  $G_j$ . The most useful rules are those which require (almost) all elements of the group to occur once before the group is left.

F. CHRISTNER: Das Testproblem für Verteilungsfunktionen mit Zensierung

Zur Lösung des Testproblems mit Zensierung für mehrere Stichproben wird der Permutationstest von MANTEZ und DESU vorgestellt, der gleiche Zensierung in den verschiedenen Stichproben voraussetzt. Diese Bedingung entfällt bei einem von BRESLOW vorgeschlagenen Test. Es werden Empfehlungen zum Vorgehen bei Bindungen oder bei kleinen Stichpro-

benumfängen gemacht. Außerdem wird ein simultaner Vergleich ex post bei BRESLOW's Mehrstichprobentest erwähnt.

T. DAMSA: Morphometrische Analyse des Kapillarnetzes

Ein Problem der Histologie ist die morphometrische Analyse des fibrilären Netzes, das sich in einem biologischen Gewebe befindet. Voraussetzung für ein geometrisches Modell ist die Isotropie der Fiber des Gewebes. Es wurde die wahrscheinliche Länge der Fiber auf Grund der Länge der Projektionen dieser Fiber im mikroskopischen Feld berechnet.

Die Ergebnisse wurden zur Berechnung der Dichte des Kapillarnetzes im Zentralnervensystem verwendet.

K. DIETZ: Modelle für Parasitenpopulationen

Betrachtet wurden Parasiten, die eine geschlechtliche Phase im Menschen durchlaufen und nur durch einen Zwischenwirt von Mensch zu Mensch übertragen werden können, z. B. Schistosomen und Filarien. Mehrere Autoren beweisen die Existenz einer kritischen Parasitendichte, unterhalb der die Population auch ohne Kontrollmaßnahmen aussterben würde. Neben einem intuitiven Beweis gibt es einen mit der Annahme unabhängiger und poissonverteilter Anzahlen der Parasiten beiderlei Geschlechtes. Die qualitativen Ergebnisse bleiben im Fall einer geometrischen Verteilung erhalten. Dies hat nicht nur den Vorteil, daß die Gleichgewichtsbedingungen explizit berechnet werden können; man kann auch leicht eine Abschätzung des Anziehungsbereiches der Gleichgewichtspunkte angeben. Es ergibt sich, daß es für gewisse Bedingungen keine kritische Parasitendichte gibt, d. h. es gibt Fälle, bei denen sich das positive Gleichgewicht wieder einstellt, selbst wenn man die Parasitenpopulation im Menschen auf Null reduziert.

K. FELDMANN: Einige Aspekte der nichtlinearen Regression und ihre Anwendung auf medizinische Fragestellungen

In vielen Bereichen der Medizin stellt sich das Problem, Dosis-Wirkungskurven, Wachstumskurven oder allgemeine Verlaufs-Kurven aufgrund einer Stichprobe zu schätzen. Die Kurven werden i. a. durch Differentialgleichungssysteme beschrieben, deren Parameter mit Hilfe der nichtlinearen Regression bestimmt werden sollen. Allgemein wird bei der nichtlinearen Regression ein Gleichungssystem im Parameterraum hergeleitet, das zwar eine notwendige jedoch keine hinreichende Bedingung zur Lösung der Minimalaufgabe im Stichprobenraum darstellt. Hier werden sogenannte "implizit linearisierbare Ausgleichsfunktionen" betrachtet, die darstellbar sind als  $y = F(b, y)$  mit  $y \in C$  (Raum der stetigen Funktionen) und  $b \in R^m$  (Parameterraum). Das beschriebene Verfahren liefert einen Schätzwert  $b^*$ , so daß die Minimalaufgabe einem Gleichungssystem im  $R^m$ , sowie einem Fixpunktproblem in  $C$  äquivalent ist.

W. GAUS: Zur Anwendung der Varianzanalyse bei Genauigkeits- und Güteuntersuchungen

Neben der häufigen Angabe von "Genauigkeit" in Form von Kenngrößen, z. B. Standardabweichung, Variationskoeffizient, kann man Gütekriterien durch den Vergleich von Varianzkomponenten in Form einer erweiterten Intraclasskorrelation gewinnen. Mit Hilfe der varianzanalytischen Modelle können sehr verschiedenartige und differenzierte Güteuntersuchungen durchgeführt werden; die ermittelten Koeffizienten sind gut vergleichbar. Die Definition von Gütekriterien, die erforderlichen Versuchspläne, das statistische Verfahren, die Interpretation der Gütekoeffizienten und die gegebenen Einsatzmöglichkeiten werden beispielhaft bei Reliabilitäts- und Validitätsuntersuchungen dargestellt.

K. P. HADELER: Oekologische Modelle und parabolische Differentialgleichungen

Nichtlineare parabolische Differentialgleichungen und Systeme solcher Gleichungen führen bei verschiedenen biologischen Anwendungen oft zu der mathematisch interessanten Frage, ob die Lösungen für  $t \rightarrow \infty$  einer stationären Verteilung zustreben oder sich wie eine Welle verhalten. Die stationäre Verteilung bzw. die Form der Welle ergibt sich als Lösung einer nichtlinearen Randwertaufgabe, die die Wellengeschwindigkeit als Parameter enthält. Solche Modelle beschreiben die Ausbreitung von Erbanlagen in Populationen, die Nervenleitung sowie das Verhalten von interaktiven Populationen. Im letzten Beispiel läßt sich zeigen, daß bei räumlich homogenen Bedingungen durch das Zusammenwirken der Nichtlinearität und der Diffusion räumlich differenzierte Strukturen entstehen können.

J. HORNING: Über Speicher - Kompartimente

In der gewöhnlichen Theorie der Kompartimente sind die Differentialgleichungen, die die Übergänge zwischen den einzelnen Kammern beschreiben, linear mit konstanten Koeffizienten. Daraus folgt, daß alle Konzentrationen und Geschwindigkeiten Dosis-proportional sind. Es gibt jedoch eine Reihe von Beobachtungen, die nur nichtlinear beschrieben werden können, wie z.B. Verstopfung, Überlauf und Speicherung körpereigener und körperfremder Substanzen. Man kann zwischen natürlicher Speicherung und künstlicher Speicherung (bei Depot-Medikamenten) unterscheiden. Zwei formale Ansätze zur Beschreibung von Speichern werden aufgestellt. Erstens wird Speicherverhalten dadurch beschrieben, daß angenommen wird, das Verteilungsvolumen einer Kammer sei wesentlich und in geeigneter Weise abhängig von der Menge an Substanz, die sich in der Kammer befindet. Zweitens wird angenommen, daß Hin- und Rückstrom zwischen zwei Kammern zwei verschiedenen Gesetzen gehorchen, wobei der Rückstrom durch eine MICHAELIS-MENTEN-Gleichung für Konzentrationsdifferenzen beschrieben wird.

P. IHM: Vaterschafts-Wahrscheinlichkeit bei Verwandten-Untersuchung

Es soll untersucht werden, ob ein beklagter Putativ-Vater Erzeuger eines (nichtehelichen) Kindes sein kann. Zur Entscheidung wird das Likelihood-Verhältnis verwendet, das sich aufgrund der Phänotyp-Wahrscheinlichkeit für die Probanden berechnet. Es wird ein einfacher Algorithmus zur Berechnung dieser Wahrscheinlichkeiten angegeben, die vom Stammbaum, d. h. von den Verwandtschaftsverhältnissen, der Probanden abhängen.

H. IMMICH: Verteilungsprobleme bei Leukozytenzahlen

An einer sehr großen Stichprobe wird die Verteilung von Leukozytenzahlen untersucht. Für die Bestimmung eines Normbereichs sind alle Methoden unbrauchbar, die einen symmetrischen Bereich um den Mittelwert annehmen oder sich ausschließlich auf Symmetrie der Verteilung stützen. Wie viele empirische Verteilungen zeigt auch die Leukozytenverteilung einen stark negativen Exzeß. Da ein "vernünftiger" Normbereich um den Median nicht konstruiert werden kann, ist nur die Angabe aller wichtigen Quantilen zu empfehlen. Außerdem wird diskutiert, ob ein Normbereich immer 95% der Verteilung abdecken muß.

H. KLINGER: Wahrscheinlichkeitstheoretische Ansätze zur Cluster-Analyse

In der Cluster-Analyse sucht man bei gegebenen Elementen  $x_i$ ,  $i=1, 2, \dots, n$  Gruppen dieser Elemente (Cluster) zu finden, die Hinweise für die Suche nach externen Klassierungsmerkmalen bieten können. Das Finden von Clustern wird i. A. mit Hilfe von Gruppennormen und Optimierungsalgorithmen versucht. LING schlägt einen graphentheoretischen Weg vor, der auf Rangzahlen von "Ähnlichkeitsmaßen" basiert: Sind für alle Paare  $(x_i, x_j)$



$1 \leq i < j \leq n$  "Ähnlichkeitsmaße"  $d(x_i, x_j)$  gegeben, wird zu den entsprechenden Rangzahlen  $d_{ij}$  ( $1 \leq d_{ij} \leq \binom{n}{2}$ ) übergegangen. Es werden die Graphen betrachtet, die sich ergeben, wenn man die Elemente als Ecken dann durch eine Kante verbindet, wenn für die entsprechenden Elemente  $d_{ij} \leq r$  ( $1 \leq r < \binom{n}{2}$ ) gilt. Unter der Permutationshypothese werden diese als Zufallsgraphen angesehen. Beispielsweise wurden Verteilungen von cluster-analytisch interessanten Zufallsvariablen betrachtet.

J. KRAUTH: Asymptotischer Vergleich von Skalenrangtest

Es werden sechs lokal beste Zweistichproben-Rangtests betrachtet, von denen jeweils zwei für das allgemeine Skalenproblem, für das Skalenproblem bei positiven Zufallsvariablen und für das Skalenproblem bei bezüglich Null symmetrischen Zufallsvariablen konstruiert sind. Für jede der Hypothesen ist einer der beiden Tests lokal und asymptotisch optimal bezüglich einer Weibull-Dichte, während der andere dieses bezüglich einer transformierten logistischen Dichte ist. Ein Vergleich der Tests mittels der asymptotischen relativen Effizienz untereinander, mit dem F-Test für Varianzen und mit anderen nicht parametrischen Skalenrangtests zeigt, daß die vorgeschlagenen Tests auch bezüglich ihres asymptotischen Verhaltens mit den in der Literatur vorgeschlagenen Test konkurrieren können.

G. A. LIENERT: Kontingenzanalyse von Symptomverschiebungen

Eine Schwierigkeit der quantitativen Beurteilung von psychopathologischen Symptomen ist deren Änderung unter dem Einfluß einer Behandlung. Bei  $t$  "stetig verteilten" Symptomen bildet man im verbundenen Zweistichproben-Fall Differenzen zwischen den Werten "vorher" und "nachher". Die aus den beiden Vorzeichen resultierende  $2^t$ -Kontingenztafel kann konfigurations-analytisch ausgewertet werden. Liegen mehr als zwei verbundene Stichproben der stetigen (oder diskreten) Symptome vor, fehlen geeignete Methoden zur Lösung des Problems der Symptomverschiebung. Ansätze werden diskutiert.

D. MORGENSTERN: Anwendungen gemischter Verteilungen in der Statistik

Gemischte Verteilungen kommen vor bei Modellen mit Vorbewertung für einige Parameter (BAYES'schen Schätzmethoden) und bei wirklichen "Mischungen". Diese Typen werden durch klassische und neuere Beispiele erläutert, z.B. im Zusammenhang mit der Übertragungswahrscheinlichkeit (Anwendungen der PÓLYA-Verteilung). Außer den viel-untersuchten Beispielen und Methoden der Zerlegung von gemischten Verteilungen werden neue Anwendungen auf Ausreißerprobleme (Verhalten der Stichprobenmittel und empirischen Varianz) sowie bei "überlappenden Stichproben" gegeben.

D. MUSSMANN: Betrachtungen über Suffizienz

Zu einer Fragestellung in der Statistik bieten sich gelegentlich mehrere Stichprobenräume an, und es stellt sich die Frage, welchen man benutzen soll. In manchen Fällen findet man eine Verknüpfung zwischen den Räumen, genauer eine Übergangswahrscheinlichkeit (MARKOFF-Kern), die einen Vergleich erlaubt, d.h. man kann sehen, welches das beste Experiment ist.

H. NOWAK, E. BRUNNER: Simultane Testprozeduren

Bei signifikanten Nullhypothesen, die aus Teilhypothesen zusammengesetzt sind, stellt sich die Frage, welcher Teilhypothese diese Signifikanz "zuschreiben" ist. Anhand der von GABRIEL entwickelten Theorie wird gezeigt, für welche Testfamilien sich Simultane Testprozeduren entwickeln lassen, die es gestatten, die Fehlerwahrscheinlichkeit auch bei "simultaner" Anwendung unter Kontrolle zu behalten. Die leichte Handhabung der Theorie wird in der Anwendung bei einem Split-plot-plot Versuch demonstriert.

D. PLACHKY: Eine Charakterisierung der Poisson-Verteilung

Seien  $X_1, \dots, X_n$  unabhängige, identisch verteilte Zufallsgrößen mit einer Verteilung aus einer Klasse  $\mathcal{P}$  von Verteilungen. Die Verteilung von  $X_1, \dots, X_n$  gehöre für jede natürliche Zahl  $n$  zu  $\mathcal{P}$  und  $\mathcal{P}$  sei eine einparametrische Exponentialfamilie (das ist erfüllt, falls  $X_1, \dots, X_n$  für  $\mathcal{P}$  suffizient ist). Unter diesen Voraussetzungen ist  $\mathcal{P}$  eine Familie von Poissonverteilungen (bis auf eine lineare Transformation der Zählskala).

R. REPGES: Der nichtparametrische  $3^m$ -Faktor-Versuchsplan

SEN beschreibt eine nichtparametrische Methode zur Behandlung von  $2^m$ -Faktor-Versuchsplänen. Durch eine zusätzliche Voraussetzung über die Verteilung der Versuchsfehler (Symmetrie bzgl. 0), die SEN auch für die "multiatomic" Hypothese benötigt, läßt sich ein Test für den Fall konstruieren, daß die Faktoren in 3 Stufen vorliegen. Die Teststatistik hat die gleichen Eigenschaften wie die von SEN angegebene.

R. RIEDWYL: Verfahren zur Beurteilung der Lage oder der Steigung von Kurvenscharen

In vielen Anwendungen trifft man auf Verlaufskurven, bei denen ein Versuchsobjekt mehrere Beobachtungen (z. B. zu verschiedenen Zeitpunkten) ein und derselben Zielgröße liefert. Modelle, die die Zeit als Faktor im Sinne eines linearen Modells beschreiben, sind nur in Spezialfällen zulässig. Ein elementares Verfahren für den Vergleich der Lage von Kurvenscharen in einem vorgegebenen Parallelstreifen (Unterteilung der Abszisse) betrachtet den Mittelwert jeder Kurve oder

einen Schätzwert dieses Mittelwertes in diesem Streifen. Bei der Beurteilung der Steigung bildet man die Ableitungskurven und vergleicht deren Lage. Dieses Verfahren wird in Meteorologie häufig bei der Betrachtung von mittleren Monatstemperaturen, also von Mittelwerten autokorrelierter Zufallsvariablen, benutzt.

H. L. LE ROY: Die allgemeine Interpretation der Streuungszerlegung, dargestellt an der einfachen Streuungszerlegung (Intraklassenkorrelationen)

Bei der einfachen Streuungszerlegung mit  $g$  Gruppen und  $n_i$  Beobachtungen je Gruppe ( $N = \sum_{i=1}^g n_i$ ) lassen sich die Ausdrücke

$$\begin{aligned} \text{I} &= \sum_{i=1}^g \sum_{j=1}^{n_i} x_{ij}^2 \\ \text{II} &= \sum_{i=1}^g x_{i.}^2 / n_i = \sum_{i=1}^g \frac{1}{n_i} \sum_{j=1}^{n_i} \sum_{j'=1}^{n_i} x_{ij} x_{ij'} \\ \text{III} &= x_{..}^2 / N = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^g \sum_{i'=1}^g \sum_{j=1}^{n_i} \sum_{j'=1}^{n_{i'}} x_{ij} x_{i'j'} \end{aligned}$$

in einer  $N \times N$  - Tafel der Produkte  $x_{ij} \cdot x_{i'j'}$ , anschaulich darstellen:

I erfaßt die  $N$  Elemente der Hauptdiagonalen, II die jeweils  $n_i^2$  Elemente der  $g$  Diagonalquadrate und III alle  $N^2$  Elemente der Tafel. Entsprechend lassen sich die Erwartungswerte von I, II und III interpretieren, wenn man einführt

$$E(x_{ij}) = \mu, \quad E(x_{ij}^2) = \sigma^2 + \mu^2$$

$$E(x_{ij} \cdot x_{ij'}) = \sigma_{jj'} + \mu^2 \quad \text{für } j \neq j' \quad \text{und}$$

$$E(x_{ij} \cdot x_{i'j}) = \sigma_{ii'} + \mu^2 \quad \text{für } i \neq i'.$$

Die Erwartungswerte der mittleren quadrierten Abweichungen zwischen den Gruppen  $V_G$  und innerhalb der Gruppen  $V_R$  können entweder durch die  $\sigma_{ij}$  oder die Koeffizienten der Intraklassen-Korrelation  $r_{ij}$  berechnet werden. Ein Vertrauensbereich für die "Wiederholbarkeit"

$$W = \frac{\sigma_{j'j} - \sigma_{ii'}}{\sigma^2 - \sigma_{ii'}} \quad \text{wird angegeben.}$$

S. M. RUDOLFER: Statistische Analyse des Entladungsverhaltens  
retinaler Ganglienzellen

Zur Untersuchung des kurzfristigen Verhaltens retinaler Ganglienzellen bei Katzen werden Lichtreize ins Auge projiziert. Die Parameter des Modelles (Hintergrund-Leuchtdichte, Schwellenabstand und Neuronentyp) sowie die Voraussetzungen (Unabhängigkeit und Log-Normalverteilung der Interspike-Zeiten) werden diskutiert.

S. SCHACH: Parameterschätzung in "Fehler-in-den-Variablen"-Modellen

$n$  Zahlenpaare  $(X_i, Y_i)$  ( $i=1, \dots, n$ ) sind durch die Beziehung  $Y_i = \alpha_0 + \alpha_1 X_i$  verknüpft. Diese  $n$  Paare  $(X_i, Y_i)$  sind nicht beobachtbar, sondern nur  $(x_i, y_i)$  ( $i=1, \dots, n$ ), wobei  $x_i = X_i + u_i$ ,  $y_i = Y_i + v_i$ .

Unter brauchbaren Annahmen über die zufälligen Störungen  $\{u_i\}$ ,  $\{v_i\}$  interessiert das Problem der Schätzung von  $\alpha_0$  und  $\alpha_1$ .

Je nachdem welche Annahmen über die Konstanten  $X_i$  gemacht werden, können zwei Modelle unterschieden werden. Für beide Fälle lassen sich konsistente und asymptotisch effiziente Schätzverfahren der Parameter angeben.

Die Überlegungen können auf das multivariable Regressionsproblem übertragen werden.

J. SIEGERSTETTER: Vergleich von Testverfahren zur Prüfung auf  
Gleichverteilung auf dem Kreis

Bei der Orientierung von Litoralkrebsen tritt eine richtungsabhängige Verteilung auf, für die als Hypothese die Gleichverteilung auf dem Kreis angenommen werden kann. Vier verschiedene Tests ( $V_n$ -Test nach KUIPER,  $U_n^2$ -Test nach WATSON,  $A_n$ -Test nach AJNE-WATSON, N-Test nach AJNE) werden durch Simulation in ihrer Schärfe bezüglich der Alternativhypothese einer Verteilung mit der Dichte  $(-\pi \leq x < \pi)$

a)  $f(x) = \frac{1}{2\pi I_0(k)} \cdot e^{k \cos x}$  (VON MISES-Verteilung)

b)  $f(x) = \frac{1}{2\pi I_0(k)} \cdot e^{k \cos 2x}$  (bimodale Verteilung)

verglichen.

E. SONNEMANN: Eckensymmetrische Graphen

Betrachtet werden schlichte, endliche Graphen  $X = (V(X), E(X))$ .

$\alpha(X)$ ,  $\beta(X)$  und  $\mathcal{C}(X)$  bezeichnen die Stabilitäts-, die Cliques- bzw. die Cliquesüberdeckungszahl von  $X$ ;  $|X|$  sei die Eckenanzahl und  $X \otimes Y$  das quasi-cartesische Produkt zweier Graphen  $X$  und  $Y$ . Für eckensymmetrische Graphen  $X$  (Graphen, deren Automorphismengruppe  $G(X)$  transitiv auf der Eckenmenge  $V(X)$  operiert) wird gezeigt:

(a)  $\alpha(X) \cdot \beta(X) = |X| \quad \forall Y : \alpha(X \otimes Y) = \alpha(X) \cdot \alpha(Y)$  ;

(b)  $\mathcal{C}(X) \cdot \beta(X) = |X| \quad \forall Y : \mathcal{C}(X \otimes Y) = \mathcal{C}(X) \cdot \mathcal{C}(Y)$  .

Graphen mit (a) entsprechen in der Informationstheorie Kanälen, deren Nullfehlerkapazität einfach zu bestimmen ist. Lateinische Quadrate lassen sich als Graphen interpretieren, für deren komplementäre Graphen (b) gilt. Die Zellzusammenfassung in Kontingenztafeln für permutationswertige Merkmale führt zur Bestimmung von Cliquesüberdeckungen mit (b).

V. ŠTĚPÁNEK: Regression analysis when the straight lines are subject to intersecting in one point

A set of regression lines constrained to intersect in one point is analyzed under the assumptions of normal distributions of the variates with a common variance.

Estimates of the parameters and the residual variance are provided and compared with those in the unconstrained case. A table of the analysis of variance is compiled and the respective tests are shown.

W. STUCKY, J. VOLLMAR: Zur Berechnung der exakten Irrtumswahrscheinlichkeit bei "tied linear rank tests" und Vergleich mit approximativen Verfahren

Ein in der Praxis häufig auftretendes Problem ist der Vergleich von zwei relativ kleinen Stichproben, für die jedoch weder Normalität noch Stetigkeit der zugrundeliegenden Zufallsvariablen vorliegen. Die Auswertung kann mit sog. "tied linear rank tests" nach KRAUTH erfolgen, deren exakte Irrtumswahrscheinlichkeiten jedoch sehr schwierig zu berechnen sind. Es wird ein Computer-Verfahren vorgestellt, welches die exakten unteren und oberen Irrtumswahrscheinlichkeiten berechnet. Des Weiteren werden Angaben über den Rechenaufwand gemacht sowie Vergleiche dieser exakten Irrtumswahrscheinlichkeiten mit den Irrtumswahrscheinlichkeiten durchgeführt, die man aufgrund approximativer Verfahren erhält.

P. TAUTU: Incidence data and mathematical models of cancerogenesis

A homogeneous POISSON process describes the occurrence of a finite number of "pathogenic events" and some specified "pathologic damages" are caused by these events. In the hypothesis that we have additive effects, the  $k$ -th event is survived by an organism if a threshold is not exceeded. We consider a) the probability that the organism survives the first  $k$  injuries and b) the survival function, that is the probability that the organism survives beyond a time  $t$ . In a similar way we define the probability of failure, the failure distribution function, and the conditional probability density of failure, given that the failure has not yet occurred by time  $t$  (hazard function).

The relationship between the mathematical models of carcinogenesis and cancer incidence (or mortality) curves is accordingly reconsidered in the frame of the theory of reliability. Hypotheses are made regarding (1) the form of the pdf of the sequence of injuries, (2) the random character of  $\theta$ , (3) the nonhomogeneity of the POISSON process.

E. WALTER: Ein Test zur Prüfung eines Ermüdungseffektes

X und Y seien zwei Zufallsvariable, die einer geometrischen Verteilung mit den Parametern p bzw. p' folgen. Für  $Z = \frac{X}{X+Y}$  werden die Verteilung, der Erwartungswert und für den Fall, daß p = p', auch die Varianz, die stets kleiner als 1/12 ist, bestimmt. Wird ein Versuch von n Versuchspersonen solange wiederholt, bis er jeweils zweimal (nach  $x_i$  bzw. nach  $x_i + y_i$  Wiederholungen,  $i=1, \dots, n$ ) eingetreten ist, so kann  $\sum_{i=1}^n z_i$  als Maß zum Prüfen eines Ermüdungseffektes ( $p' < p$ ) bzw. eines Lerneffektes ( $p' > p$ ) verwendet werden. Für den notwendigen Stichprobenumfang n wird eine asymptotische Formel angegeben. Außerdem wird die Grenzverteilung von Z für  $p' = kp$  und  $p \rightarrow 0$  bestimmt und gezeigt, daß aus der Verteilung von Z eine Abschätzung für die EULER'sche Funktion  $\gamma(n)$  zu gewinnen ist.

H. WEISS: Einfluß von Nichtadditivitäten in Versuchsplänen unter der Randomisierungstheorie

Die Analyse randomisierter Versuche unter der "Randomisierungstheorie" zeigt, daß weder in vollständigen noch in unvollständigen Klassifikationen die Merkmalsträger-Behandlungs-Nichtadditivitäten zu verzerrten Schätzungen linearer Kontraste in den Behandlungseffekten führen. Dagegen beeinflussen sie die Schätzungen der Fehlervarianzen. In vollständig randomisierten Versuchen wird die Varianz der linearen Kontraste stets überschätzt, während bei vollständigen Blockversuchen



mit unterstellter Block-Behandlungs-Additivität die Varianzen einiger Kontraste unverzerrt geschätzt, andere hingegen über- bzw. sogar unterschätzt werden können. Unter denselben Annahmen werden in Lateinischen-Quadrat-Versuchen die Varianzen der Kontraste geringfügig unterschätzt.

N. WERMUTH: Assoziationsmuster bei multivariat normalverteilten Variablen

Zur Schätzung von Kovarianz-Matrizen bei normalverteilten Variablen wurde von DEMPSTER "covariance selection" vorgeschlagen. Für wenige Variable wurde gezeigt, (1) wie viele dieser Modelle als Assoziationsmuster interpretiert, (2) wie die Schätzer explizit dargestellt und (3) wie die Teststatistiken einfach berechnet werden können.

T. WILLIAMS: Factors affecting age structures of stochastic populations

For the BELLMAN-HARRIS-process, "branching times" are independent with pdf  $f_B(t)$ . At every branching, an individual is replaced by  $c$  (random variable with a known pgf) individuals which are all identical to one another and to their predecessor. In this model one yields the MARKOV-branching-process when the branching times are exponential distributed. Backward and forward equations can easily be derived using two different assumptions: (1) bacterial fission (either a birth or a death destroys the "mother"), (2) life birth (only a death destroys the "mother"). Let  $p_n(t, x)$  the probability that there are  $n$  individuals of age  $\geq x$  at time  $t$ . For  $x = 0$  one can receive the well known distribution of a birth-death-process. Thus we find an asymptotic age distribution in the supercritical case which is exponential in both situations.

H. WITTING: Rangtests mit Bindungen

Zur Behandlung von Bindungen bei linearen Rangtests für das Zweistichproben-Problem ist die Methode der gemittelten Gradzahlen (scores) gleichmäßig nicht schlechter als die Methode der randomisierten Ränge und sogar echt besser, falls die scores-erzeugende Funktion über den Intervallen  $(F(x-0), F(x))$  der zugrundeliegenden Verteilungsfunktion  $F(x)$  nicht konstant ist. Die einzige Bedingung ist, daß die Verteilung nicht entartet ist. Für gewisse Situationen kann die Optimalität der gemittelten Gradzahlen gezeigt werden (BEHNEN). Anhand von Effizienzaussagen wird auf die Notwendigkeit hingewiesen, bei der Bewertung spezieller Rangtests zusätzliche Kriterien, z. B. Robustheitseigenschaften, heranzuziehen.

A. WÖRZ: Die Zygotalgebra für geschlechtsgebundene Vererbung

Die Zygotalgebra  $\mathfrak{Z}$  für geschlechtsgebundene Vererbung mit  $n$  Allelen enthält ein Ideal  $\mathfrak{L}$ , das eine barische Algebra ist.  $\mathfrak{L}$  umfaßt noch alle Elemente von  $\mathfrak{Z}$ , die möglichen Populationen des betrachteten Systems entsprechen. Ferner besitzt  $\mathfrak{L}$  mindestens ein Idempotent, das vom Gewicht 1 ist und nicht negative Koeffizienten bezüglich der natürlichen Basis von  $\mathfrak{Z}$  hat. Daher hat das biologische System mindestens einen Gleichgewichtszustand. Im Mutationsfall und im Falle einfacher MENDEL'scher Vererbung im weiblichen Geschlecht gelten Konvergenzsätze für die Folgen der vollständigen Potenzen von Elementen aus  $\mathfrak{L}$  mit dem Gewicht 1. In diesen beiden Fällen ist die Algebra  $\mathfrak{L}$  eine spezielle Kettenalgebra.

H. Nowak (Aachen)