

Math. Forschungsinstitut  
Oberwolfach  
E 20 1013840

MATHEMATISCHES FORSCHUNGSINSTITUT OBERWOLFACH  
Tagungsbericht 8/1973  
Medizinische Statistik  
4.3. bis 10.3.1973

Die 6. Tagung über medizinische Statistik wurde von E. Walter und L. Horbach geleitet. Die Vorträge behandelten die Theorie und Anwendung statistischer Methoden, die Erstellung biomathematischer Modelle und Probleme der Datenverarbeitung in der Medizin.

Außerhalb der Vorträge wurde ausführlich ein Entwurf des Lernzielkataloges für das in das Medizinstudium neu eingeführte Pflichtfach Biomathematik besprochen. An einem weiteren Abend wurde die Darstellung statistischer Auswertungen in klinischen Publikationen diskutiert.

Meterhoher Schnee konnte die Teilnehmer nicht von dem traditionellen Ausflug auf den Brandenkopf abhalten.

Teilnehmer

- |                        |                           |
|------------------------|---------------------------|
| K. Abt, Basel          | P. Ihm, Marburg           |
| E. Batachelet, Zürich  | H. Immich, Heidelberg     |
| J. Berger, Mainz       | H.-J. Jездinsky, Freiburg |
| E. Brunner, Aachen     | H.-P. Kinder, Münster     |
| P. Csáki, Budapest     | H. Klinger, Düsseldorf    |
| J. Fischer, Budapest   | J. Krauth, Düsseldorf     |
| W. Gaus, Ulm           | G.A. Lienert, Düsseldorf  |
| J.D.F. Habbema, Leiden | D. Morgenstern, Hannover  |
| J. Hermans, Leiden     | A. Neiß, München          |
| L. Horbach, Erlangen   | H. Nowak, Aachen          |
| J. Hornung, Berlin     | H. Prestele, Erlangen     |
| H. Hultsch, Mainz      | V.W. Rahlfs, München      |



R. Reppes, Aachen  
H. Riedwyl, Bern  
Chr. L. Rümke, Amsterdam  
E. Schach, Dortmund  
E. Sonnemann, Heidelberg  
V. Reimann, Erlangen

H. Thöni, Zürich  
E. Walter, Freiburg  
M. Wehrli, Zürich  
W. Widdra, Höchst  
F. X. Wohlzogen, Wien

### VORTRAGSAUSZÜGE

#### H. IMMICH, E. SONNEMANN: Zeitabhängigkeit in 2-faktoriellen Versuchs- plänen

Werden in  $a$  Behandlungsgruppen je  $n$  Versuchseinheiten zu den festen Zeitpunkten  $t_k$ ,  $k = 1, 2, \dots, b$ , beobachtet, so läßt sich ein Profilvergleich der mittleren Verläufe

$$(H_0 : \sum_{k=1}^b \sum_{j=1}^a (\mu_{kj} - \bar{\mu}_{k.} - \bar{\mu}_{.j} + \bar{\mu}_{..})^2 = 0)$$

nicht in univariaten Modellen durchführen, da die Komponenten der Beobachtungsvektoren pro Versuchseinheit  $X_{ji} = (X_{1ji}, \dots, X_{bji})^T$  voneinander abhängig sind. Die parametrischen multivariaten Modelle setzen für die Beobachtungsvektoren  $X_{ji}$  Normalverteilung mit gleichen Kovarianzmatrizen voraus, eine Forderung, die in der Praxis selten erfüllt ist. Werden die  $X_{ji}$  rang-transformiert, so führt das zu einem nichtparametrischen Modell stochastisch unabhängiger permutationswertiger Zufallsvariablen  $R_{ji} = R(X_{ji})$  mit  $L(R_{ji}) = P_j$  und der Nullhypothese  $H_0: P_1 = \dots = P_a$ . Die Anwendung eines verallgemeinerten FRIEDMAN-Tests wird diskutiert. Besser als dieser erscheint der  $\chi^2$ -Test für die  $(b \times a)$ -Kontingenztafel, der die beobachteten Häufigkeiten der einzelnen Permutationen vergleicht. Für die in der Tafel möglichen Zellzusammenfassungen wird eine Nachbarschaft von Permutation definiert.

W. WIDDRÄ: Konfidenzbereich bei einem Regressionsproblem

Bei einer Aufgabe der polynomialen Regression werden Konfidenzbereiche für verschiedene Kenngrößen hergeleitet (initialer Abfall, Zeitpunkt, in dem das Extremum erreicht wird, Zeitpunkt der Rückkehr auf den Ausgangswert, Fläche zwischen Kurve und einer Parallelen zur Abszisse durch den Ausgangswert), und zwar einzelne Bereiche für einen Parameter und simultane Bereiche für mehrere Parameter. Dabei erweist sich die Verwendung von Orthogonalpolynomen als besonders zweckmäßig.

H. THÖNI: Orthogonalpolynome und multiple lineäre Regression

Gegeben seien  $N$  Beobachtungsvektoren  $x_{1i}, x_{2i}, \dots, x_{ki}, y_{ij}$  ( $i = 1, 2, \dots, m; j = 1, 2, \dots, n_i$ ). An die Daten soll eine multiple lineäre Regressionsfunktion

$$y_i = \sum_{r=1}^k \hat{\beta}_r x_{ri}$$

angepaßt werden, wobei die Regressionskoeffizienten  $\hat{\beta}_r$  nach der Methode der kleinsten Quadrate zu schätzen sind. Bildet man mit Hilfe der Quadrat- und Produktsummen

$$M_{s,t} = \sum_{i=1}^m n_i x_{si} x_{ti}, \quad W_s = \sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^{n_i} x_{si} y_{ij} \quad (s, t = 1, 2, \dots, k)$$

die Determinanten

$$D_r = \begin{vmatrix} M_{1,1} & M_{1,2} & \dots & M_{1,r} \\ M_{2,1} & M_{2,2} & \dots & M_{2,r} \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ M_{r,1} & M_{r,2} & \dots & M_{r,r} \end{vmatrix} \quad A_r = \begin{vmatrix} M_{1,1} & M_{1,2} & \dots & M_{1,r} \\ M_{2,1} & M_{2,2} & \dots & M_{2,r} \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ M_{r-1,1} & \dots & M_{r-1,r} \\ W_1 & W_2 & \dots & W_r \end{vmatrix}$$

$$X_r = \begin{vmatrix} M_{1,1} & M_{1,2} & \dots & M_{1,r} \\ M_{2,1} & M_{2,2} & \dots & M_{2,r} \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ M_{r-1,1} & \dots & M_{r-1,r} \\ x_1 & x_2 & \dots & x_r \end{vmatrix}$$

so lautet die gesuchte Regressionsfunktion  $\hat{y} = \sum_{r=1}^k \frac{A_r}{D_r} \frac{x_r}{D_{r-1}}$

Die Quotienten  $x_r / D_{r-1}$  stellen zueinander orthogonale Polynome der  $x_{\text{gl}}$  dar. Die Summanden gestatten den Aufbau der Schätzfunktion durch sukzessiven Einbezug von  $x_1, x_1$  und  $x_2, x_2$  und  $x_3$  usf. Ein Konfidenzband für  $y$  wird angegeben. Durch geeignete Wahl der Ko-variablen können Polynomkurven mit oder ohne konstantes Glied angepaßt werden. Das Verfahren läßt sich leicht verallgemeinern und für die Berechnung von multiplen linearen Regressionsgleichungen verwenden.

#### H.P. KINDER: Transformationen auf Normalverteilung

Ist  $X$  eine absolut stetig verteilte Zufallsgröße mit der Verteilungsfunktion  $F$  und der Dichte  $f$ , und seien  $\psi$  bzw.  $\Phi$  Dichte bzw. Verteilungsfunktion der standardisierten Normalverteilung, so ist  $R(x) = \psi(\Phi^{-1}(F(x))) / f(x) = \text{const.}$  genau dann, wenn  $X$  normalverteilt ist. Gilt  $R(x) = (h'(x))^{-1}$ , so ist  $h(X)$  normalverteilt. (Tarter/Kowalski.) D.h. ist  $R$  bekannt, so kennt man auch die Transformation  $h$ , die eine Zufallsgröße in eine Normalverteilung überführt. Schätzungen für  $R$  werden angegeben. Diese Aussagen werden benutzt, um auf graphische Weise nachzuprüfen, ob gegebene Meßwerte Realisierungen einer normalverteilten Zufallsgröße sind.

#### K. ABT: NOUTRA - ein Programm zur Prüfung auf "Normalität".

Es wird der Entwurf eines Programmes vorgestellt (NOUTRA = Normality-Outliers-Transformations), das die  $N$  Werte einer Stichprobe auf Abweichung von "Normalität" prüft und das - bei vorliegender Nicht-Normalität - Ausreisserwerte ausschließt und/oder eine Reihe von Transformationen anwendet. Als Test-Verfahren für  $N \leq 50$  wird der  $W$ -Test von Shapiro und Wilk benutzt, dessen überlegene Eigenschaften als "Omnibus-Test" nachgewiesen sind. Für Werte  $N > 50$  wendet das Programm die Prüfung der Schiefe und des Exzess' als Test an.

Das Verfahren ist von der visuellen Inspektion des Stichprobenhistogramms unabhängig. Das Programm ist so konstruiert, daß es die verschiedenen Kombinationen von normalen Verteilungen oder nicht-normalen (Transformationen erfordernden) Verteilungen mit Ausreisserwerten erkennt und die jeweils erforderlichen Entscheidungen trifft.

J. HORNING: Über statistische Methoden bei BERNOULLI-Versuchen

Bei zwei Therapien  $T_0$  und  $T_1$  werden in jedem Behandlungsfall Erfolg und Mißerfolg unterschieden. Von  $T_0$  ist die Trefferwahrscheinlichkeit  $p_0$  bekannt, von  $T_1$  ist nur bekannt, daß in  $N$  Versuchen  $x$  Erfolge erzielt wurden. Die Frage ist, welche Therapie bei einem nächsten Patienten angewendet werden soll. Man würde sich in der Situation der "imperfekten Entscheidungstheorie" befinden, wenn zwar eine a-priori-Verteilung von  $p$  unbekannt, hingegen eine Verlustfunktion  $L(d|p)$  bekannt wäre. Es wird gezeigt, daß man bei BERNOULLI-Versuchen eine kanonische Verlustfunktion erhält, wenn man nur den Gewinn  $G$  im Falle eines Erfolges und den Verlust  $V$  im Falle eines Mißerfolges kennt. Dann wird  $L(p) = |p - p_0| \cdot (G+V)$  = mittlerer Verlust im Falle einer Fehlentscheidung in Abhängigkeit von dem wahren Wert von  $p$ . Durch Multiplikation der Operationscharakteristik einer Entscheidungsstrategie  $D$  mit  $L(p)$  erhält man die Risikofunktion  $R(D|p)$ .

E. BATSCHELET: Überlebenswahrscheinlichkeit nach Krebsoperationen

Um den Erfolg eines lebensrettenden medizinischen Eingriffs zu messen, wird die Überlebenswahrscheinlichkeit für aufeinander folgende Zeitintervalle geschätzt. Da die Daten an einem nicht zu weit entfernten Stichtag abgeschlossen werden müssen, gibt es unter den Patienten zahlreiche Überlebende, deren Lebensspanne man nicht kennt. Dieser Schwierigkeit begegnet man mit Hilfe von bedingten Wahrscheinlichkeiten. Es scheint dabei Brauch zu sein, mit Kalenderjahren zu arbeiten. Auf diese Weise entstehen zweierlei Fehler, deren Ausmaß beträchtlich ist. Statt dessen sollte man zu dem von Kaplan und Meier (J.A.S.A. 53, 1958) vorgeschlagenen Verfahren übergehen. Dadurch werden systematische Fehler ausgemerzt. Eine Monte-Carlo-Analyse bestätigt die Richtigkeit einer von Greenwood angegebenen Formel für die Streuung der Schätzwerte.

V.W. RAHLFS: Die Zeit als Kriteriums-Variable bei der Testung von analgetisch wirksamen Substanzen

Die statistische Analyse von Daten, die bei der klinischen Testung von Analgetica erhoben werden, ist immer noch mit Problemen vielfacher Art verbunden. Eines der Probleme ist der geringe Informationsgehalt der hier meist verwendeten Beurteilungs-Skalen. Gravierender ist jedoch die meist große Zahl von "Versagern". Es wird vorgeschlagen, die Begriffe "Wirkungseintritt" und "Wirkungsdauer" mittels der Modelle zur Analyse von Überlebenszeiten bzw. Lebensdauern operational zu definieren; die Versager können dabei in Form zensurierter Beobachtungen mit einbezogen werden. Zur Visualisierung der analgetischen Effekte eignet sich besonders die nichtparametrische Produkt-Limit-Funktion nach Kaplan und Meier, zur Testung der von Peto et. al. entwickelte Logrank-Test.

Chr. L. RÜMKE: Bias bei konditionalen Zählungen

Zählungen der Zahl von Elementen mit einem bestimmten Merkmal in einer Stichprobe werden in der Praxis oft konditional ausgeführt: man läßt es von dem Ergebnis aus einer ersten Stichprobe abhängen, ob man die Zählung in einer größeren Stichprobe fortsetzt oder nicht. Dabei beachtet man jedoch nicht immer, daß Punktschätzungen auf Grund solcher konditionalen Zählungen nicht biasfrei sind.

Anhand der Bestimmung der Zahl der Leukozyten per  $\text{mm}^3$  Blut mit Hilfe einer Zählkammer wird die Größenordnung von diesem Bias gezeigt. Ähnliche Verzerrungen können z.B. bei Zählungen zur Bestimmung von Radioaktivität entstehen.

J. Berger: Reassoziaton von DNS unter der Annahme von Mutationen am DNS Strang

Abweichung von der theoretisch erwarteten Reaktionskinetik bei der Reassoziaton von DNS aus Seegurken im Experiment führten auf die Annahme, daß Mutationen am DNS Strang Ursache dieser Abweichungen sein könnten. Bei der Reassoziaton zweier einzelner DNS Stränge zu einem Doppelstrang müssen  $v$  aufeinanderfolgende, sich gegenüberliegende Positionen (Basen) zueinander passen, um die Reaktion einzuleiten. Ohne Mutationen bestehen bei einem Strang mit  $n$  Positionen  $n-v+1$  Möglichkeiten.

Bei  $m$  Mutationen gibt es  $\binom{n}{m}$  Möglichkeiten für die Lokalisation der Mutation. Das statistische Problem besteht nun darin, abzuschätzen, wieviele der ursprünglichen Sequenzen der Länge  $v$  nach der Mutation erhalten bleiben und ob die durch die Mutation bedingte Einschränkung der Reaktionsmöglichkeit die experimentell beobachtete Abweichung vom Modell erklären kann.

Die Lösung der Aufgabe wird in einem Simulationsmodell gegeben.

W. GAUS: Statistische Auswertung von in vitro Versuchen zur intestinalen Absorption von Fettsäuren

Bei der Untersuchung, ob kurz- oder mittelkettige Fettsäuren von der Mucosa-Zelle aufgrund von Diffusion oder aufgrund eines aktiven Carriertransports aufgenommen werden, wurden frische Dünndarmstückchen von Ratten in einer Lösung mit radioaktiv markierter Fettsäure inkubiert und die Menge der absorbierten Fettsäure bestimmt. In einer varianzanalytischen Auswertung konnten nur Teilaspekte abgeklärt werden: Inkubationszeit, Kettenlänge der Fettsäuren, pH-Wert der Lösung und möglicherweise die Konzentration der Lösung haben Einfluß auf die Absorption. Es erschien zweckmäßig, die Absorption als Funktion der Inkubationszeit darzustellen. Wegen der großen Fehlerstreuung der Meßwerte ist es nicht sinnvoll, an die Meßwerte eine Funktion anzupassen. Es wird gezeigt, daß sich - neben der in der Literatur vertretenen Meinung - die Absorption in den Versuchen auch aus einer aktiven und einer passiven Komponente, die sich unabhängig überlappen, erklären läßt. Die Differentialgleichung dieses Modells wird angegeben.

F.X. WOHLZOGEN: Zur Problematik von Ringversuchen

Ringversuche an medizinisch-chemischen Laboratorien dienen in erster Linie der Information über die Leistungen dieser Labors bezüglich Richtigkeit und Genauigkeit ihrer Analyseergebnisse. Bei Ringversuchen verwenden die teilnehmenden Labors grundsätzlich nur ihre Routine-

methoden. Es ist daher ein Problem, ob und wie auf Grund der Ergebnisse von Ringversuchen Empfehlungen über Analysemethoden gegeben werden können, da, statistisch gesehen, die Faktoren "Methode" und "Labor" vollständig vermenget sind. Es kann also z.B. eine an sich gute Methode zu schlechten Analyseergebnissen führen, nur deshalb, weil sie von einem schlechten Labor verwendet wurde. Eine der Voraussetzungen für eine objektive Methodenbeurteilung in Ringversuchen wäre eine Laborbewertung. Ein Versuch für eine derartige Bewertung, durch Reihung der Labors hinsichtlich der Zuverlässigkeit ihrer Analyseergebnisse, wird zur Diskussion gestellt.

P. IHM: Der mittlere Fehler bei therapeutischen Versuchen

Wird bei  $r$  Versuchspersonen der Effekt von  $p$  Medikamenten untersucht und werden pro Person und Medikament bestimmte physiologische oder biochemische Größen an  $q$  Zeiten gemessen, kann man zur Auswertung eine Varianzanalyse vom Typ des "Nested Design" vornehmen. Im Allgemeinen wird die Angabe des mittleren Fehlers für einzelne Mittelwerte verlangt, insbesondere um Vergleiche von Mittelwerten durchzuführen. Für die einzelnen Vergleiche müssen jedoch ganz verschiedene Varianzschätzwerte herangezogen werden, so daß die Angabe eines einzigen mittleren Fehlers nicht ausreicht. Dies hat insbesondere Konsequenzen für die beliebte Kurvendarstellung von Mittelwerten mit Fehlergrenzen.

A. NEISS: Ein Verfahren zum Vergleich der relativen Wirksamkeit zweier Substanzen

Für die Standard (S)- bzw. Testsubstanz (T) sei der Zusammenhang zwischen Dosis ( $x$ ) und Wirkung ( $y$ ) durch

$$S: y = \alpha + \beta_S \cdot x \qquad T: y = \alpha + \beta_T \cdot x$$

gegeben. Die relative Wirksamkeit von T ist dann

$$\xi_0 = \beta_T / \beta_S.$$

Es wird ein Verfahren zum Vergleich der relativen Wirksamkeit

zweier Substanzen, d.h. ein Test von  $H_0: \xi_0^{(1)} = \xi_0^{(2)}$  gegen

$H_1: \xi_0^{(1)} \neq \xi_0^{(2)}$ , vorgeschlagen. Ausgehend von Beobachtungen



wird zunächst ein gemeinsamer Konfidenzbereich  $K$  für  $S_0^{(1)}$  und  $S_0^{(2)}$  berechnet.  $H_0$  wird angenommen, falls die Gerade  $S_1 = S_2$  mit  $K$  mindestens einen gemeinsamen Punkt besitzt. Andernfalls gelte  $H_1$ . Zur Konstruktion von  $K$  wird eine 2-dim. Verallgemeinerung der Methode von Fieller herangezogen. Die Eigenschaften des Tests werden an Hand von Monte-Carlo-Untersuchungen diskutiert.

#### H. HULTZSCH: Datenerfassung und Datenverarbeitung in Echtzeitsystemen

Prioritätsorientierte Echtzeitsysteme lösen heute die komplexen Probleme der Datenerfassung und Datenverarbeitung mit einer hohen Effektivität der aufgewendeten Mittel und der eingesetzten Arbeitskraft. Wesentlicher Bestandteil solcher Systeme sind die zentrale Verwaltung aller Dateien, eine direkte Zugriffsmöglichkeit aller Systemkomponenten und eine konsequente Auftragsverkettung. Erläutert wird dies am Beispiel eines Systems zur Steuerung von Streuexperimenten mit hochenergetischen Elektronen und eines Systems zur Hochspannungsnetzüberwachung.

#### M. WEHRLI: Ein Programm für lineare Modelle

Zur Untersuchung der Wirksamkeit eines schmerzlindernden Mittels wurde ein Programm entwickelt, welches den Einfluß einer großen Anzahl von Variablen erfassen kann. Zu diesem Zwecke wird eine Folge linearer Modelle durchlaufen. Da hierbei sehr viele Konstanten bestimmt werden müssen, ergeben sich Probleme der Speicherplatzorganisation. Möglichkeiten für die Einsparung von Speicherplätzen werden diskutiert.

#### H. RIEDWYL: Simulation der WILCOXON-Testgröße im Unterricht

Es wird gezeigt, wie man mit einem Kugelmischgerät oder mit Spielkarten auf einfache Weise das Verteilungsgesetz der Wilcoxon-Testgröße bei Gültigkeit der Nullhypothese simulieren kann.

J. FISCHER: An application of discriminant analysis in heart failure determination

As a central characteristic in diagnosis the peak value of the carotid pressure derivative ( $\max \frac{dC}{dt}$ ) was examined. The patients have been selected into clinically defined groups with respect to cardiac function. These being related to the effect of the acute test drug Isoproterenol, a logarithmically linear partial regression series of burden evoked changes (and dosis) was admissible with the maximum log-deviation of  $\max \frac{dC}{dt}$  as dependent variable. This suggested to infer that maximum by initial ratios of  $\max \frac{dC}{dt}$ , systolic pressure and pulse frequency should be the basic variables for the functions of which 30 types of linear discriminant analyses followed. Performing those on the about 200 5  $\mu$ g-burdened out of 500, this more homogeneous population could be characterized the best, when writing pressure groups to one clinically heart-sick and one healthy, respectively. Discriminant analysis resulted in that all the three basic variables should be used to attain a proper decision in about 90%. The method is to be developed towards a two-phase mass screening making use also of ergometric burden.

J.D.G. HABBEMA: Allocation Problems With Regions Of Doubt

In many medical allocation problems, for instance problems in diagnostics and in pattern recognition, there is a need to recognize elements for which the observations give no decisive answer with respect to the population of origin of the elements. We call these elements "cases of doubt" and the name "region of doubt" falls. In literature the determination of "regions of doubt" and "cases of doubt" is mostly done by ad-hoc methods. In order to get rid of this "ad-hocness" a model is developed for allocation problems with regions of doubt. With some applications in the medical field we shall illustrate the theory.

J. HERMANS: Constrained Discrimination

A review is given of J.A. Anderson's paper about constrained discrimination between  $k$  populations (JRSS-B 31(1969) 123-139). The purpose of it was to construct a model for the detection of cases of doubt in allocation (discrimination) problems. Using an example of  $k=2$  populations it is shown that his model does not adequately detect cases of doubt. However this can be done more satisfactorily with a model presented by Habbema.

P. IHM: Methoden und Ergebnisse einer statistischen Archäologie

Statistische Methoden in der Archäologie werden bei wachsenden Mengen von Fundstücken immer mehr benötigt und mit Hilfe der EDV ausgewertet. Klassifikationsverfahren durch Clusteranalyse und Taxonomie und Verfahren zur chronologischen Ordnung spielen eine größere Rolle als statistische Tests. Modelle für die Merkmalsveränderung von Funden in Abhängigkeit von der Zeit müssen entwickelt werden. In Matrixschreibweise kann das Auftreten bzw. Verschwinden der interessierenden Merkmale der Fundstücke übersichtlich dargestellt werden. Definiert man eine  $L_1$ -Metrik  $d$ , so gibt  $d(\vec{a}_k, \vec{a}_1)$  einen relativen Entwicklungsabstand zwischen dem  $k$ -ten und  $1$ -ten Fundstück an; der euklidische Abstand wäre hierzu ungeeignet. Neuere Ergebnisse zur Analyse des Modells von Ford werden angegeben.

E. WALTER: Fehlerwahrscheinlichkeiten bei einem Ausreißerproblem

Gegeben seien  $k$  unabhängige Zufallsvariable  $X_1, \dots, X_k$ , von denen mindestens  $k - 1$  die gleiche Verteilung haben. Bei der Prüfung der Hypothese

$$H_0: f(x_1, \dots, x_k) = \prod_i f(x_i)$$

$$H_1: f(x_1, \dots, x_k) = g(x_1) \cdot \prod_{j \neq 1} f(x_j); \mathcal{H} = H_1, \dots, H_k$$

wurden die folgenden Fehlentscheidungen betrachtet:

Entscheidung für

1.  $H_1$ , wenn  $\mathcal{H}_1 - H_1$  vorliegt.
2.  $\mathcal{H}_1$ , wenn  $H_0$  vorliegt.
3.  $H_0$ , wenn  $\mathcal{H}_1$  vorliegt.
4. Keine Entscheidung, wenn  $\mathcal{H}_1$  vorliegt.
5. Keine Entscheidung, wenn  $H_0$  vorliegt.

Das Likelihood-Ratio-Prinzip ergab z.B. für die Prüfung von

$H_0 \rightarrow \mathcal{H}_1$  die Prüfstatistik  $t = \max_i \left\{ \frac{f(x)}{g(x)}, 1 \right\}$ .

Anwendung auf das Problem der biostatistischen Vaterschaftsbestimmung wurden betrachtet, wobei Fehlerwahrscheinlichkeiten, die von der a-priori-Verteilung unabhängig sind, mit Hilfe von Monte-Carlo-Methoden geschätzt wurden.

#### R. REPGES: Einige Probleme der Zeitreihenanalyse

Es wurde eine Übersicht über die im Rahmen der Theorie der stationären stochastischen Prozesse zur Verfügung stehenden Modelle geboten und anhand von Beispielen erläutert. An einem medizinischen Überwachungssystem wurde ein autoregressiver Ansatz

$$v_t = \sum \beta_i v_{t-i} + \sum \gamma_j z_j(t) + u_t$$

vorgeschlagen und ein Schätz- und Testverfahren in Anlehnung an einen sequentiellen Test von T.W. Anderson (1971) diskutiert.

#### V. REIMANN: Vergleichende Frequenzanalyse von EEG und Augenbewegung

Nach einer systemtheoretischen Hypothese von Keidel ist die während des Fixierens vorhandene Frequenz der Augenbewegungen auch im EEG zu erwarten. Zur Stützung dieser Hypothese werden Leistungsspektren und Cross-Korrelationen von EEG und Augenbewegungen gemacht. Es zeigt sich, daß bei geringer optischer Afferenz eine hohe Korrelation besteht. Bei hoher optischer Afferenz ist die Korrelation gering. Die Aussagen entsprachen der Hypothese.

### J. BÄMMERT: Modelluntersuchungen zur Monozytopenese

Um die beobachtete Rhythmik von etwa 5 Tagen im Blutmonozytenspiegel zu erklären, wird ein Regelkreismodell angesetzt mit einer 3-Kompartiment-Kette als Regelstrecke und einer nicht-linearen Rückkopplungsfunktion. Schwierigkeiten, die durch Beobachtungsunschärfe und absolute Wissenslücken entstehen, werden diskutiert. An Simulationsergebnissen für den Extremfall trägheitsloser Enzymdynamik wird erschlossen, daß die Anzahl der Präkursarengenerationen  $n=1$  oder  $n=2$  sein muß und daß ein engerer Regelkreis existieren wird, der an der Reduktion von  $n=2$  auf  $n=1$  eingreift. Weitere Erfolge durch Modellstudien sind erst dann zu erwarten, wenn das beteiligte Enzym experimentell in vivo und quantitativ kontrolliert werden kann.

### H. NOWAK: Ein offenes 2-Kompartiment-Modell

Bei der Ermittlung der Konzentration einer Substanz im Herzgewebe bietet sich ein 2-Kompartiment-Modell mit den Kompartimenten Blut und Herzgewebe (Interstitium) an. Unter gewissen Voraussetzungen lassen sich zwei Differentialgleichungen für die Mengen der Substanz in den Kompartimenten angeben

$$\begin{aligned} \dot{m}_1 &= i - o + a_{21}m_2 - a_{12}m_1 \\ \dot{m}_2 &= -a_{21}m_2 + a_{12}m_1 \end{aligned}$$

Hierbei sind  $i$  die einstellbare Inputfunktion und  $o$  die im Experiment beobachtbare Outputfunktion, die andererseits im Modell mit  $o = a_{12}m_1$  angesetzt wird.

Neben der Lösungsmöglichkeit für die System-Kenngrößen  $a_{12}, a_{21}$  auf einem Analogrechner kann man das Problem durch eine inhomogene lineare Differentialgleichung 2. Ordnung lösen. Es werden die Lösungen für die Mengen  $m_i$  und Konzentrationen  $c_i = \frac{m_i}{V_i}$  angegeben und diskutiert - insbesondere einige Schlußfolgerungen. Zum Abschluß wird auf notwendige Erweiterungen des Modells hingewiesen, um dem physiologischen Sachverhalt gerechter zu werden.

H.J. JESDINSKY: Beurteilung von Abhängigkeiten aus nichtzufälligen Stichproben

Es werden Schätzungen und Tests auf Unabhängigkeit für Abhängigkeitsmaße bei nichtzufälligen Stichproben betrachtet.

In dem Fall der Abweichung der Stichprobe von der Zielpopulation in nur einer Randverteilung kann man bei zwei zweistufigen Merkmalen eine Verbesserung der Schätzungen und Tests erreichen, bei der bivariaten Normalverteilung ergibt sich die bekannte Unterschätzung des Korrelationskoeffizienten dem Betrage nach.

Weicht die Stichprobe in beiden Randverteilungen von der Zielpopulation ab, so erhält man bei der Vierfeldertafel sowohl als auch bei der Normalverteilung ein Polynom 3. Grades für das Abhängigkeitsmaß.

Anschauliche Folgerungen sowie Anwendungen in der Epidemiologie und Medizinsoziologie werden diskutiert..

E. BRUNNER: Eine verteilungsfreie Varianzanalyse bei mehrfacher Klassifikation

Es wird das lineare Modell  $X_{ijk} = \mu + \alpha_i + \beta_j + \gamma_{ij} + \varepsilon_{ijk}$  betrachtet, wobei die  $\varepsilon_{ijk}$  nur als unabhängig voneinander vorausgesetzt werden. Es werden Testgrößen aufgestellt, um Spalten-, Zeilen- und Wechselwirkungseffekte zu testen, falls die  $x_{ijk}$  durch Rangzahlen  $r_{ijk}$  oder allgemeine Rangscores ersetzt werden. Die analog zur parametrischen Varianzanalyse gebildeten Testgrößen sind asymptotisch  $\chi^2$ -verteilt mit entsprechenden Freiheitsgraden. Es wird kurz untersucht, für welche Stichprobenumfänge die  $\chi^2$ -Verteilung bereits als Näherung für die Verteilung der Prüfgrößen brauchbar ist.

J. KRAUTH: Lokale Optimalität des Wilcoxon - Zweistichproben-  
tests gegenüber Skalenalternativen

Es wird eine Klasse von J-förmigen bzw. unimodalen Verteilungen angegeben, bezüglich der der Wilcoxon-Zweistichprobentest bei Voraussetzung positiver Zufallsvariabler lokal bester Skalenrangtest ist. Bei Verwendung der Ränge der Absolutbeträge erweist sich der Wilcoxon-Zweistichprobentest auch als lokal bester Test bei bezüglich Null symmetrisch verteilten Zufallsvariablen. Die entsprechende Verteilungsklasse erhält man, wenn man die Dichten der oben erwähnten Verteilungen an der Ordinatenachse spiegelt.

H. Prestele (Erlangen)

10  
11  
12

