

MATHEMATISCHES FORSCHUNGSINSTITUT OBERWOLFACH

Tagungsbericht 4/1969

Medizinische Statistik

23. II. bis 1. III. 1969

Die Leitung der diesjährigen Tagung über medizinische Statistik hatte Professor E. Walter (Freiburg).

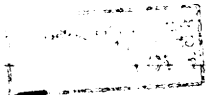
Leider mußten viele Gäste aus Rumänien und aus Großbritannien ihre Teilnahme absagen, und nur in wenigen Fällen konnte wenigstens ihr Vortrag von einem Stellvertreter vorgelesen werden. In der somit freigewordenen Zeit wurden Diskussionen improvisiert. Diese erwiesen sich dann als sehr interessant und fruchtbar. Die Diskussionsthemen waren:

1. Was soll in einer mathematischen Einführungsvorlesung für Vorkliniker gebracht werden?
2. Entscheidungstheoretischer Zugang zu Fragen der klinischen Diagnose.
3. Probleme der Vaterschaftsbegutachtung. (An dieser Diskussion nahm auch Prof. Hummel aus Freiburg teil.)

Teilnehmer

J.Bammert, Freiburg
H.H.Bock, Freiburg
H.Christl, Hannover
K.Dietz, Scheffield
W.Eberl, Düsseldorf
B.Friedel, Mainz
J.Gottschewski, Berlin
J.Hornung, Berlin
H.Immich, Heidelberg
H.J.Jesdinsky, Freiburg

H.Klinger, Düsseldorf
O.Ludwig, Bad Nauheim
D.Morgenstern, Freiburg
T.Postelnicu, Bukarest
S.Savu, Bukarest
N.Victor, Mainz
E.Walter, Freiburg
G.Wetter, Mainz
W.Widdra, Freiburg
T.Williams, Lyon



Vortragsauszüge

J.BAMMERT: Effizienz nichtparametrischer Teste bei kleinen Stichproben

Prüft man beispielsweise bei einer symmetrisch verteilten Zufallsgröße X die Hypothese $EX=0$ gegen Translationsalternativen, so kann der t-Test oder ein nichtparametrisches Verfahren (Vorzeichen-, Maximum-, Wilcoxon-, v.d. Waerden-, lokal optimaler und Pitman-Test) verwendet werden. Man kennt bei normalverteiltem X die asymptotischen Effizienzen dieser Teste relativ zum t-Test, aber bei den für die Praxis interessanten kleinen Stichprobenumfängen n ist über ihre Güte wenig bekannt. Mit Monte-Carlo-Methoden wurden auf der IBM 7040 der Univ. Freiburg diese Verhältnisse für $n=6, \dots, 10$ und für die obigen Teste in der gewöhnlichen und der randomisierten Form untersucht. Aus je 1000 Stichproben wurden die Schärfe gegen eine Reihe von Alternativen und die mittlere Länge des Konfidenzintervalls geschätzt. Es ergab sich, daß bei $n=10$ schon nahezu die asymptotischen Effizienzen gelten (außer beim Max.-Test mit asymptotischer Effizienz 0). Die Untersuchung soll auf nichtnormale Verteilungen ausgedehnt werden.

H.-H. BOCK: Ein monotones Iterationsverfahren zur Behandlung von Gruppierungsproblemen

Sei X eine vektorwertige Zufallsgröße mit Werten in R^p und mit bekannter Verteilung, und sei $\mathcal{K} := (K_1, \dots, K_n)$ eine vollständige Aufteilung des R^p in n disjunkte Gebiete (Gruppen, Klassen). Das Problem, den Ausdruck $\Phi(\mathcal{K}) := \sum_{i=1}^m P(X \in K_i) \cdot E[\|X - E(X|K_i)\|^2 | K_i]$ bzgl. \mathcal{K} zu minimieren, ist äquivalent dem Problem, $\Psi(a_1, \dots, a_n) := E[\text{Min}_j \|X - a_j\|^p]$ bzgl. a_1, \dots, a_n zu minimieren (a_j Vektoren aus R^p). Von einer beliebigen Anfangsgruppierung $\mathcal{K}^{(0)} := (K_1^{(0)}, \dots, K_n^{(0)})$ ausgehend, liefert die Rekursionsvorschrift $a_i^{(v)} := E(X|K_i^{(v)})$, $K_i^{(v+1)} := \{x; \|x - a_i\|^2 = \text{Min}_j \|x - a_j\|^2\}$ eine Folge von Einteilungen bzw.

Vektoren für welche die Ungleichungskette $\Phi(\mathcal{A}^{(0)}) \geq \Psi(a_1^{(0)}, \dots, a_n^{(0)}) \geq \Phi(\mathcal{A}^{(1)}) \geq \Psi(a_1^{(1)}, \dots, a_n^{(1)}) \geq \dots$

gilt. Die Beweismethode läßt sich übertragen auf Fälle, in denen an Stelle des Abstands von einem Punkt der Abstand von einer Hyperebene (s -dimensional, $s < p$) tritt, die geeignet zu bestimmen ist (Regressionsmodell und Modell der Faktoranalyse). Die Trennflächen der Klassen sind dann i.A. quadratische Flächen.

H.L.CHRISTL: Über altersabhängige Geburts-Todesprozesse

Es wird ein Modell betrachtet, bei dem eine stetige Altersskala angenommen wird. Durch Einbettung in einen Verzweigungsprozess wird unter Verwendung der Ergebnisse von Moyal (1964) und Goodman (1967) eine Funktionalgleichung für die Aussterbewahrscheinlichkeit angegeben. Spezialfälle führen zu den bekannten Ergebnissen von Kendall (1949) und Waugh (1955).

K.DIETZ: Bestimmung des Stichprobenumfangs

Mit Hilfe der Entscheidungstheorie werden zwei Probleme gelöst, bei welchen die Verteilungen $G(t)$ der nichtnegativen Zufallsvariablen bekannt sind, aber deren Anzahl bestimmt werden soll. Wenn die einzelnen Zufallsvariablen nacheinander beobachtet werden und deren Anzahl eine geometrische a priori Verteilung hat, dann schreibt die Bayeslösung vor, eine bestimmte Zeit T^* nach jedem Erneuerungspunkt zu warten. Wird kein weiterer Erneuerungspunkt während T^* registriert, dann nimmt man an, daß die Gesamtanzahl der Zufallsvariablen beobachtet wurde. Wenn die Ordnungsstatistiken einer unbekanntem Anzahl n von Zufallsvariablen beobachtet werden, dann besteht die Minimaxschätzung darin, die Zahl r der Ordnungsstatistiken in einem optimal gewählten Intervall T_0 durch $G(T_0)$ zu dividieren.

D.FIRESCU, vorgetragen von S.SAVU: On the pharmacoreceptors response-time

The response of a biological object to a drug has to be attributed to an interaction between the molecules of the drug and specific molecules of the biological object. These molecules are then called pharmacoreceptors.

Consider that the arriving drug molecules at the receptor active site constitute a Poisson process; the sequence X of inter-arrival times is formed by mutually independent non-negative random variables with a common negative exponential distribution function, $F(x)$. Depending on this primary process, there is a sequence Z of apparition times of the induced pharmacological effects (responses), which constitutes a renewal process.

The main purpose of this paper is to express the distribution function, $H(z)$, in relation with $F(x)$ and with $G(y)$, the hyperexponential distribution function of a new random variable, Y , the duration of drug-receptor complex.

J.HORNUNG: Über Modelle in der Sinnesphysiologie

Die Pupillenweite des menschlichen Auges kann als Stellgröße eines Regelkreises angesehen werden, dessen Regelgröße die retinale Beleuchtungsstärke und dessen Störgröße die Intensität des Reizlichtes sind. Zur systematischen Untersuchung dieses Systems wurden Blitze, Sprünge und harmonische Schwingungen der Störgröße angewendet. In früheren Untersuchungen anderer Autoren waren oft nur Teilaspekte erfaßt worden, aufgrund derer man einfache Modellvorstellungen entwickelte, die sich aber später bei genaueren und systematischen Untersuchungen des Vortragenden als unzureichend herausstellten, wobei die früheren Ergebnisse nicht mehr als eigentlich richtig angesehen werden konnten.

Vor diesem Hintergrund wird diskutiert, welche Fehlschlüsse auftreten können, wenn von komplizierten biologischen Systemen nur begrenzte, aber an und für sich richtige In-

formationen gegeben sind und wenn aufgrund dieser Informationen zunächst möglichst einfache Modelle aufgestellt werden.

H.IMMICH: Über Quotientenbildung bei verbundenen Stichproben

Bei verbundenen Stichproben werden meist mehrere Kriterien betrachtet. Will man sich z.B. ein Bild über die Nierenfunktion vor und nach einer Behandlung machen, so werden nacheinander die Funktionen der Glomerula und der Tubuli untersucht. Als Kriterien benutzt man die Ergebnisse spezifischer Clearance-Methoden. Dabei ergibt sich häufig, daß sich einzelne Variable allein unter der Behandlung nicht wesentlich verändern. Bildet man jedoch Quotienten aus zwei Variablen, die allein keine wesentliche Veränderung gezeigt haben, dann läßt sich nunmehr ein Unterschied zwischen den Werten vor und nach der Behandlung sichern. Es wird versucht, den Ursachen dieses Phänomens nachzugehen.

H.J.JESDINSKY: Behandlung linearer Modelle mit korrelierten Fehlergrößen.

Bei medizinischen und psychologischen Daten treten oft Situationen auf, in denen die Annahme der Unabhängigkeit der Fehlergrößen des zugehörigen linearen Modells nicht gerechtfertigt ist. Für einige Varianzanalyse-Modelle werden die Erwartungswerte der MQ bei verschiedener Kovarianzstruktur angegeben. Verwendet man statt der Ausgangsdaten Linearkombinationen der Beobachtungen, so erhält man ein um einen festen Faktor ärmeres lineares Modell, in dem die Unabhängigkeit der Fehlergrößen gewahrt ist. Die Vorteile dieses einfachen Vorgehens gegenüber den älteren Vorschlägen der Behandlung von Daten mit korrelierten Fehlergrößen werden diskutiert.

H.KLINGER: Sekundärprozesse über Markoffschen Primärprozessen

Für die durch einen Markoffschen Primärprozess mit endlich

vielen Zuständen gesteuerten Sekundärprozesse wurden die ersten Momente und die Kovarianzfunktion für Zuwächse angegeben.

Sind $p_{jk}(t)$ die Übergangswahrscheinlichkeiten des Primärprozesses, $\pi_k = \lim_{t \rightarrow \infty} p_{jk}(t)$ die entsprechenden Wahrscheinlichkeiten der stationären Verteilung, E_v bzw. σ_v^2 die Erwartungswerte bzw. Varianzen des vom v -ten Zustand ausgelösten Prozesses, so ist

$$E\{X(t)\} = t \sum \pi_v E_v$$

$$\text{Var}\{X(t)\} = t \sum \pi_v \sigma_v^2 + 2 \sum_{jk} \int_0^t (t-\tau) \pi_j E_j (p_{jk}(\tau) - \pi_k) E_k d\tau$$

und für $0 \leq t_0 \leq t_1 \leq t_2$

$$E\{(X(t_2) - X(t_1))(X(t_1) - X(t_0))\} = \sum_{jk} \int_{t_1-t_0}^{t_2-t_1} (t-\tau) \pi_j E_j (p_{jk}(\tau) - \pi_k) E_k d\tau$$

Die Kovarianzfunktion für nicht aneinander stoßende Intervalle folgt dann unmittelbar als entsprechende Differenz. Spezialfälle und Konsequenzen für den Ansatz solcher Modelle wurden diskutiert.

D. MORGENSTERN: Zusammenhang zwischen Faktor-Analyse und Hauptkomponenten

Für das Modell $X_{\mathbf{v}}^{(i)} = \sum_{r=1}^R a_r^{(i)} f_{\mathbf{v}}^r + Z_{\mathbf{v}}^{(i)}$ ($i=1, \dots, s; \mathbf{v}=1, \dots, n$)

mit unabhängig $(0, \sigma_i^2)$ -normalverteilten $Z_{\mathbf{v}}^{(i)}$ führt die Maximum-Likelihood-Methode bei $\sigma_i^2 = \sigma^2$ auf die geometrisch zu

deutende Aufgabe: Mit A =symmetrische Matrix mit Elementen $\sum_{\mathbf{v}=1}^n X_{\mathbf{v}}^{(i)} X_{\mathbf{v}}^{(j)}$ soll $\sum_{r=1}^R (A \alpha_r, \alpha_r)$ bei orthogonalen Einheitsvektoren

α_i maximiert werden. Wegen der Sätze von Ky Fan (Proc. Acad. Sci. USA 35(1949) 650) bzw. H. Wielandt (Proc. Amer. Math. Soc. 6(1955) 106) führt das auf die Hauptkomponenten (=Eigenvektoren dieser Matrix). Verallgemeinerung (z.B. verschiedene σ_i^2) und angeregte Diskussion.

T.POSTELNICU: Statistisches Modell zum Studium der Enzyme mit zwei aktiven Fermentzentren

Dans ce travail on donne pour le cas d'une enzyme à deux centres actifs, un modèle mathématique pour l'estimation des constantes de turnover et de type Briggs-Haldane, qui interviennent dans l'expression de la vitesse d'action enzymatique dans l'état stationnaire autant que pour le calcul de leurs limites de confiance.

A partir de l'expression de la vitesse d'état stationnaire, on obtient pour le domaine des petites et grandes concentrations du substrat, des expressions linéaires en fonction de l'inverse de la concentration du substrat. Puis, une analyse de régression et de variance, autant que l'application des théorèmes de Fieller et Finney résout le problème.

S.SAVU: Some different renewal functions

Any two renewal sequences $\{r'_n\}$, $\{r''_n\}$ define an other renewal sequence $\{r_n\}$. Now when we consider two renewal density functions $s_1(x)$ and $s_2(x)$, let be $s(x)=s_1(x) \cdot s_2(x)$. Then $s(x)$ is a probability density only when $s_1(x)$ and $s_2(x)$ have a special form for the Laplace -Stieltjes transformation. The product of these functions is apart from a constant factor a p-function in the sense of Kingman with positive limit as $x \rightarrow \infty$.

W.WIDDRA: Über eine Verallgemeinerung des Gesetzes seltener Ereignisse

Es werden gewisse abhängige Ereignisse betrachtet. Unter geeigneten Annahmen ist die Anzahl der eingetretenen Ereignisse asymptotisch poissonverteilt. Zum Beweis wird ein Konvergenzsatz für Momente benutzt. Dies läßt sich als Modell für die Häufigkeitsverteilung von Unfällen mit zwei Beteiligten deuten.

T.WILLIAMS: Carcinogenesis as a Birth-Death Process with Immigration

We assume that, through repeated application of a carcino-

gen, normal cells are continuously turning cancerous at a rate δ . When the change takes place it is transmitted to both daughter cells. We postulate that initially the fission rate, λ , for cancerous cells is smaller than their death rate, μ ; but when their number reaches a certain critical level, N , λ becomes greater than μ and they escape from the body's homeostasis and a tumor rapidly develops. The induction period, T , is defined as the time required to reach the critical level, and its moment-generating function is obtained. Various properties of the distribution function of T are examined.

J. Bammert (Freiburg i.Br.)

