

Der Likelihood-Quotient

Grundlage datenbasierender Entscheidungsfindung

D: Daten, Messungen,
Beobachtungen, Informationen

H0: Nullhypothese

H1: Alternativhypothese über
das zu Stande kommen von D

$$\frac{P(D|H1)}{P(D|H0)} = \frac{Y}{X}$$



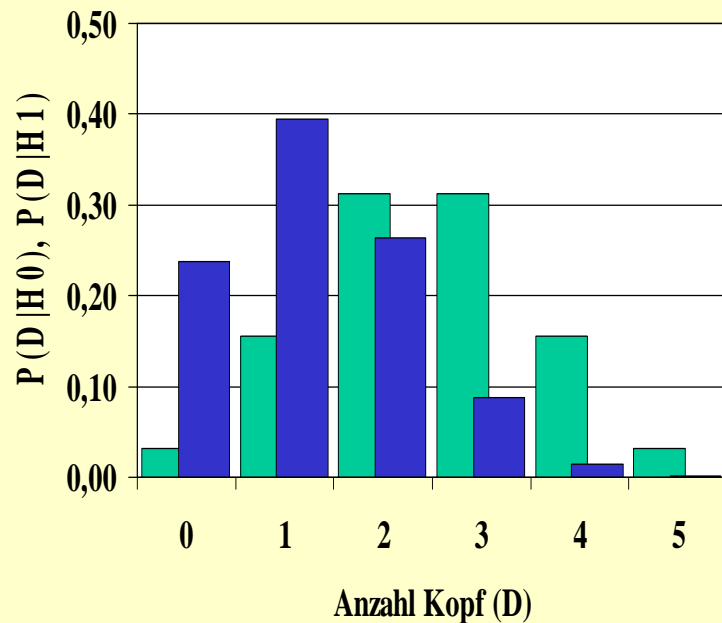
Beispiel: 5 x Münzwurf



Nullhypothese (H_0): $P(\text{Kopf})=0.50$, $P(\text{Wappen})=0.50$

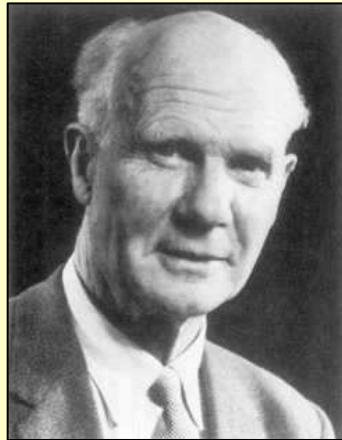
Alternative (H_1): $P(\text{Kopf})=0.25$, $P(\text{Wappen})=0.75$

Daten (D): Anzahl Kopf



D	$P(D H_0)$	$P(D H_1)$	Y/X
0	0.031	0.237	7.594
1	0.156	0.396	2.531
2	0.313	0.264	0.844
3	0.313	0.088	0.281
4	0.156	0.015	0.094
5	0.031	0.001	0.031

Von “apriori” zu “a posteriori” Wahrscheinlichkeiten



Egon Pearson (1895-1980)



Jerzy Neyman (1894-1981)

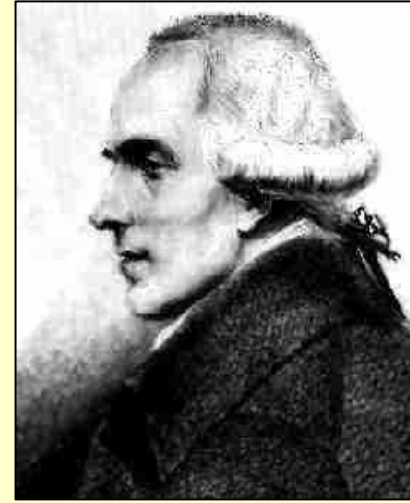
“No test based upon the theory of probability can by itself provide any valuable evidence of the truth or falsehood of a hypothesis”

Neyman J, Pearson E (1933) *Phil Trans R Soc A*, 231:289-337

Das Theorem von Bayes



Thomas Bayes (1702-1761)



Pierre Simon de Laplace (1749-1827)

apriori Wahrscheinlichkeit

$P(H_0)$

$$P(H_0|D) = \frac{P(H_0)}{P(H_0) + [1-P(H_0)] \cdot \frac{P(D|H_1)}{P(D|H_0)}}$$

a posteriori
Wahrscheinlichkeit

Beispiel: 5 x Münzwurf

Nullhypothese (H0): $P(\text{Kopf})=0.50$, $P(\text{Wappen})=0.50$

Alternative (H1): $P(\text{Kopf})=0.25$, $P(\text{Wappen})=0.75$

Daten (D): Anzahl Kopf

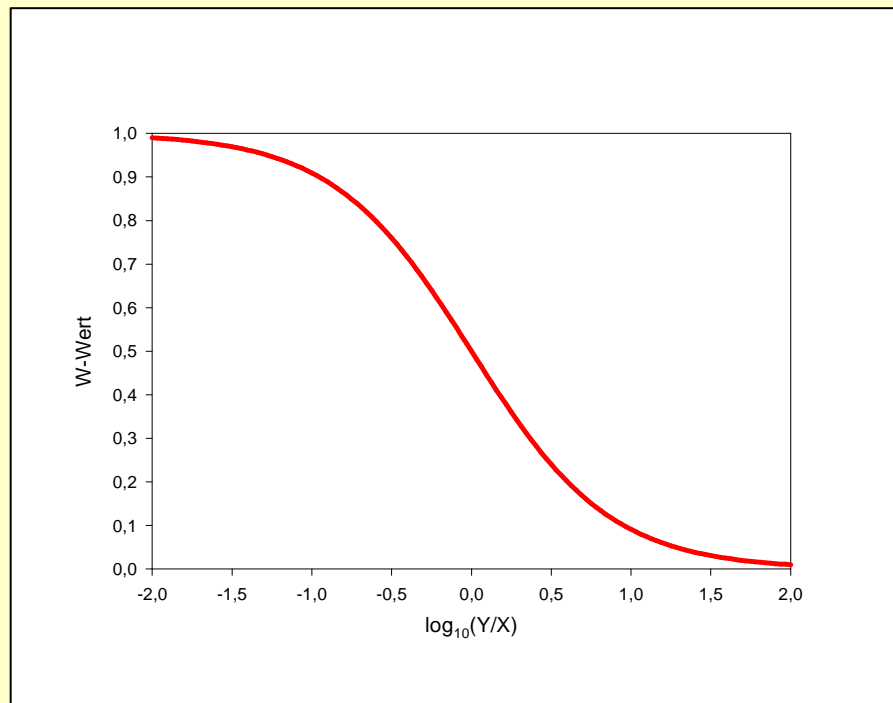
a posteriori Wahrscheinlichkeit $P(H_0 D)$						
D	Y/X	apriori Wahrscheinlichkeit $P(H_0)$				
		0.10	0.25	0.50	0.75	0.90
0	7.594	0.014	0.042	0.116	0.283	0.542
1	2.531	0.042	0.116	0.283	0.542	0.780
2	0.844	0.116	0.283	0.542	0.780	0.914
3	0.281	0.283	0.542	0.780	0.914	0.967
4	0.094	0.542	0.780	0.914	0.967	0.990
5	0.031	0.780	0.914	0.967	0.990	0.997

Der W-Wert

$$W = \frac{1}{1 + Y/X}$$

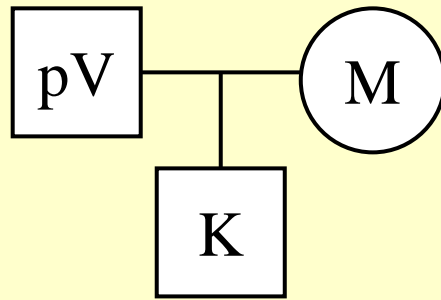
unter der Annahme
 $P(H0) = 0.50 = P(H1)$
gilt

$$W = P(H0|D)$$

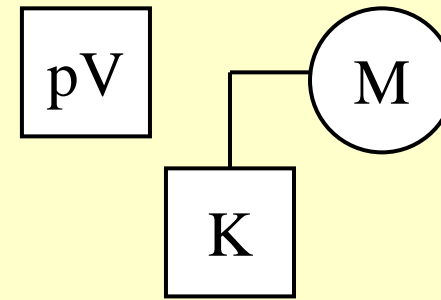


D	Y/X	W
0	7.594	0.116
1	2.531	0.283
2	0.844	0.542
3	0.281	0.780
4	0.094	0.914
5	0.031	0.967

Der “klassische” Trio-Fall



H0



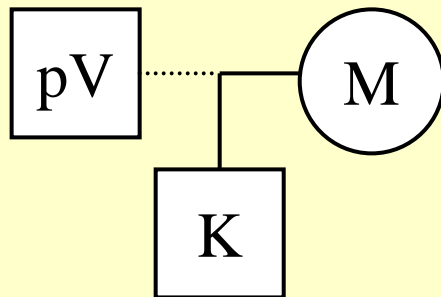
H1

Person	Phänotypen/Genotypen			
	System1	System2	System3	...
K	A	X	α	...
M	B	Y	β	...
pV	C	Z	γ	...

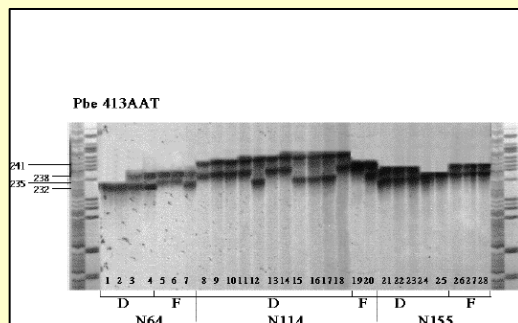
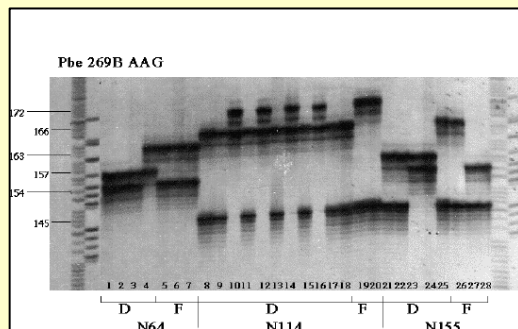
bei unabhängigen Systemen

$$\frac{Y}{X} = \frac{Y_1}{X_1} \cdot \frac{Y_2}{X_2} \cdot \frac{Y_3}{X_3} \cdot \dots$$

Der “klassische” Trio-Fall (2)



Autosomal-kodominante Phänoptypen
(z.B. Mikrosatelliten-Genotypen)



K	M	pV	Y/X
AA	AA, <u>AA</u>	AA	f(A)
AA	AA, <u>AA</u>	<u>AA</u>	2f(A)
AB	<u>AB</u>	BB	f(B)
AB	<u>AB</u>	<u>BB</u>	2f(B)
AB	AB	[AB][AB]	f(A)+f(B)
AB	AB	[AB][<u>AB</u>]	2f(A)+2f(B)

A: nicht A; B: nicht B; [AB]: A oder B; [AB]: weder A noch B;
f(A), f(B): Häufigkeit von A bzw. B in der Referenz-Population

Die Referenz-Population

Im Trio-Fall sind Genotyp- bzw. Allelhäufigkeiten nur erforderlich für die Berechnung von $P(D|H1)$ und nicht von $P(D|H0)$

$$\frac{Y}{X} = \frac{P(K, M, pV|H1)}{P(K, M, pV|H0)}$$

$$= \frac{P(K|M, pV, H1) \cdot P(M, pV|H1)}{P(K|M, pV, H0) \cdot P(M, pV|H0)}$$

$$= \frac{P(K|M, H1)}{P(K|M, pV, H0)}$$

← abhängig von der Populationszugehörigkeit des (unbekannten) biologischen Vaters

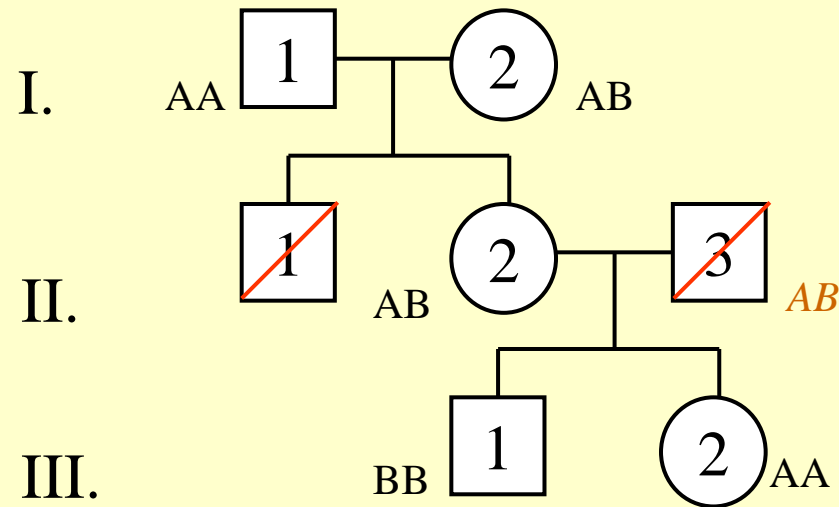
← abhängig von den Mendelschen Regeln und den Mutationsraten der eingesetzten Systeme

Die Referenz-Population (2)

Bei “Nicht-Ausschluss”, d.h. wenn der Putativ-Vater alle notwendigerweise väterlichen Merkmale (Allele) des Kindes aufweist, ist das zu Grunde legen der Population des Putativ-Vaters konservativ.

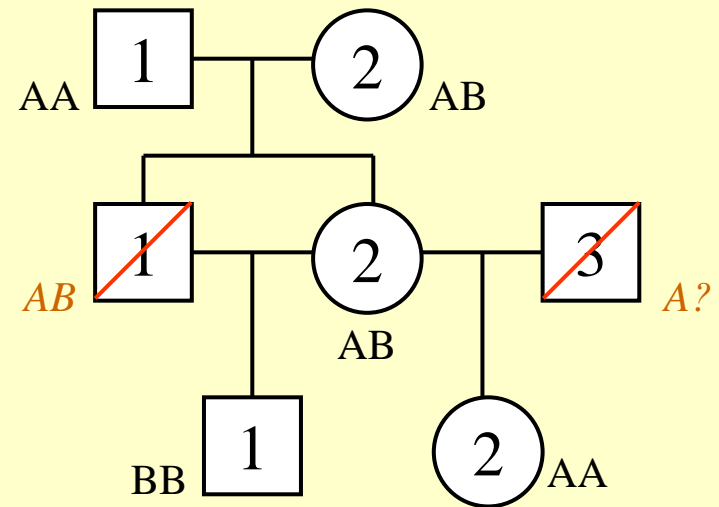
väterliche Allele in Referenz-Population	$P(K M, H1)$ bzw. $\frac{Y}{X}$
häufig	hoch
selten	niedrig

Allgemeine Abstammungsbegutachtung



H0

$$P(D|H0) = 2f(A)f(B) \cdot \frac{1}{16}$$

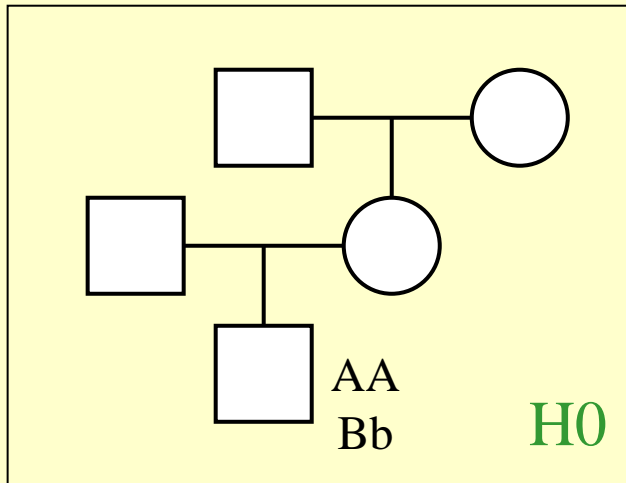


H1

$$P(D|H1) = \frac{1}{2} \cdot \frac{1}{4} \cdot \frac{1}{2} f(A)$$

$$Y/X = P(D|H1)/P(D|H0) = 1/2f(A)$$

Ein möglicher Inzestfall

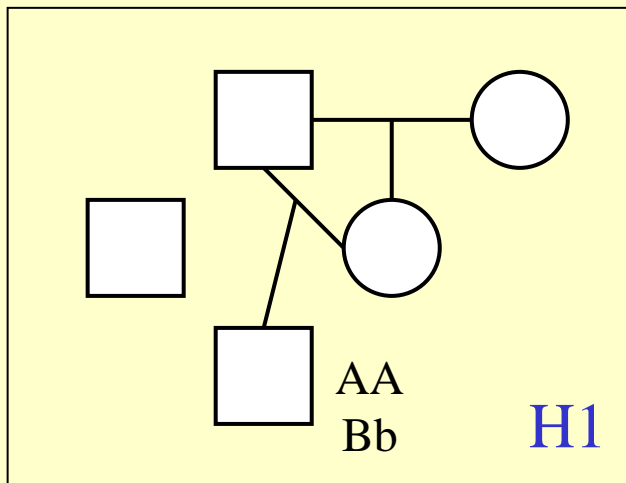


$$P(AA|H_0) = f^2(A)$$

$$P(Bb|H_0) = 2f(B)f(b)$$

$$P(AA|H_1) = 0.25 \cdot f(A) + 0.75 \cdot f^2(A)$$

$$P(Bb|H_1) = 0.75 \cdot 2f(B)f(b)$$



Marker	Genotyp	P(D H0)	P(D H1)	Y/X
LPL	10,12	0.1932	0.1449	0.75
THO1	6,9.3	0.1325	0.0994	0.75
D19S253	7,13	0.0096	0.0072	0.75
CSF1PO	11,11	0.0918	0.1446	1.575
VWFA31	16,18	0.0885	0.0664	0.75
CYAR04	5,7	0.0947	0.0711	0.75
F13A01	7,7	0.1024	0.1568	1.531
TPOX	8,9	0.1213	0.0910	0.75
F13B	9,10	0.1926	0.1445	0.75
D21S11	28,29	0.0682	0.0511	0.75
PLA2A	11,12	0.1466	0.1099	0.75
FIBRA	22,23	0.0603	0.0452	0.75
D18S51	12,15	0.0465	0.0349	0.75
gesamt: Y/X = 0.103, W = 0.907				

Mutation (“Ausschluss”)

Keimbahnmutation $A \rightarrow B$ mit Rate μ_{AB}

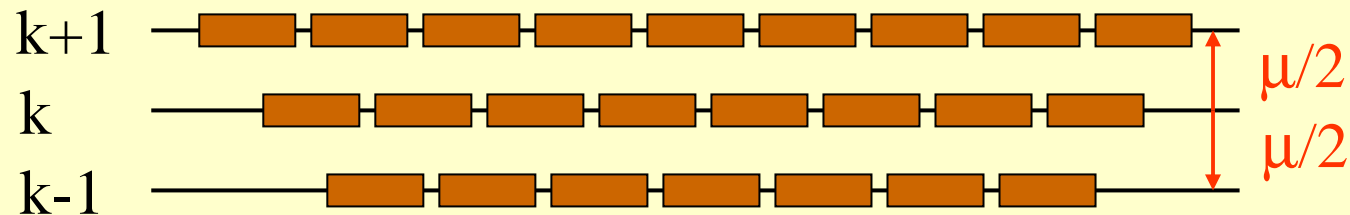
K	M	pV	Y/X
AA	AA, <u>AA</u>	CD	$\frac{2f(A)}{\mu_{CA} + \mu_{DA}}$
AB	<u>AB</u>	CD	$\frac{2f(B)}{\mu_{CB} + \mu_{DB}}$
AB	AB	CD	$\frac{2f(A) + 2f(B)}{\mu_{CA} + \mu_{DA} + \mu_{CA} + \mu_{DA}}$

A: nicht A; B: nicht B; [AB]: A oder B; [AB]: weder A noch B

Mikrosatelliten-Mutation

“single step mutation model (SSM)”

Weber JL, Wong C (1993) Mutation of human short tandem repeats. *Hum. Mol. Genet.* 2:1123-1128



Locus	Mean Length ^a	No. of Meioses ^b	No. of Mutations	Mutation	
				Rate (%)	Heterozygosity Rate ^c
CD4	5.66	969	0	.0	.67
F13B	8.74	1,033	0	.0	.67
TH01	7.78	2,008	0	.0	.78
FES	10.79	850	1	.117	.65
VWA	10.8	2,013	4	.199	.81
D12S391	11.47	562	1	.178	.87
D21S11	11.0	557	1	.18	.86
FGA	13.84	1,246	5	.401	.86
ACTBP2	15.21	1,608	11	.684	.93

$$\bar{\mu} = 2 \times 10^{-3}$$

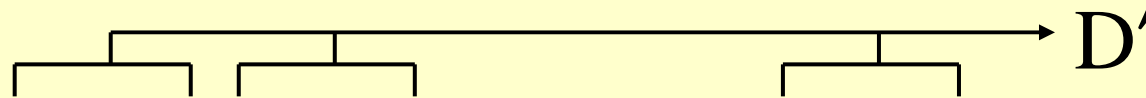
Brinkmann B, Klintschar M, Neuhuber F, Huhne J, Rolf B (1998) Mutation rate in human microsatellites: Influence of the structure and length of the tandem repeat. *Am. J. Hum. Genet.* 62: 1408-1415

Mutation (2)

Marker	M		K		pV	
D18S51	295	299	299	307	307	299
FIBRA	184	191	184	191	211	191
D21S11	226	226	226	230	234	230
VWA	152	139	139	152	143	148
D19S253	230	230	230	230	230	234
TC11	196	196	196	192	192	196
F13A	291	294	294	291	291	291
CSF	315	311	315	307	307	315
PLA	121	136	136	121	121	121
CYAR	196	196	196	184	204	184
F13B	183	187	183	187	187	171
LPL	126	118	126	118	126	118
TPOX	114	126	126	126	126	126

$$Y/X = 0.0348, W = 0.966$$

Die individuelle Ausschlusschance A



Marker	M		K		pV			pV
D18S51	295	299	299	307	307	299	→	paßt
FIBRA	184	191	184	191	211	191	→	paßt
D21S11	226	226	226	230	234	230	→	paßt
VWA	152	139	139	152	152	148	→	paßt
D19S253	230	230	230	230	230	234	→	paßt
TC11	196	196	196	192	192	196	→	paßt
F13A	291	294	294	291	291	291	→	paßt
CSF	315	311	315	307	307	315	→	paßt
PLA	121	136	136	121	121	121	→	paßt
CYAR	196	196	196	184	204	184	→	paßt
F13B	183	187	183	187	187	171	→	paßt
LPL	126	118	126	118	126	118	→	paßt
TPOX	114	126	126	126	126	126	→	paßt

$$P(D'|H0)=1$$

$$P(D'|H1)=1-A$$

$$A = 1 - P(D'|H1) / P(D'|H0) = 1 - Y'/X'$$

Fazit

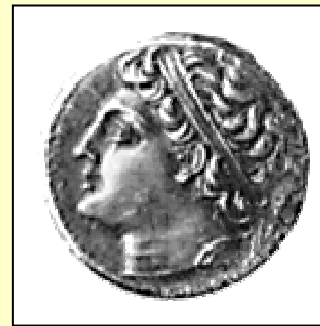
1. Die gesamte für die Entscheidungsfindung zwischen **H0** und **H1** relevante Information aus hierfür erhobenen Daten D ist im Likelihood-Quotienten $Y/X = P(D|H1)/P(D|H0)$ enthalten.
2. Der Likelihood-Quotient kann nur dann in eine *echte* a posteriori Wahrscheinlichkeit der Hypothesen **H0** und **H1** umgerechnet werden, wenn deren a priori Wahrscheinlichkeiten bekannt sind.
3. Das zu Grunde legen der Population des Putativ-Vaters als Referenz-Population ist konservativ und begünstigt systematisch den Putativ-Vater im Fall eines “Nicht-Ausschluss”.

Fazit (2)

4. Vermeintliche “Ausschlüsse” müssen nicht qualitativ bewertet werden; sie können bei bekannten Mutationsraten in die Quantifizierung von Y/X einbezogen werden.
5. Die spezielle Ausschlusschance ist das Derivat eines Likelihood-Quotienten Y'/X' , der systematisch entscheidungsrelevante Information vernachlässigt; sie ist daher bei Kenntnis von Y/X überflüssig für die Entscheidungsfindung.



Hiero II von Syracus
306 BC - 216 BC



Gelo II von Syracus
ca.275 BC - 215BC