Mitteilungen aus der Biologischen Bundesanstalt für Land- und Forstwirtschaft Berlin-Dahlem

Heft 185 August 1978

Ein rechnerisches Verfahren zur Bestimmung von beliebigen Dosis-Werten eines Wirkstoffes aus empirisch ermittelten Dosis-Wirkungs-Daten.

von
Dr. Siegfried Noack und Dr. Christoph Reichmuth
Biologische Bundesanstalt für Land- und Forstwirtschaft,
Institut für Vorratsschutz, Berlin-Dahlem

Berlin 1978

Herausgegeben
von der Biologischen Bundesanstalt für Land- und Forstwirtschaft
Berlin-Dahlem

Kommissionsverlag Paul Parey, Berlin und Hamburg
Lindenstraße 44-47, D-1000 Berlin 61

ISSN 0067-5849 ISBN 3-489-18500-5

Die Arbeit wurde vom Umweltbundesamt gefördert

CIP-Kurztitelaufnahme der Deutschen Bibliothek

Noack, Siegfried:
Ein rechnerisches Verfahren zur Bestimmung von beliebigen Dosis-Werten eines Wirkstoffes aus empirisch ermittelten Dosis-Wirkungs-Daten / von Siegfried Noack u. Christoph Reichmuth. – Berlin, Hamburg : Parey [in Komm.], 1978.
(Mitteilungen aus der Biologischen Bundesanstalt für Land- und Forstwirtschaft Berlin-Dahlem ; H. 185)
ISBN 3-489-18500-5
NE: Reichmuth, Christoph:

1978 Kommissionsverlag Paul Parey, Berlin und Hamburg, Lindenstraße 44–47, D-1000 Berlin 61, Printed in Germany by Arno Brynda GmbH, 1000 Berlin 62. Buchbinder: C.F. Walter, 1000 Berlin 61.

Um für einen Wirkstoff diejenige Dosis zu erhalten, bei der ein bestimmter Prozentsatz P von behandelten tierischen bzw. pflanzlichen Objekten in definierter Weise beeinflußt, z.B. geschädigt, getötet oder auch angeregt wird, bedient man sich bei der Auswertung von biologischen Testversuchen häufig des sog. Wahrscheinlichkeitsnetzes. Hierunter versteht man ein Koordinatensystem, dessen Abszisse linear (in bestimmten Fällen auch logarithmisch) und dessen Ordinate nach dem Gauß'schen Integral geteilt ist [1].

Ermittelt man in Versuchen z.B. für verschiedene Wirkstoffkonzentrationen C die entsprechenden Mortalitätsraten M (%) der Versuchsobjekte, so nimmt M im allgemeinen mit steigendem C zu. Trägt man die so erhaltenen Meßpunkte in das Wahrscheinlichkeitsnetz ein, so lassen sich diese meist recht gut durch eine Gerade ausgleichen. Die Beziehung zwischen der Wirkstoffkonzentration C (bzw. deren Logarithmus) und der Mortalität M (%) kann also im allgemeinen durch eine "Gauß'sche Summenkurve" (Abb. 1) beschrieben werden, die dann im Wahrscheinlichkeitsnetz eine Gerade ergibt.

Die o.g. Untersuchungen sind besonders für die Beurteilung von chemischen Mitteln erforderlich, die im Pflanzen- und Vorratsschutz gegen tierische Schädlinge eingesetzt werden.

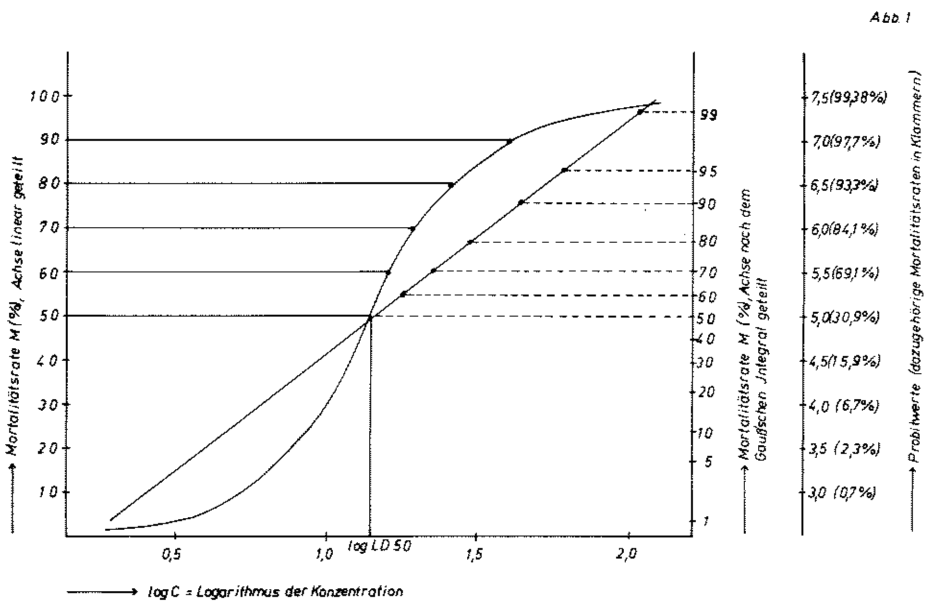
Eine Überdosierung oder aber auch ein unvollständiger Bekämpfungserfolg können nach vorheriger rechnerischer Ermittlung aus Testdaten nach dem genannten Auswerteverfahren mit einer vorgegebenen Wahrscheinlichkeit vermieden werden.

Mit großem Vorteil läßt sich das Verfahren auch auf Resistenzuntersuchungen anwenden, um dann jeweils z.B. die LD 50-Werte einzelner Tierstämme gegenüberstellen zu können [2].

Analog läßt sich die Methode auch auf Probleme der Phytopathologie, der Human- oder auch der Veterinärmedizin, also allgemein auf entsprechende biologische Untersuchungen übertragen.

Die Verwendung des Wahrscheinlichkeitsnetzes mit der nach dem Gauß'schen Integral geteilten Ordinate ist deshalb sinnvoll, da man bei Auftragung der Mortalitätsraten M gegen die Wirkstoffkonzentration C (bzw. deren Logarithmus) in einem normalen linearen Koordinatensytem eine S-förmige Kurve (Summenkurve) erhält, im Wahrscheinlichkeitsnetz dagegen eine Gerade. In Abb. 1 ist dieser Sachverhalt graphisch dargestellt. Ein Ausgleich der Meßpunkte durch eine S-Kurve ist aber wesentlich schwieriger vorzunehmen, als durch eine Gerade. Dies gilt insbesondere für eine mit rechnerischen Methoden ermittelte Ausgleichskurve.

Abb. 1: Abhängigkeit der Mortalitätsrate M von log C in einem normalen Koordinatensystem und im Wahrscheinlichkeitsnetz



Da man bei der experimentellen Frmittlung von letalen Dosiswerten mit lebenden Objekten arbeitet, ist mit einer starken Streuung der Ergebnisse zu rechnen, d.h. die wiederholte Bestimmung der Mortalitätsrate M bei einer bestimmten Wirkstoffkonzentration C wird zu unterschiedlichen Ergebnissen führen. Für die Ermittlung der "besten" Geraden ist daher das Augenmaß nicht ausreichend.

Man berechnet die Ausgleichsgerade daher durch eine Regressionsrechnung und überprüft die Güte des linearen Zusammenhangs zwischen Ordinaten- und Abszissenwerten im Wahrscheinlichkeitsnetz mit einer Korrelationsrechnung. Im Wahrscheinlichkeitsnetz muß dazu zunächst die Ordinate (Prozentwerte P) in eine lineare Skala umgewandelt werden, was z.B. durch eine Einteilung in cm geschehen kann. Man liest dann zu jedem Datenpunkt im Wahrscheinlichkeitsnetz die Höhe der entsprechenden Ordinatenwerte in cm ab, und setzt diese Werte sowie die Logarithmen der zugehörigen Konzentrationen in die Regressionsrechnung bzw. Korrelationsrechnung ein.

Besonders bei vielen Meßwerten ist dieses Verfahren jedoch ziemlich aufwendig und unhandlich.

In der vorliegenden Arbeit wird gezeigt, wie aus experimentellen Dosis-Wirkungs-Daten rein rechnerisch z.B. die für beliebige Mortalitätsraten M notwendigen Wirkstoffmengen bzw. Wirkstoffkonzentrationen C berechnet werden können, und auch wie man für gegebene Konzentrationen C die zu erwartende Sterberate M (%) ermitteln kann.

Wie erwähnt, kann der Lösungsweg auch auf Experimente mit Pflanzen sowie auf Versuche an Menschen angewendet werden. Prinzipiell ist dies immer dann möglich, wenn entweder positive oder negative Einflüsse auf Organismen über eine quantifizierbare Größe (Konzentration, Einwirkungszeit, Temperatur u.ä.)

auf ihre Wirkung hin untersucht werden.

Immer, wenn zwischen Einflußgröße und Wirkung der beschriebene Zusammenhang existiert oder zumindest vermutet werden kann (zur Bestätigung dient die Korrelationsrechnung!), ist die Anwendung der beschriebenen Rechenmethode möglich.

Im folgenden wird exemplarisch die bereits erwähnte Berechnung von letalen Dosen (LD-Werten) aus Wirkstoffkonzentrationen betrachtet, wobei hier die Abhängigkeit der Mortalitätsraten M von log C (häufigster Fall!) untersucht wird.

Der Rechengang wurde unter Verwendung entsprechender Formeln so gestaltet, daß man <u>ohne</u> Anwendung von Tabellen auskommt, die man normalerweise zur Ermittlung der Probitwerte [3] oder bei der Entscheidung darüber, wie gut der lineare Zusammenhang zwischen den Größen ist, benötigt (t-Tabellen).

Zur Berechnung der Signifikanzschranken der t-Verteilung wurden Algorithmen entwickelt. Die rechnerische Bestimmung der Probitwerte basiert auf einem von C. Hastings [4] angegebenen Rechenverfahren. Das angegebene EDV-Programm wurde in der Programmiersprache BASIC erstellt. Die Operationen und Eingaben werden durch entsprechende Kommentare für den Anwender erklärt, so daß die Durchführung des Rechenganges im Dialog mit dem Computer auch für einen in der Programmsprache BASIC nicht sachkundigen Benutzer ermöglicht wird.

Das Programm bietet folgende Möglichkeiten:

1. Bei der Berechnung von letalen Dosiswerten kann wahlweise eine Abbott-Korrektur durchgeführt werden [5].

2. Das Programm entscheidet selbst, ob eine lineare Korrelation zwischen den linearisierten Ordinatenwerten im Wahrscheinlichkeitsnetz und den

log C-Werten statistisch nachweisbar ist, d.h. es wird geprüft, ob die Datenpunkte (log C gegen M) auf einer Gauß'schen Summenkurve liegen, was eben dann der Fall ist, wenn sich bei Eintragung der Meßpunkte in das Wahrscheinlichkeitsnetz eine Gerade ergibt.

3. Es wird zunächst die LD 50 berechnet, d.h. diejenige Konzentration, bei der 50 % der eingesetzten Tiere durch Einwirkung des Mittels getötet werden.

4. Es ist weiter möglich, für beliebige andere Mortalitätsraten M die entsprechende Konzentration C zu ermitteln, die zum Tod von M % der eingesetzten Tiere führt.

5. Schließlich kann, falls das gewünscht wird, auch für vorgegebene Konzentrationen C die zu erwartende Sterberate M % berechnet werden.

Im folgenden Abschnitt wird der allgemeine Rechengang erläutert, und parallel dazu ein Beispiel durchgerechnet.

Auf der Grundlage von 5 Kontrollversuchen werden 6 Versuche durchgeführt und die Mortalitätsrate nach Abbott zu M_{eff} (I) korrigiert. Dazu werden die entsprechenden Probitwerte berechnet. Die Regressionsgerade sowie deren Standardabweichung wird ermittelt. Die Güte des linearen Zusammenhanges wird überprüft.

Anschließend kann bei gesichertem linearem Zusammenhang für jede beliebige Mortalitätsrate M aus der Geradenfunktion der dazugehörige Dosiswert mit seinem Vertrauensbereich berechnet werden. Umgekehrt ist die Bestimmung der Mortalitätsrate M für beliebige Dosiswerte möglich.

a) Kontrolle

Allgemein		Beispiel
Gesamtzahl der Kontrollversuche	n	$n = 5$
lfd. Nummer der Kontrollversuche $J = 1, 2, \ldots, n$	J	$J = 1, 2, \ldots, 5$
Zahl der eingesetzten Tiere beim J-ten Kontrollversuch	$T(J)$	$T(1) = 110,\ T(2) = 110,\ T(3) = 115$ $T(4) = 120,\ T(5) = 110$
Zahl der gestorbenen Tiere beim J-ten Kontrollversuch	$G(J)$	$G(1) = 9,\ G(2) = 9,\ G(3) = 15,$ $G(4) = 11,\ G(5) = 10$
Mortalitätsrate beim J-ten Kontrollversuch	$MK(J)$	
(1) $MK(J) = 100 \frac{G(J)}{T(J)} \%$		$MK(1) = 100 \frac{9}{110} = 8,18\ \%$
		$MK(2) = 100 \frac{9}{110} = 8,18\ \%$

Allgemein		Beispiel
		$MK(3) = 100 \frac{15}{115} = 13,04\ \%$
		$MK(4) = 100 \frac{11}{120} = 9,17\ \%$
		$MK(5) = 100 \frac{10}{110} = 9,09\ \%$
Mittlere Mortalitätsrate $\overline{MK}$ aller Kontrollversuche	$\overline{MK}$	
(2) $\overline{MK} = \frac{1}{n} \sum_{J=1}^{J=n} MK(J)\ \%$		$\overline{MK} = \frac{8,18 + 8,18 + 13,04 + 9,17 + 9,09}{5}$
$\overline{MK} = \frac{MK(1) + MK(2) + \ldots + MK(n)}{n}\ \%$		$\overline{MK} = 9,53\ \%$

b) Versuch

Allgemein		Beispiel
Gesamtzahl der Versuche	N	N = 6
lfd. Nummer der Versuche I = 1, 2, ... , N	I	I = 1, 2, ... , 6
Konzentration des Wirkstoffs im I-ten Versuch	C(I)	In entsprechenden Einheiten: C(1) = 60, C(2) = 80, C(3) = 110, C(4) = 140, C(5) = 150, C(5) = 180
Anzahl der eingesetzten Tiere im I-ten Versuch	N(I)	N(1) = 120, N(2) = 130, N(3) = 110, N(4) = 116, N(5) = 123, N(6) = 117
Anzahl der gestorbenen Tiere im I-ten Versuch	Z(I)	Z(1) = 48, Z(2) = 89, Z(3) = 95, Z(4) = 112, Z(5) = 120, Z(6) = 116

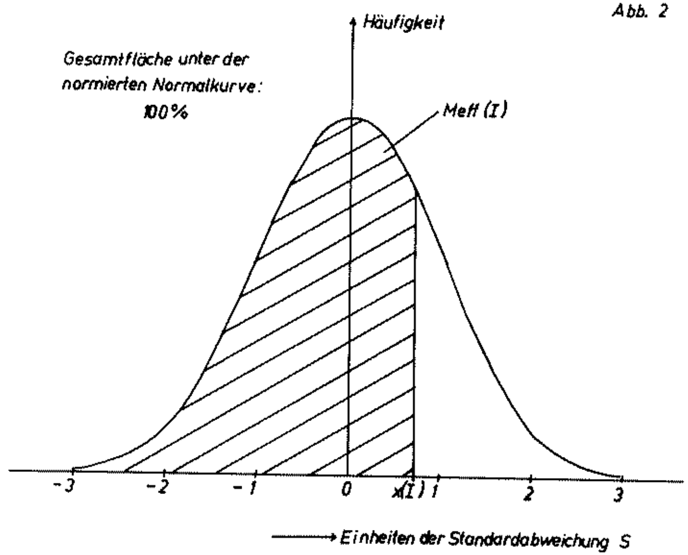
Allgemein		Beispiel
Mortalitätsrate beim I-ten Versuch	M(I)	
(3) $M(I) = 100 \frac{Z(I)}{N(I)} \%$		$M(1) = 100 \frac{48}{120} = 40,00 \%$
		$M(2) = 100 \frac{89}{130} = 68,46 \%$
		$M(3) = 100 \frac{95}{110} = 86,36 \%$
		$M(4) = 100 \frac{112}{116} = 96,55 \%$
		$M(5) = 100 \frac{120}{123} = 97,56 \%$
		$M(6) = 100 \frac{116}{117} = 99,15 \%$

Allgemein		Beispiel
Die durch den Versuch ermittelten Mortalitätsraten M(I) setzen sich aus 2 Anteilen zusammen:		
$M(I) = \overline{MK} + M_{eff}(I)$		
1) Tod durch natürliche Ursachen (z.B. Alter; dies führt zu den Mortalitätsraten der Kontrollen)	MK(J) bzw. $\overline{MK}$	
2) Tod durch Einfluß des Wirkstoffs (effektive Mortalität). Nur dieser zweite Anteil ist zur Beurteilung des Wirkstoffes gefragt. Deshalb wird korrigiert	$M_{eff}(I)$	
Nach Abbott 5 gilt:		
(4) $M_{eff}(I) = 100 \dfrac{100 \frac{Z(I)}{N(I)} - \overline{MK}}{100 - \overline{MK}} \%$		$M_{eff}(1) = 100 \dfrac{100 \frac{48}{120} - 9,53}{100 - 9,53} = 33,68 \%$ $M_{eff}(2) = 100 \dfrac{100 \frac{89}{130} - 9,53}{100 - 9,53} = 65,14 \%$ $M_{eff}(3) = 100 \dfrac{100 \frac{95}{110} - 9,53}{100 - 9,53} = 84,92 \%$

Allgemein		Beispiel
		$M_{eff}(4) = 100 \dfrac{100\,\frac{112}{116} - 9,53}{100 - 9,53} = 96,19\ \%$ $M_{eff}(5) = 100 \dfrac{100\,\frac{120}{123} - 9,53}{100 - 9,53} = 97,30\ \%$ $M_{eff}(6) = 100 \dfrac{100\,\frac{116}{117} - 9,53}{100 - 9,53} = 99,06\ \%$
Der nächste Schritt ist die Transformation der nach Abbott korrigierten Mortalitätsraten $M_{eff}(I)$ in Probitwerte [3] . Geht man davon aus, daß die Mortalitätsraten $M_{eff}(I)$ einem bestimmten Flächenanteil einer Normalverteilungskurve zwischen den Grenzen $-\infty$ und X entsprechen (Abb. 2), so gilt für die Probitwerte Y per definitionem: (5) $Y = X + 5$	Y	

Allgemein	Beispiel
Die Mortalitätsrate $M_{eff}(I)$ entspricht also dem Integral der Normalverteilung in den Grenzen $-\infty$ und $X(I)$.	Abb. 2: Zur Definition der Probitwerte

Abb. 2



Für dieses Integral gilt folgende Beziehung [1]:

$$(6)\quad M_{eff}(I) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{X(I)} e^{-\frac{X(I)^2}{2}}\, d\,X(I)$$

$M_{eff}(I)$ entspricht der Fläche unter der Normalverteilung zwischen $-\infty$ und $X(I)$.

Unter Berücksichtigung von Gleichung (5) erhält man:

$$(7)\quad M_{eff}(I) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{Y(I)-5} e^{-\frac{X(I)^2}{2}}\, d\,X(I)$$

Gesucht ist nun eine Funktion, die Y in Abhängigkeit von M_{eff} beschreibt.

Die Probitwerte Y führen zu einer linearen Skala der Ordinate im Wahrscheinlichkeitsnetz. Trägt man nämlich die Probitwerte linear gegen die log C-Werte auf, so erhält man die bereits erwähnte Gerade, wobei die Probitwerte jeweils einer bestimmten Prozentzahl M_{eff} entsprechen:

Dabei entspricht die Gesamtfläche unter der Normalverteilung 100 Prozent. Die Betrachtungen beziehen sich also auf die sogenannte normierte Normalverteilung, bei der auf der Abszisse die Vielfachen der Standardabweichung s aufgetragen werden.

Danach erhält man folgende Wertetabelle für Y und M_{eff}:

Y	X = Y - 5	M_{eff}
1	- 4	0, 00317
2	- 3	0, 135
3	- 2	2, 275
4	- 1	15, 866
5	0	50, 000
6	1	84, 134
7	2	97, 725
8	3	99, 865
9	4	99, 997

Die Umrechnung der Mortalitätsraten $M_{eff}(I)$ in die Probitwerte wird mit Hilfe eines von Hastings [4] entwickelten Algorithmus durchgeführt.

Allgemein		Beispiel
(8) $P(I) = \frac{M_{eff}(I)}{100}$	P(I)	Wertetafel für P(I), Q(I), E(I), X(I) und Y(I):
(9) $Q(I) = \frac{1 - \lvert 2P(I) - 1 \rvert}{2}$	Q(I)	
(10) $E(I) = \ln\sqrt{\frac{1}{Q(I)^2}}$	E(I)	
(11) $X(I) = E(I) - \frac{a_0 + a_1 E(I) + a_2 E(I)^2}{1 + b_1 E(I) + b_2 E(I)^2 + b_3 E(I)^3}$	X(I)	
$a_0 = 2,515517$	a_0	
$a_1 = 0,802853$	a_1	
$a_2 = 0,010328$	a_2	
$b_1 = 1,432788$	b_1	
$b_2 = 0,189269$	b_2	
$b_3 = 0,001308$	b_3	
(12) $P(I) \leq 0,5 : Y(I) = -X(I) + 5$	Y(I)	
(13) $P(I) > 0,5 : Y(I) = +X(I) + 5$		

Wertetafel für P(I), Q(I), E(I), X(I) und Y(I):

	P(I)	Q(I)	E(I)	X(I)	Y(I)
I = 1	0, 3368	0, 3368	1, 4753	0, 4208	4, 5792
I = 2	0, 6524	0, 3468	1, 4518	0, 3887	5, 3887
I = 3	0, 8492	0, 1508	1, 9451	1, 0329	6, 0329
I = 4	0, 9619	0, 0381	2, 5564	1, 7735	6, 7735
I = 5	0, 9730	0, 0270	2, 6877	1, 9272	6, 9272
I = 6	0, 9906	0, 0094	3, 0551	2, 3499	7, 3499

Damit ergibt sich folgende Wertetabelle für die log C- und Probitwerte:

C(1) = 60	log C(1) = 1,7782	Y(1) = 4, 5792
C(2) = 80	log C(2) = 1,9031	Y(2) = 5, 3887
C(3) = 110	log C(3) = 2,0414	Y(3) = 6, 0329
C(4) = 140	log C(4) = 2,1464	Y(4) = 6, 7735
C(5) = 150	log C(5) = 2,1761	Y(5) = 6, 9272
C(6) = 180	log C(6) = 2,2533	Y(6) = 7, 3499

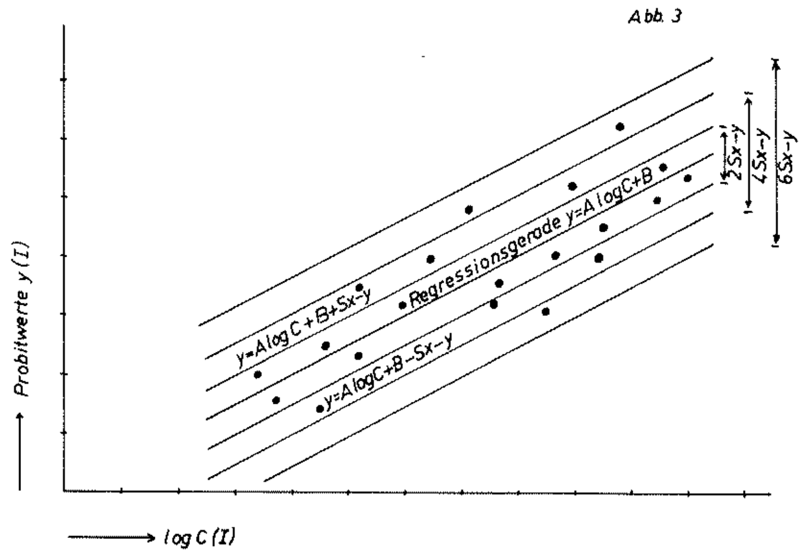
Mit den so ermittelten Probitwerten Y(I) und den logarithmierten Konzentrationen log C(I) wird eine Regressionsrechnung bzw. Korrelationsrechnung durchgeführt, wobei als Ausgleichsfunktion die Geradengleichung

(14) $Y(I) = A \log C(I) + B$

zugrunde gelegt wird.

Das Programm berechnet die Konstanten A und B sowie die zu der Geraden gehörige Standardabweichung So. Der Wert von So ist ein Maß für Abweichung der Ordinatenwerte der Meßpunkte von der Regressionsgeraden (Abb. 3).

Abb. 3: Zur Definition der Standardabweichung der Geraden



Sofern die Meßpunkte normalverteilt sind, liegen 68,3 % aller Punkte zwischen den Geraden 1 und 1', 95,44 % zwischen den Geraden 2 und 2', 99,73 % zwischen den Geraden 3 und 3' usw. Man kann also aus So abschätzen, wie stark die Datenpunkte um die Gerade streuen, ohne eine graphische Darstellung zu benötigen.

Außerdem wird über den Korrelationskoeffizienten r getestet, wie gut der angenommene lineare Zusammenhang zwischen Y(I) und log C(I) tatsächlich erfüllt ist. Zur Abkürzung wird im folgenden gesetzt:

$$\sum Y = \sum_{I=1}^{I=N} Y(I) = Y(1) + Y(2) + \ldots + Y(N)$$

N bedeutet die Anzahl der Meßpunkte. Entsprechendes gilt für die anderen Größen.

Allgemein	Beispiel
Zur Berechnung von A, B, So und r müssen folgende Summen ermittelt werden:	
$\sum \log C(I) = \log C(1) + \log C(2) + \ldots + \log C(N)$	$N = 6$ $\sum \log C(I) = 1,7782 + 1,9031 + 2,0414 + 2,1461 + 2,2761 + 2,2553 = 12,3001$
$\sum \left[\log C(I)\right]^2 = \left[\log C(1)\right]^2 + \left[\log C(2)\right]^2 + \ldots + \left[\log C(N)\right]^2$	$\sum \left[\log C(I)\right]^2 = 3,1618 + 3,6217 + 4,1672 + 4,6058 + 4,7353 + 5,0862 = 25,3783$
$\sum Y(I) = Y(1) + Y(2) + \ldots + Y(N)$	$\sum Y(I) = 4,5792 + 5,3887 + 6,0329 + 6,7735 + 6,9272 + 7,3499 = 37,0514$

Allgemein		Beispiel
$\sum Y(I)^2 = Y(1)^2 + Y(2)^2 + \ldots + Y(N)^2$		$\sum Y(I)^2 = 20,9690 + 29,0380 + 36,3958 + 45,8003 + 47,9860 + 54,0210 = 234,2904$
$\sum Y(I) \cdot \log C(I) = Y(1) \cdot \log C(1) + Y(2) \cdot \log C(2) + \ldots + Y(N) \cdot \log C(N)$		$\sum Y(I) \cdot \log C(I) = 8,1427 + 10,2552 + 12,3155 + 24,5366 + 15,0742 + 16,5762 = 76,9006$
Die Größen A, B, So und r werden dann nach folgenden Formeln berechnet:		
(15) $A = \dfrac{\sum Y \cdot \log C - \dfrac{\sum \log \cdot C \sum Y}{N}}{\sum (\log C)^2 - \dfrac{(\sum \log C)^2}{N}}$	A	$A = \dfrac{76,9006 - \dfrac{12,3001 \cdot 37,0514}{6}}{25,3783 - \dfrac{(12,3001)^2}{6}} = 5,799082$
(16) $B = \dfrac{\sum Y}{N} - A \dfrac{\sum \log C}{N}$	B	$B = \dfrac{37,0514}{6} - 5,799082 \dfrac{12,3001}{6} = - 5,71298$

Allgemein		Beispiel
(17) $So = \sum Y^2 - B \sum Y - A \cdot \sum Y \cdot \log C$	So	$So = 234,2904 - (-5,71298)\ (37,0514) - 5,799082 \cdot 76,9006 = 0,0114$
$a = \sum (\log C)^2 - \frac{(\sum \log C)^2}{N}$	a	$a = 25,3783 - \frac{(12,3001)^2}{6} = 0,16289$
$b = \sum Y^2 - \frac{(\sum Y)^2}{N}$	b	$b = 234,2904 - \frac{(37,0514)^2}{6} = 5,4893599$
(18) $r = \frac{\sum \log C - \frac{\sum \log C \cdot \sum Y}{N}}{\sqrt{a \cdot b}}$	r	$r = \frac{76,9006 - \frac{12,3001 \cdot 37,0514}{6}}{\sqrt{0,16289 \cdot 5,4893599}} = 0,9989543$

Der Wert des Korrelationskoeffizienten r liegt theoretisch zwischen 0 und 1. Keine lineare Korrelation zwischen Y(I) und log C(I) läßt sich nachweisen, wenn r nahe 0 liegt. Hingegen läßt sich bei r nahe 1 ein linearer Zusammenhang statistisch gesichert nachweisen. Um diesen Sachverhalt "objektiv" zu prüfen, wird eine Prüfgröße gebildet:

Allgemein		Beispiel
(19) $TAU = \sqrt{(N-2)\dfrac{r^2}{1-r^2}}$	TAU	$TAU = \sqrt{(6-2)\dfrac{(0,9989543)^2}{1-(0,9989543)^2}} = 43,70$

Man vergleicht jetzt die Prüfgröße TAU mit den Signifikanzschranken der t-Verteilung für die statistischen Sicherheiten 95 %, 99 % und 99, 9 %. Die Güte des linearen Zusammenhangs erfolgt dann nach einem Vorschlag von Gottschalk [6] nach folgenden Kriterien:

$TAU < t(95\,\%)$:	Ein linearer Zusammenhang der Form Y = A log C + B ist <u>statistisch nicht nachweisbar</u>
$t(95\,\%) \leq TAU < t(99\,\%)$:	... ist <u>statistisch wahrscheinlich</u>
$t(99\,\%) \leq TAU < t(99,9\,\%)$:	... ist <u>statistisch gesichert (signifikant)</u>
$TAU \geq t(99,9\,\%)$:	... ist <u>statistisch stark gesichert (hochsignifikant)</u>

Die Berechnung der Signifikanzschranken t(95 %), t(99 %) und t(99, 9 %) erfolgt nach folgenden Formeln [7] :

Allgemein		Beispiel
$Z = 1/(N - 2)$	Z	$Z = 1/(6 - 2) = \frac{1}{4}$
(20) $t = e^{k1 \cdot Z^3 + k2 \cdot Z^2 + k3 \cdot Z + k4}$	t(95 %)	t(95 %) = 2, 778
k1 = - 0, 151507	k1	
k2 = 0, 822983	k2	
k3 = 1, 197423	k3	
k4 = 0, 673214	k4	
(21) $t(99\ \%) = e^{L1 \cdot Z^3 + L2 \cdot Z^2 + L3 \cdot Z + L4}$	t(99 %)	t(99 %) = 4, 608
L1 = - 0, 61499	L1	
L2 = 1, 946116	L2	
L3 = 1, 875614	L3	
L4 = 0, 946832	L4	
(22) $t(99,9\ \%) = e^{M1 \cdot Z^3 + M2 \cdot Z^2 + M3 \cdot Z + M4}$	t(99, 9 %)	t(99, 9 %) = 8, 598
M1 = - 1, 691680	M1	
M2 = 4, 011123	M2	
M3 = 2, 945744	M3	
M4 = 1, 190872	M4	Entsprechend den o.g. Kriterien wird für das durchgeführte Rechenbeispiel ein entsprechender Kommentar ausgedruckt: TAU = 43, 70 > t(99, 9 %): "Der lineare Zusammenhang zwischen log C und Y ist statistisch stark gesichert".

Erweist sich der lineare Zusammenhang als gesichert, so kann aus der Geradengleichung für jeden beliebigen vorgegebenen Wert M_{eff} die zugehörige "letale" Konzentration C errechnet werden, d.h. es kann diejenige Konzentration C des Wirkstoffs ermittelt werden, bei der im Mittel M_{eff} Prozent der eingesetzten Tiere durch Einwirkung des Bekämpfungsmittels sterben.

Allgemein	Beispiel
Aus der Geradengleichung (14) wird eine Bestimmungsgleichung für C, wenn ein definiertes Y eingesetzt wird: (23) $Y = A \log C + B$ $\log C = \dfrac{Y - B}{A}$ (24) $C = 10^{\left(\frac{Y - B}{A}\right)}$ Y zur eingesetzten Sterberate M_{eff} wird über die Gleichungen (8) - (13) berechnet. C ist dann die zur gefragten Mortalität erforderliche Konzentration: $DC = LC\ M_{eff}$ Bei einheitlicher Einwirkzeit gilt: $C = LD\ M_{eff}$	$M_{eff} = 90\ \%$ $P = 0,9$ $Q = 0,1$ $E = 2,1460$ $X = 1,2818$ $Y_{90\%} = 6,2818$ $C_{90\%} = 10^{\left(\frac{6,2818 - (-5,71298)}{5,799082}\right)}$ $C_{90\%} = 117,06$ Einheiten = LD 90 In den "Einheiten" ist die einheitliche Einwirkzeit enthalten.

Für jeden berechneten LD-Wert wird auch der zugehörige Vertrauensbereich ermittelt. Der für eine vorgegebene statistische Sicherheit bezeichnete Vertrauensbereich gibt die Grenze an, innerhalb derer der "wahre" Wert der letalen Dosis liegt und zwar mit der gegebenen statistischen Sicherheit. Da die Geradengleichung nur aus einer endlichen Zahl von Meßwerten berechnet wurde, sind die Konstanten A und B mit einem Fehler behaftet, wodurch sich eine "Unsicherheit" bei der Angabe der letalen Dosis ergibt, welche durch den Vertrauensbereich charakterisiert wird.

Allgemein		Beispiel
Zur Berechnung des Vertrauensbereiches sind folgende Ausdrücke bzw. Summen zu bilden: (25) $R(I) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{1}{2}(Y(I) - 5)^2}$ von I = 1 bis I = 6	R(I)	$R(1) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{1}{2}(4,5792 - 5)^2} = 0,3651$ $R(2) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{1}{2}(5,3887 - 5)^2} = 0,3699$ $R(3) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{1}{2}(6,0328 - 5)^2} = 0,2340$ $R(4) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{1}{2}(6,7735 - 5)^2} = 0,0828$ $R(5) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{1}{2}(6,9272 - 5)^2} = 0,0623$

Allgemein		Beispiel
(26) $W(I) = \dfrac{R(I)^2}{\dfrac{M_{eff}(I)}{100}\left(1 - \dfrac{M_{eff}(I)}{100}\right)}$ von I = 1 bis I = 6	W(I)	$R(6) = \dfrac{1}{\sqrt{2\pi}}\, e^{-\frac{1}{2}(7,3499 - 5)^2} = 0,0252$
		$W(1) = \dfrac{(0,3651)^2}{\dfrac{33,6775}{100}\left(1 - \dfrac{33,6775}{100}\right)} = 0,5968$
		$W(2) = \dfrac{(0,3699)^2}{\dfrac{65,1381}{100}\left(1 - \dfrac{65,1381}{100}\right)} = 0,6025$
		$W(3) = \dfrac{(0,2340)^2}{\dfrac{84,9267}{100}\left(1 - \dfrac{84,9267}{100}\right)} = 0,4277$
		$W(4) = \dfrac{(0,0828)^2}{\dfrac{96,1884}{100}\left(1 - \dfrac{96,1884}{}\right)} = 0,1870$
		$W(5) = \dfrac{(0,0623)^2}{\dfrac{97,3040}{100}\left(1 - \dfrac{97,3040}{100}\right)} = 0,1480$
		$W(6) = \dfrac{(0,0252)^2}{\dfrac{99,0552}{100}\left(1 - \dfrac{99,0552}{}\right)} = 0,0679$

Allgemein		Beispiel
(27) $S\,6 = \sum_{I=1}^{I=6} N(I) \cdot W(I)$ $= N(1) \cdot W(1) + N(2) \cdot W(2) +$ $+ \ldots + N(6) \cdot W(6)$ $N(I)$ = Anzahl der eingesetzten Tiere im Versuch I	S 6	$S\,6 = 120 \cdot 0{,}5968$ $+130 \cdot 0{,}6025$ $+110 \cdot 0{,}4277$ $+116 \cdot 0{,}1870$ $+123 \cdot 0{,}1480$ $+117 \cdot 0{,}0679$ $S\,6 = 244{,}8283$
(28) $S\,7 = \sum_{I=1}^{I=6} N(I) \cdot W(I) \cdot \log C(I)$ $= N(1) \cdot W(1) \cdot \log C(1) +$ $+ N(2) \cdot W(2) \cdot \log C(2) +$ $+ \ldots + N(6) \cdot W(6) \cdot \log C(6)$ $\log C(I)$ = Logarithmus der Konzentration im Versuch I	S 7	$S\,7 = 120 \cdot 0{,}5968 \cdot 1{,}7782$ $+130 \cdot 0{,}6025 \cdot 1{,}9031$ $+110 \cdot 0{,}4277 \cdot 2{,}0414$ $+116 \cdot 0{,}1870 \cdot 2{,}1461$ $+123 \cdot 0{,}1480 \cdot 2{,}1761$ $+117 \cdot 0{,}0679 \cdot 2{,}2553$ $S\,7 = 476{,}5333$
(29) $S\,8 = \sum_{I=1}^{I=6} N(I) \cdot W(I) \cdot \log C(I)^2$ $= N(1) \cdot W(1) \cdot \log C(1)^2 +$ $+ N(2) \cdot W(2) \cdot \log C(2)^2 +$ $+ \ldots + N(6) \cdot W(6) \cdot \log C(6)^2$	S 8	$S\,8 = 120 \cdot 0{,}5968 \cdot 3{,}1618$ $+130 \cdot 0{,}6025 \cdot 3{,}6217$ $+110 \cdot 0{,}4277 \cdot 4{,}1672$ $+116 \cdot 0{,}1870 \cdot 4{,}6058$ $+123 \cdot 0{,}1480 \cdot 4{,}7353$ $+117 \cdot 0{,}0679 \cdot 5{,}0862$ $S\,8 = 932{,}7047$

Allgemein		Beispiel
Für die Standardabweichung des Logarithmus der letalen Dosis (also log LD M_{eff}) gilt:		LD 90 = 117, 06 log LD 90 = 2, 0684
(30) $S_{\log LD\, M_{eff}} = \sqrt{\frac{1}{A^2}\left[\frac{1}{S6} + \frac{\left(\log LDM_{eff} - \frac{S7}{S6}\right)^2}{S8 - \frac{(S7)^2}{S6}}\right]}$	$S_{\log LD\, M_{eff}}$	$S_{\log LD\, 90} = \sqrt{\frac{1}{A^2}\left[\frac{1}{S6} + \frac{\left(\log LD\, 90 - \frac{S7}{S6}\right)^2}{S8 - \frac{(S7)^2}{S6}}\right]}$ mit: A = 5, 799082 S6 = 244, 8283 S7 = 476, 5333 S8 = 932, 7047
Für den Vertrauensbereich von log LD M_{eff} gilt dann:		$S_{\log LD\, 90}$ = 0, 0143833
(31) $VB_{\log LD\, M_{eff}}$ = = t(95%) · S log LD M_{eff}	$VB_{\log LD\, M_{eff}}$	$VB_{\log LD\, 90}$ = t(95%) · $S_{\log LD\, 90}$ t(95%) = 2, 778 (s. Gleichung (20)) $VB_{\log LD\, 90}$ = 2, 778 · 0, 0143833 = 0, 0399706
Somit ergibt sich für die Vertrauensgrenzen von log LD M_{eff}:		Für log LD 90 erhält man:
(32) V1 = untere Vertrauensgrenze = log LD M_{eff} - VB	V1	V1 = 2, 0684 - 0, 0399706 = 2, 028429
(33) V2 = obere Vertrauensgrenze = log LD M_{eff} + VB	V2	V2 = 2, 0684 + 0, 0399706 = 2, 1083706 Der "wahre" Wert von log LD 90 liegt also mit 95%iger Sicherheit zwischen 2, 028429 und 2, 1083706!

Allgemein		Beispiel
Für die Vertrauensgrenzen der Dosis LD M_{eff} selbst gilt dann:		
(34) U1 = untere Vertrauensgrenze von LD $M_{eff} = 10^{V1}$	U1	$U1 = 10^{2,028429} = 106,77$
(35) U2 = obere Vertrauensgrenze von LD $M_{eff} = 10^{V2}$	U2	$U2 = 10^{2,1083706} = 128,34$
Es erfolgt der Ausdruck: Die LD M_{eff} liegt mit 95%iger Sicherheit im Bereich zwischen U1 und U2 Einheiten!		Die LD liegt mit 95%iger Sicherheit im Bereich zwischen 106, 77 und 128, 34 Einheiten! Berechneter Wert: LD 90 = 117, 06

In umgekehrter Weise kann man auch für eine gegebene Konzentration C (also für einen gegebenen LD-Wert!) die zugehörige zu erwartende Mortalitätsrate M_{eff} berechnen, wobei wieder die Geradengleichung (14) zur Bestimmungsgleichung wird. Das Problem besteht also hierbei darin, bei gegebener Konzentration C den der obigen Gleichung entsprechenden Probitwert Y wieder in die Mortalitätsrate M_{eff} umzurechnen. Die Lösung für M_{eff} wird durch Integration der in Abb. 2 dargestellten Normalverteilung in den Grenzen $-\infty$ und X (= Y-5) erhalten.

(14) $Y = A \log C + B$	C = 90 Einheiten
	$\log C = 1,95424$
	$Y = 5,79982 \cdot 1,95424 - 5,71298$
	$Y = 5,62126$

Allgemein		Beispiel
(36) $X = Y - 5$		$X = 5{,}62126 - 5 = 0{,}62126$
(37) $T = \dfrac{1}{\sqrt{2 \cdot \pi \cdot e^{X^2}}}$	T	$T = \dfrac{1}{\sqrt{2 \cdot \pi \cdot e^{(0{,}62126)^2}}} = 0{,}328927$
(38) $R = \sum_{N=0}^{N=\infty} \dfrac{X^{(2N+1)}}{1 \cdot 3 \cdot 5 \cdot \ldots \cdot (2N+1)}$	R	Die ersten Summanden für die Reihe $R = \sum_{N=0}^{\infty} \dfrac{X^{(2N+1)}}{2N+1}$:

(39) $R = \dfrac{X}{1} + \dfrac{X^3}{1 \cdot 3} + \dfrac{X^5}{1 \cdot 3 \cdot 5} + \ldots + \dfrac{X^{(2N+1)}}{1 \cdot 3 \cdot 5 \cdot \ldots \cdot (2N+1)}$

Bei der Lösung des Integrals tritt diese unendliche Reihe auf. Es wird eine Teilsumme bis zu dem N gebildet, durch das sich ein Reihenglied ergibt, das kleiner als 10^{-12} ist.

N	R
0	0,621260000000
1	0,079928087141
2	0,006169877342
3	0,000340193182
4	0,000014568916
5	0,000000511899
6	0,000000015198
7	0,000000000391
8	0,000000000009
9	$1{,}8 \quad 10^{-13}$

In diesem Fall ist der 9. Summand kleiner als 10^{-12} und wird nicht mehr aufaddiert.

Allgemein	Beispiel
	$R = \sum_{N=0}^{9} \frac{X^{(2N+1)}}{2N+1} = 0,707713253977$
(40) $M_{eff} = 100\,(\frac{1}{2} + R\,T)$	$M_{eff} = 100\,(\frac{1}{2} + 0,62126 \cdot 0,70771)$
	$M_{eff} = 93,97\,\%$

Das folgende Rechnerprogramm (Anlage A1 - A5) wurde für den programmierbaren Rechner Wang 2200 (8K-Version) in der Programmsprache BASIC geschrieben. Im Prinzip kann das Programm aber auch von einem anderen Rechner bearbeitet werden, wenn dieser über folgende Möglichkeiten verfügt:

a) Programmierbarkeit
b) Bildung von Schleifen und logischen Entscheidungen
c) Wenn Text ausgegeben werden soll: Alphanumerische Dateneingabe bzw. Ausgabe
d) Ausreichende Zahl von Speicherplätzen (sowohl für Programm als auch für Daten)

Die Regressionsrechnung, die Berechnung einer beliebigen Dosis LD M_{eff} bei gegebener Mortalität M_{eff} sowie umgekehrt die Mortalität zu einer gegebenen Konzentration lassen sich auch auf technisch-wissenschaftlichen Taschenrechnern schrittweise durchführen, sofern ca. 10 Konstantenspeicherplätze vorhanden sind.

Einige Rechner besitzen auch festverdrahtete Funktionen, mit deren Hilfe z. B. die Probitwerte berechnet werden können bzw. die umgekehrte Berechnung von M_{eff} bei gegebenem C möglich ist (Integration der Normalverteilung).

Als Beispiel sei hier der Rechner Commodore S 61 angeführt, der außerdem noch über die Möglichkeit verfügt, aus dem berechneten TAU-Wert (Gleichung (19), Beurteilung des Korrelationskoeffizienten) und der Zahl der Freiheitsgrade die zugehörige statistische Sicherheit zu berechnen; d. h. es kann direkt die Sicherheit für den angenommenen linearen Zusammenhang zwischen den Probits und den log C-Werten berechnet werden.

Erläuterungen zum Programm

Nach Einlesen des Programms in die Zentraleinheit des Rechners über die Tastatur und Starten des Programms erscheint die Frage: "Soll eine Abbott-Korrektur durchgeführt werden?" auf dem Bildschirm. Falls ja, muß eine 1, sonst eine O eingegeben werden und das Programm zum Weiterlaufen gebracht werden (bei Wang 2200 S z. B. durch "EXECUTE").

Bei Eingabe einer 1 erscheint jetzt die Aufforderung: "Gib die Anzahl der eingesetzten Tiere der 1-ten Kontrolle ein!"

Die Zahl ist einzugeben und der Rechner mit "EXECUTE" (oder bei anderen Rechnern, welche die Programmsprache BASIC verstehen, ein entsprechender Befehl) zu starten.

Nächster Befehl: "Gib die Anzahl der gestorbenen Tiere der 1-ten Kontrolle ein!" Eingabe uns Start mit "EXECUTE".

Es erscheint der Befehl: "Gib die Anzahl der eingesetzten Tiere der 2-ten Kontrolle ein!". Eingabe und erneuter Start mit "EXECUTE".

Nachdem auf diese Weise alle Daten der Kontrollversuche eingetastet wurden, muß bei der nächsten Aufforderung "Gib die Anzahl der eingesetzten Tiere der J-ten Kontrolle ein!" der Wert 999 in den Rechner eingegeben werden. Nach Betätigen der "EXECUTE"-Taste erscheint jetzt der Befehl: "Gib den 1. Konzentrationswert C ein!". (Dieser Befehl wird ebenfalls ausgedruckt, wenn keine Kontrollversuche vorliegen, so daß sich die Abbott-Korrektur erübrigt. Dies kann dann z. B. auftreten, wenn man weiß, daß bei unbehandelten Tieren keine Mortalität auftritt.

Sicherer dürfte dennoch der Kontrollversuch sein, der auch unvermutete Eigenschaften des Versuchsmaterials aufzeigt).

Nach Eingabe von C(1), EXECUTE, erscheint der Befehl: "Gib die Anzahl der im 1. Versuch eingesetzten Tiere ein!". Eingabe N(1), EXECUTE.

Nächster Befehl: "Gib die Anzahl der im 1. Versuch gestorbenen Tiere ein!". Eingabe Z(1), EXECUTE.

Nachdem alle Versuchsdaten eingegeben wurden, muß auf den nächsten Befehl "Gib den I. Konzentrationswert ein!" wie bei der Eingabe der Kontrolldaten der Wert 999 eingetippt werden. Nach "EXECUTE" erfolgt zunächst die Ausgabe der eingetippten Daten auf eine Teletype o. ä. (Anlage A6) sowie die Ausgabe der berechneten Daten auf dem Bildschirm. Bei Eingabe einer 1 auf die Frage "Ausdruck der Ergebnisse?" werden die Daten und Ergebnisse über die angeschlossene Schreibmaschine ausgedruckt (Anlage A7). (Wenn Ausdruck nicht gewünscht ist, O eingeben!).

Die Ausgabe der Daten und Ergebnisse erfolgt übrigens in mehreren Teilschritten. Durch "CONTINUE, EXECUTE" kann die Ausgabe jeweils fortgeführt werden.

Zunächst wird die LD 5O mit dem zugehörigen Vertrauensbereich berechnet und ausgegeben. Im folgenden Ausdruck sind die ausgegebenen Daten und Ergebnisse bis zu dieser Stelle wiedergegeben (Anlage A 7).

Es erscheint nun die Frage: "Soll eine andere letale Dosis berechnet werden?". Wenn ja, Eingabel, EXECUTE, sonst O EXECUTE.

Bei Eingabe von 1 erscheint jetzt der Befehl: "Gib die Prozentzahl P der getöteten Tiere ein!". Eingabe M_{eff} in Prozent, EXECUTE. Es wird die zugehörige letale

Dosis LD M_{eff} berechnet und mit dem Vertrauensbereich ausgegeben. Anschließend erscheint wieder die obige Frage. Gibt man eine O ein, so erscheint schließlich die Frage: "Ist für eine gegebene Konzentration die Mortalitätsrate zu berechnen?". Bei Eingabe von 1 und EXECUTE folgt der Befehl: "Gib die Konzentration ein!" Nach Eingabe von C und EXFCUTE erfolgt Berechnung und Ausgabe von M_{eff} (Anlage A11).

Bei Eingabe einer O auf die obige Frage erscheint ein STOP im Programm: Das Programm ist am Ende.

Im beigefügten Ausdruck (Anlage A7) sind die LD-Werte für die Mortalitätsraten 50 %, 70 %, 90 % und 95 % mit den entsprechenden Vertrauensbereichen wiedergegeben. Man erkennt:

Umso größer die Mortalität M_{eff}, desto breiter wird der Vertrauensbereich der berechneten letalen Dosis! Die "Unsicherheit" der berechneten LD-Werte ist also in der Nähe von M_{eff} = 100 % besonders groß. Es ist daher nicht richtig, aus einem für z. B. M_{eff} = 50 % berechneten LD-Wert auf eine LD 99 zu extrapolieren, besonders wenn die Meßwerte nur bis zu einer Mortalität von 80 % reichen! Es kann lediglich ein Bereich für die LD 99 angegeben werden, in dem die LD 99 mit 95 %iger Sicherheit liegt.

Ebenso wächst der Vertrauensbereich, wenn man die "letale Dosis" für kleinere Mortalitätsraten als 50 % berechnet (Anlage A8, A9). In Abb. 4 ist dieser Sachverhalt graphisch dargestellt. Auf der Abszisse sind dabei die Probitwerte aufgetragen, die den jeweiligen Mortalitätsraten entsprechen, auf der Ordinate die Logarithmen der berechneten "letalen Konzentration".

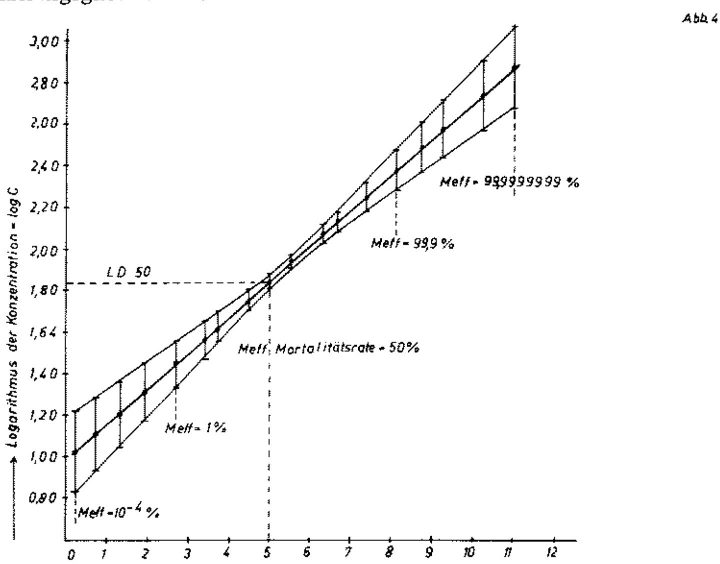
Man erkennt: Bei einer Mortalitätsrate von 50 % läßt sich die zugehörige Konzentration am sichersten angeben.

Für größere oder kleinere Mortalitätsraten als 50 % wächst die Streuung bzw. der Vertrauensbereich. Die "Unsicherheit" der berechneten letalen Dosis bzw. der letalen Konzentrationen wird also umso größer, je weiter man von der Mortalitätsrate 50 % entfernt ist. Berücksichtigt man weiter, daß zunächst der Vertrauensbereich für die Logarithmen der letalen Konzentrationen berechnet wurde, zeigt sich, daß der Vertrauensbereich für die Konzentrationen selbst mehrere Hundert Einheiten überstreichen kann (siehe berechnete Dosis für 99,9 %, 99,99 % und höhere Mortalitätsraten, Anlage A10).

Die relative Abweichung vom gemessenen LD-Wert, innerhalb derer der "wahre" LD-Wert liegt, kann also in der Nähe von LD = 100 mehrere 100 % betragen.

Man sollte daher bei der Ermittlung z. B. von LD 99- und LD 99,9-Werten nur einen Bereich angeben, in dem die entsprechende Konzentration liegt.

Abb. 4: Abhängigkeit des Vertrauensbereichs von den Probitwerten



A numeric method to calculate any dose value for a factor influencig biological objects

Summary

In plant- and crop-protection as well as in stored products research many experiments deal with questions of damaging or stimulating chemical and physical influences to biological objects. Mathematic functions and a BASIC computerprogram are given to evaluate an optional lethal dose or a concentration belonging to a special lethal dose from some experimental dates. The program determines the t-distribution and the correlation coefficient. The quality of the correlation is determined.

An application to corresponding biological problems in medical science is possible.

keywords

computerprogram, probit-analysis, t-distribution, dose-response-relationship, lethal dose

Schlagworte

Rechnerprogramm, Probit Analyse, t-Verteilung, Dosis-Wirkungskurve, letale Dosis

Literaturverzeichnis

[1] WEBER, E. (1955): Grundriß der biologischen Statistik.
VEB Gustav Fischer Verlag Jena

[2] RASSMANN, W. (1978): Untersuchungen über Resistenz gegen Malathion und Lindan bei vorratsschädlichen Käferarten in der Bundesrepublik Deutschland.
Anz. Schädlingskde., Pflanzenschutz, Umweltschutz 51, 17-20

[3] FINNEY, D. J. (1971): Probit analysis.
Cambridge University Press, 3rd Ed.

[4] HASTINGS, C. (1955): Approximations for digital computers.
Princeton University Press, Princeton, New Jersey

[5] ABBOTT, W. S. (1925): A method of computing the effectiveness of an insecticide.
J. econ. Ent. 18, 265-267

[6] GOTTSCHALK, G. (1966): Einführung in die Grundlagen der chemischen Materialprüfung.
S. Hirzel Verlag Stuttgart

[7] NOACK, S. und SCHULZE, G.: Statistische Auswertung analytischer Meßdaten-Aproximation der Integralgrenzen der r-, F-und t-Verteilung
Z. anal. Chem. (im Druck)

Anlage A 1

```
10 DIM C(25),N(25),Z(25),K(10)
20 SELECT PRINT 005(64)
30 A0=2.515517:A1=.802853:A2=.010328:B1=1.432788:B2=.189269:B3=.001308

40 S1=0:S2=0:S3=0:S4=0:S5=0:S6=0:S7=0:S8=0:N=0
50 K1=-.151507:K2=.822983:K3=1.197423:K4=.673214
60 L1=-.614998:L2=1.946116:L3=1.875614:L4=.946832
70 M1=-1.691680:M2=4.011123:M3=2.945744:M4=1.190872
80 PRINT "SOLL EINE 'ABBOTT'-KORREKTUR DURCHGEFUEHRT WERDEN ?(JA = 1,N
EIN = 0 !)":INPUT A7
90 IF A7=0THEN 350
100 S=0
110 IF S=0THEN 130
120 SELECT PRINT 211(155)
130 PRINT "                                        K O N T R O L L E  "
140 PRINT
150 PRINT "           EINGESETZTE TIERE              GESTORBENE TIERE
      MORTALITAETSRATE (%)"
160 S=S+1:IF S[2THEN 120:S=0:SELECT PRINT 005(64)
170 J=1
180 K=0
190 IF S=1THEN 260
200 PRINT "GIB DIE ANZAHL DER EINGESETZTEN TIERE DER";J;". KONTROLLE E
IN!": INPUT Y
210 IF Y=999 THEN 320
220 PRINT "GIB DIE ANZAHL DER GESTORBENEN TIERE DER";J;". KONTROLLE EI
N!": INPUT X
230 K(J)=X*100/Y
240 K=K+K(J)
250 GOTO 280
260 SELECT PRINT 211(155)
270 PRINT
280 PRINTUSING 290,J,Y,J,X,J,K(J)
290 %              NK(#)=###                     ZK(#)=###
    MK(#)=##.##
300 S=S+1:IF S=2 THEN 310:GOTO 260
310 J=J+1:S=0:SELECT PRINT 005(64): GOTO 190
320 K=K/(J-1)
330 PRINTUSING 340,K
340 % MITTLERE MORT.RATE = ##.## %
350 I=1
360 PRINT "GIB DEN ";I;". KONZENTRATIONSWERT C EIN!"
370 INPUT C(I)
380 IF C(I)=999 THEN 620
390 PRINT "GIB DIE ANZAHL DER IM ";I;". VERSUCH EINGESETZTEN TIERE EIN
!":INPUT N(I)
400 PRINT "GIB DIE ANZAHL DER IM ";I;". VERSUCH GESTORBENEN TIERE EIN!
":INPUT Z(I)
```

```
410 X7=(Z(I)*100/N(I)-K)/(100-K)
420 Q=(1-(ABS(2*X7-1)))/2
430 E=SQR(LOG(1/(Q!2)))
440 X=E-(A0+A1*E+A2*E!2)/(1+B1*E+B2*E!2+B3*E!3)
450 IF X7].5THEN 470
460 Y=5-X:GOTO 480
470 Y=5+X
480 L=LOG(C(I))/LOG(10)
490 S1=S1+L
500 S2=S2+L!2
510 S3=S3+Y
520 S4=S4+Y!2
530 S5=S5+L*Y
540 W1=(1/(2*#PI))*EXP(-(Y-5)!2)
550 W2=(1-X7)*X7
560 W1=W1/W2
570 S6=S6+W1*N(I)
580 S7=S7+W1*N(I)*L
590 S8=S8+W1*N(I)*L*L
600 I=I+1
610 GOTO 360
620 N=I-1:F=N-2
630 A=(S5-S1*S3/N)/(S2-S1!2/N)
640 B=S3/N-A*S1/N
650 R=(S5-S1*S3/N)/SQR((S2-S1!2/N)*(S4-S3!2/N))
660 S0=S4-B*S3-A*S5
670 Z=1/(N-2)
680 T1=EXP(K1*Z!3+K2*Z!2+K3*Z+K4)
690 T2=EXP(L1*Z!3+L2*Z!2+L3*Z+L4)
700 T3=EXP(M1*Z!3+M2*Z!2+M3*Z+M4)
710 T4=SQR((N-2)*R!2/(1-R!2))
720 D=10!((5-B)/A)
730 S1=0
740 PRINT
750 PRINT
760 PRINT
770 PRINT "  KONZENTRATION       EINGESETZTE TIERE       GESTORBENE TIER
E            MORTALITAETSRATE (%)          KORR.MORTAL.RATE (%)"
780 PRINT
790 FOR I=1 TO N
800 M=Z(I)*100/N(I)
810 L=100*((M-K)/(100-K))
820 PRINTUSING 830,I,C(I),I,N(I),I,Z(I),I,M,I,L
830 %  C(##)=###.#           N(##)=#####              Z(##)=#####
           M(##)=##.##                KM(##)=##.##
840 NEXT I
850 PRINT
860 STOP
```

Anlage A 3

```
870 PRINT "ANZAHL DER DATENPAARE                              N =";N
880 PRINT
890 PRINT "STEIGUNG DER REGRESSIONSGERADEN                    A =";A
900 PRINT "ORDINATENABSCHNITT DER GERADEN                     B =";B
910 PRINT "STANDARDABWEICHUNG DER GERADEN                    SO =";SO
920 PRINT "KORRELATIONSKOEFFIZIENT                            r =";R
930 PRINT "ANZAHL DER FREIHEITSGRADE                          F =";F
940 PRINT
950 PRINT "SIGNIFIKANZSCHRANKE FUER 95%                      T1 =";T1
960 PRINT "SIGNIFIKANZSCHRANKE FUER 99%                      T2 =";T2
970 PRINT "SIGNIFIKANZSCHRANKE FUER 99.9%                    T3 =";T3
980 PRINT "SIGNIFIKANZPRUEFGROESSE FUER r                   TAU =";T4
990 IF Y = 999 THEN 570
1000 PRINT
1010 IF T4]T3 THEN 1050
1020 IF T4]T2 THEN 1060
1030 IF T4]T1 THEN 1070
1040 G$="STATISTISCH":H$=" NICHT NACHWEIS":I$="BAR (TAU K":J$="LEINER
T1)":GOTO 1080
1050 G$="STATISTISCH":H$=" STARK GESICH":I$="ERT (TAU G":J$="ROESSER T
3)":GOTO 1080
1060 G$="STATISTISCH":H$=" GESICHERT":I$="(TAU GROESSER T":J$="2)":GOT
O 1080
1070 G$="WAHRSCHEINLICH":H$="(TAU GROESSER T":J$="1)"
1080 F$="lg C"
1090 PRINT "DIE LINEARE KORRELATION ZWISCHEN ";F$
1100 PRINT "UND DEN PROBITS DER KORR. MORTAL.RATEN IST"
1110 PRINT G$;H$;I$;J$;"!"
1120 PRINT
1130 STOP
1140 PRINT "DIE LD 50 BETRAEGT ";D;"EINHTN."
1150 D1= LOG(D)/LOG(10)
1160 PRINT "lg (LD 50) = D1 ="; D1
1170 V1=(((5-B)/A)-S7/S6)!2
1180 V2=S8-S7!2/S6
1190 V3=(1/S6)+V1/V2
1200 V4=SQR(V3/A!2)*T1
1210 PRINT
1220 PRINT "VERTRAUENSBEREICH VB FUER lg (LD50) BEI 95 % SICHERHEIT =
+/- ";V4
1230 PRINT
1240 U1=10!((5-B)/A-V4)
1250 U2=10!((5-B)/A+V4)
```

Anlage A 4

```
1260 PRINT "UNTERE VERTRAUENSGRENZE   ( ANTILOG VON (D1 - VB) ) =";U1;
"EINHTN."
1270 PRINT "OBERE VERTRAUENSGRENZE ( ANTILOG VON (D1 + VB) ) =";U2;"EI
NHTN."
1280 PRINT
1290 PRINT "DIE LD 50 LIEGT MIT 95 % SICHERHEIT  ZWISCHEN ";U1;"UND";U
2;"EINHTN."
1300 SELECT PRINT 005:IF S1=1 THEN 1340
1310 PRINT "AUSDRUCK DER ERGEBNISSE?(JA=1,NEIN=0)":INPUT S
1320 IF S=0THEN 1340
1330 SELECT PRINT 211(155):S1=1:GOTO 740
1340 PRINT "SOLL EINE ANDERE LETALE DOSIS ERRECHNET WERDEN ?"
1350 PRINT "(JA = 1,NEIN = 0 !)":INPUT U
1360 IF U=0THEN 1640
1370 PRINT "GIB DIE PROZENTZAHL P DER GETOETETEN TIERE EIN !":INPUT P
1380 PRINT "AUSDRUCK DER ERGEBNISSE? (JA=1,NEIN=0!)":INPUT H1
1390 IF H1 =0 THEN 1410
1400 SELECT PRINT 211(155)
1410 Q=(1-(ABS((2*P/100)-1)))/2
1420 E=SQR(LOG(1/(Q!2)))
1430 V=E-(A0+A1*E+A2*E!2)/(1+B1*E+B2*E!2+B3*E!3)
1440 IF P]50THEN 1460
1450 W=10!((5-V-B)/A):GOTO 1470
1460 W=10!((5+V-B)/A)
1470 D2= LOG(W)/LOG(10)
1480 PRINT
1490 PRINT
1500 PRINT "LD ";P;"=";W
1510 PRINT "lg (LD ";P;") = D2 = ";D2
1520 R1=LOG(W)/LOG(10)
1530 V1=(R1-S7/S6)!2
1540 V3=(1/S6)+V1/V2
1550 V4=SQR(V3/A!2)*T1
1560 PRINT "VERTRAUENSBEREICH VB FUER lg (LD";P;") BEI 95 % SICHERHEIT
 = ";V4
1570 U1=10!(R1-V4)
1580 U2=10!(R1+V4)
1590 PRINT "UNTERE VERTRAUENSGRENZE ( ANTILOG VON (D2 - VB) ) =";U1;"E
INHTN."
1600 PRINT "OBERE VERTRAUENSGRENZE ( ANTILOG VON (D2 +VB) ) =";U2;"EIN
HTN."
1610 PRINT "DIE LD ";P; "LIEGT MIT 95 % SICHERHEIT  ZWISCHEN ";U1;"UND
";U2;"EINHTN."
1620 SELECT PRINT 005
1630 GOTO 1340
1640 PRINT "IST FUER EINE GEGEBENE KONZ. DIE MORT.RATE"
1650 PRINT "ZU BERECHNEN?(JA=1,NEIN=0)":INPUT H
1660 IF H=0THEN 1860
1670 PRINT "GIB DIE KONZ. EIN!":INPUT C
1680 J=(LOG(C)/LOG(10))*A+B-5
1690 N=1
1700 M=J:K=J
```

Anlage A 5

```
1710 K=K*J!2
1720 N=N+2
1730 K=K/N
1740 M=M+K
1750 IF K](10!(-12))THEN 1710
1760 T=1/SQR(2*#PI*EXP(J*J))
1770 M=100*(.5+T*M)
1780 SELECT PRINT 211(155)
1790 PRINT
1800 GOSUB 1840
1810 SELECT PRINT 005(64)
1820 GOSUB 1840
1830 GOTO 1640
1840 PRINT "DIE KORR. MORTAL.RATE BEI DER KONZ.C=";C;"BETRAEGT ";M;"%!
"
1850 RETURN
1860 STOP
1870 END
```

Anlage A 6

K O N T R O L L E

EINGESETZTE TIERE	GESTORBENE TIERE	MORTALITAETSRATE (%)
NK(1)=110	ZK(1)= 9	MK(1)= 8.18
NK(2)=110	ZK(2)= 9	MK(2)= 8.18
NK(3)=115	ZK(3)= 15	MK(3)=13.04
NK(4)=120	ZK(4)= 11	MK(4)= 9.16
NK(5)=110	ZK(5)= 10	MK(5)= 9.09

KONZENTRATION	EINGESETZTE TIERE	GESTORBENE TIERE	MORTALITAETSRATE (%)	KORR.MORTAL.RATE (%)
C(1)= 60.0	N(1)= 120	Z(1)= 48	M(1)=40.00	KM(1)=33.67
C(2)= 80.0	N(2)= 130	Z(2)= 89	M(2)=68.46	KM(2)=65.13
C(3)=110.0	N(3)= 110	Z(3)= 95	M(3)=86.36	KM(3)=84.92
C(4)=140.0	N(4)= 116	Z(4)= 112	M(4)=96.55	KM(4)=96.18
C(5)=150.0	N(5)= 123	Z(5)= 120	M(5)=97.56	KM(5)=97.30
C(6)=180.0	N(6)= 117	Z(6)= 116	M(6)=99.14	KM(6)=99.05

Anlage A 7

ANZAHL DER DATENPAARE N = 6

STEIGUNG DER REGRESSIONSGERADEN A = 5.796183927369
ORDINATENABSCHNITT DER GERADEN B =-5.70723909736
STANDARDABWEICHUNG DER GERADEN S0 = 1.55434798E-02
KORRELATIONSKOEFFIZIENT r = .9985823717991
ANZAHL DER FREIHEITSGRADE F = 4

SIGNIFIKANZSCHRANKE FUER 95% T1 = 2.777743453248
SIGNIFIKANZSCHRANKE FUER 99% T2 = 4.607836339909
SIGNIFIKANZSCHRANKE FUER 99.9% T3 = 8.598353122177
SIGNIFIKANZPRUEFGROESSE FUER r TAU = 37.520765704

DIE LINEARE KORRELATION ZWISCHEN lg C
UND DEN PROBITS DER KORR. MORTAL.RATEN IST
STATISTISCH STARK GESICHERT (TAU GROESSER T3)!

DIE LD 50 BETRAEGT 70.354376691 EINHTN.
lg (LD 50) = D1 = 1.847291119732

VERTRAUENSBEREICH VB FUER lg (LD50) BEI 95 % SICHERHEIT = +/- 3.70532797E-02

UNTERE VERTRAUENSGRENZE (ANTILOG VON (D1 - VB)) = 64.600791627 EINHTN.
OBERE VERTRAUENSGRENZE (ANTILOG VON (D1 + VB)) = 76.620397288 EINHTN.

DIE LD 50 LIEGT MIT 95 % SICHERHEIT ZWISCHEN 64.600791627 UND 76.620397288 EINHTN.

LD 70 = 86.635473023
lg (LD 70) = D2 = 1.9376957750952
VERTRAUENSBEREICH VB FUER lg (LD 70) BEI 95 % SICHERHEIT = 3.06817392E-02
UNTERE VERTRAUENSGRENZE (ANTILOG VON (D2 - VB)) = 80.726109128 EINHTN.
OBERE VERTRAUENSGRENZE (ANTILOG VON (D2 +VB)) = 92.977417926 EINHTN.
DIE LD 70 LIEGT MIT 95 % SICHERHEIT ZWISCHEN 80.726109128 UND 92.977417926 EINHTN.

LD 90 = 117.06426145
lg (LD 90) = D2 = 2.068424329538
VERTRAUENSBEREICH VB FUER lg (LD 90) BEI 95 % SICHERHEIT = 3.99666502E-02
UNTERE VERTRAUENSGRENZE (ANTILOG VON (D2 - VB)) = 106.77207412 EINHTN.
OBERE VERTRAUENSGRENZE (ANTILOG VON (D2 +VB)) = 128.34855388 EINHTN.
DIE LD 90 LIEGT MIT 95 % SICHERHEIT ZWISCHEN 106.77207412 UND 128.34855388 EINHTN.

LD 95 = 135.24929745
lg (LD 95) = D2 = 2.131135017849
VERTRAUENSBEREICH VB FUER lg (LD 95) BEI 95 % SICHERHEIT = 4.94887675E-02
UNTERE VERTRAUENSGRENZE (ANTILOG VON (D2 - VB)) = 120.68304246 EINHTN.
OBERE VERTRAUENSGRENZE (ANTILOG VON (D2 +VB)) = 151.5736767 EINHTN.
DIE LD 95 LIEGT MIT 95 % SICHERHEIT ZWISCHEN 120.68304246 UND 151.5736767 EINHTN.

Anlage A 8

```
LD  30 = 57.13292889
lg (LD  30 ) = D2 =  1.756886488512
VERTRAUENSBEREICH VB FUER lg (LD 30 ) BEI 95 % SICHERHEIT =  5.02823000E-02
UNTERE VERTRAUENSGRENZE ( ANTILOG VON (D2 - VB) ) = 50.88668836 EINHTN.
OBERE VERTRAUENSGRENZE ( ANTILOG VON (D2 +VB) ) = 64.145883113 EINHTN.
DIE LD  30 LIEGT MIT 95 % SICHERHEIT  ZWISCHEN  50.88668836 UND 64.145883113 EINHTN.

LD  10 = 42.282232495
lg (LD  10 ) = D2 =  1.626157909918
VERTRAUENSBEREICH VB FUER lg (LD 10 ) BEI 95 % SICHERHEIT =  7.40206204E-02
UNTERE VERTRAUENSGRENZE ( ANTILOG VON (D2 - VB) ) = 35.656383286 EINHTN.
OBERE VERTRAUENSGRENZE ( ANTILOG VON (D2 +VB) ) = 50.139330465 EINHTN.
DIE LD  10 LIEGT MIT 95 % SICHERHEIT  ZWISCHEN  35.656383286 UND 50.139330465 EINHTN.

LD  5 = 36.597146254
lg (LD  5 ) = D2 =  1.563447221611
VERTRAUENSBEREICH VB FUER lg (LD 5 ) BEI 95 % SICHERHEIT =  8.62071084E-02
UNTERE VERTRAUENSGRENZE ( ANTILOG VON (D2 - VB) ) = 30.008211576 EINHTN.
OBERE VERTRAUENSGRENZE ( ANTILOG VON (D2 +VB) ) = 44.632820272 EINHTN.
DIE LD  5 LIEGT MIT 95 % SICHERHEIT  ZWISCHEN  30.008211576 UND 44.632820272 EINHTN.

LD  1 = 27.916252247
lg (LD  1 ) = D2 =  1.44585711389
VERTRAUENSBEREICH VB FUER lg (LD 1 ) BEI 95 % SICHERHEIT =  .1096897444656
UNTERE VERTRAUENSGRENZE ( ANTILOG VON (D2 - VB) ) = 21.685396607 EINHTN.
OBERE VERTRAUENSGRENZE ( ANTILOG VON (D2 +VB) ) = 35.937416947 EINHTN.
DIE LD  1 LIEGT MIT 95 % SICHERHEIT  ZWISCHEN  21.685396607 UND 35.937416947 EINHTN.

LD  .1 = 20.61064794
lg (LD  .1 ) = D2 =  1.314091644973
VERTRAUENSBEREICH VB FUER lg (LD .1 ) BEI 95 % SICHERHEIT =  .1365335760152
UNTERE VERTRAUENSGRENZE ( ANTILOG VON (D2 - VB) ) = 15.05074747 EINHTN.
OBERE VERTRAUENSGRENZE ( ANTILOG VON (D2 +VB) ) = 28.224432664 EINHTN.
DIE LD  .1 LIEGT MIT 95 % SICHERHEIT  ZWISCHEN  15.05074747 UND 28.224432664 EINHTN.

LD  1.00000000E-02 = 16.056120653
lg (LD  1.00000000E-02 ) = D2 =  1.205640622978
VERTRAUENSBEREICH VB FUER lg (LD 1.00000000E-02 ) BEI 95 % SICHERHEIT =  .1588554429759
UNTERE VERTRAUENSGRENZE ( ANTILOG VON (D2 - VB) ) = 11.137434938 EINHTN.
OBERE VERTRAUENSGRENZE ( ANTILOG VON (D2 +VB) ) = 23.147072182 EINHTN.
DIE LD  1.00000000E-02 LIEGT MIT 95 % SICHERHEIT  ZWISCHEN  11.137434938 UND 23.147072182 EINI
```

Anlage A 9

```
LD  1.00000000E-03 = 12.926738812
lg (LD  1.00000000E-03 ) = D2 =  1.111488973867
VERTRAUENSBEREICH VB FUER lg (LD 1.00000000E-03 ) BEI 95 % SICHERHEIT =  .1783366225806
UNTERE VERTRAUENSGRENZE ( ANTILOG VON (D2 - VB) ) = 8.573385484 EINHTN.
OBERE VERTRAUENSGRENZE ( ANTILOG VON (D2 +VB) ) = 19.490617403 EINHTN.
DIE LD  1.00000000E-03 LIEGT MIT 95 % SICHERHEIT  ZWISCHEN  8.573385484 UND 19.490617403 EINHTN.

LD  1.00000000E-04 = 10.64692615
lg (LD  1.00000000E-04 ) = D2 =  1.027224241692
VERTRAUENSBEREICH VB FUER lg (LD 1.00000000E-04 ) BEI 95 % SICHERHEIT =  .1958283655855
UNTERE VERTRAUENSGRENZE ( ANTILOG VON (D2 - VB) ) = 6.782594855 EINHTN.
OBERE VERTRAUENSGRENZE ( ANTILOG VON (D2 +VB) ) = 16.712930503 EINHTN.
DIE LD  1.00000000E-04 LIEGT MIT 95 % SICHERHEIT  ZWISCHEN  6.782594855 UND 16.712930503 EINHTN.

LD  1.00000000E-05 = 8.9188226059
lg (LD  1.00000000E-05 ) = D2 =  .9503075259554
VERTRAUENSBEREICH VB FUER lg (LD 1.00000000E-05 ) BEI 95 % SICHERHEIT =  .211829608825
UNTERE VERTRAUENSGRENZE ( ANTILOG VON (D2 - VB) ) = 5.4761825513 EINHTN.
OBERE VERTRAUENSGRENZE ( ANTILOG VON (D2 +VB) ) = 14.525702153 EINHTN.
DIE LD  1.00000000E-05 LIEGT MIT 95 % SICHERHEIT  ZWISCHEN  5.4761825513 UND 14.525702153 EINHTN.

LD  1.00000000E-09 = 4.9022122438
lg (LD  1.00000000E-09 ) = D2 =  .6903921103259
VERTRAUENSBEREICH VB FUER lg (LD 1.00000000E-09 ) BEI 95 % SICHERHEIT =  .2660654747806
UNTERE VERTRAUENSGRENZE ( ANTILOG VON (D2 - VB) ) = 2.6566028581 EINHTN.
OBERE VERTRAUENSGRENZE ( ANTILOG VON (D2 +VB) ) = 9.0460208645 EINHTN.
DIE LD  1.00000000E-09 LIEGT MIT 95 % SICHERHEIT  ZWISCHEN  2.6566028581 UND 9.0460208645 EINHTN.
```

Anlage A 10

```
LD  99 = 177.30669131
lg (LD  99 ) = D2 =  2.248725125584
VERTRAUENSBEREICH VB FUER lg (LD 99 ) BEI 95 % SICHERHEIT =  7.06056950E-02
UNTERE VERTRAUENSGRENZE ( ANTILOG VON (D2 - VB) ) = 150.70214385 EINHTN.
OBERE VERTRAUENSGRENZE ( ANTILOG VON (D2 +VB) ) = 208.60793337 EINHTN.
DIE LD  99 LIEGT MIT 95 % SICHERHEIT  ZWISCHEN  150.70214385 UND 208.60793337 EINHTN.


LD  99.9 = 240.15442572
lg (LD  99.9 ) = D2 =  2.380490594506
VERTRAUENSBEREICH VB FUER lg (LD 99.9 ) BEI 95 % SICHERHEIT =  9.63419026E-02
UNTERE VERTRAUENSGRENZE ( ANTILOG VON (D2 - VB) ) = 192.37502615 EINHTN.
OBERE VERTRAUENSGRENZE ( ANTILOG VON (D2 +VB) ) = 299.80059963 EINHTN.
DIE LD  99.9 LIEGT MIT 95 % SICHERHEIT  ZWISCHEN  192.37502615 UND 299.80059963 EINHTN.


LD  99.99 = 308.27734958
lg (LD  99.99 ) = D2 =  2.488941616475
VERTRAUENSBEREICH VB FUER lg (LD 99.99 ) BEI 95 % SICHERHEIT =  .1182018335875
UNTERE VERTRAUENSGRENZE ( ANTILOG VON (D2 - VB) ) = 234.82254082 EINHTN.
OBERE VERTRAUENSGRENZE ( ANTILOG VON (D2 +VB) ) = 404.7095476 EINHTN.
DIE LD  99.99 LIEGT MIT 95 % SICHERHEIT  ZWISCHEN  234.82254082 UND 404.7095476 EINHTN.


LD  99.999 = 382.90696451
lg (LD  99.999 ) = D2 =  2.583093265592
VERTRAUENSBEREICH VB FUER lg (LD 99.999 ) BEI 95 % SICHERHEIT =  .1374331011053
UNTERE VERTRAUENSGRENZE ( ANTILOG VON (D2 - VB) ) = 279.03595299 EINHTN.
OBERE VERTRAUENSGRENZE ( ANTILOG VON (D2 +VB) ) = 525.44391466 EINHTN.
DIE LD  99.999 LIEGT MIT 95 % SICHERHEIT  ZWISCHEN  279.03595299 UND 525.44391466 EINHTN.


LD  99.9999 = 464.89834248
lg (LD  99.9999 ) = D2 =  2.667357997778
VERTRAUENSBEREICH VB FUER lg (LD 99.9999 ) BEI 95 % SICHERHEIT =  .154769158034
UNTERE VERTRAUENSGRENZE ( ANTILOG VON (D2 - VB) ) = 325.52836712 EINHTN.
OBERE VERTRAUENSGRENZE ( ANTILOG VON (D2 +VB) ) = 663.93743425 EINHTN.
DIE LD  99.9999 LIEGT MIT 95 % SICHERHEIT  ZWISCHEN  325.52836712 UND 663.93743425 EINHTN.


LD  99.99999 = 554.97665312
lg (LD  99.99999 ) = D2 =  2.744274713511
VERTRAUENSBEREICH VB FUER lg (LD 99.99999 ) BEI 95 % SICHERHEIT =  .1706644344302
UNTERE VERTRAUENSGRENZE ( ANTILOG VON (D2 - VB) ) = 374.63666531 EINHTN.
OBERE VERTRAUENSGRENZE ( ANTILOG VON (D2 +VB) ) = 822.12744781 EINHTN.
DIE LD  99.99999 LIEGT MIT 95 % SICHERHEIT  ZWISCHEN  374.63666531 UND 822.12744781 EINHTN.


LD  99.999999999 = 1009.6948221
lg (LD  99.999999999 ) = D2 =  3.004190129123
VERTRAUENSBEREICH VB FUER lg (LD 99.999999999 ) BEI 95 % SICHERHEIT =  .2246840231471
UNTERE VERTRAUENSGRENZE ( ANTILOG VON (D2 - VB) ) = 601.87472492 EINHTN.
OBERE VERTRAUENSGRENZE ( ANTILOG VON (D2 +VB) ) = 1693.8468947 EINHTN.
DIE LD  99.999999999 LIEGT MIT 95 % SICHERHEIT  ZWISCHEN  601.87472492 UND 1693.8468947 EINHTN
```

Anlage A 11

```
DIE KORR. MORTAL.RATE BEI DER KONZ.C= 70 BETRAEGT  49.49289844052 %!
DIE KORR. MORTAL.RATE BEI DER KONZ.C= 100 BETRAEGT  81.19564045241 %!
DIE KORR. MORTAL.RATE BEI DER KONZ.C= 200 BETRAEGT  99.57301786344 %!
```