

57. Die numerische Auswertung statistischer Versuchspläne im Rahmen der BOX-WILSON'schen Methode unter Benützung der elektronischen Datenverarbeitungsanlage IBM 650

von J. Haller, G. Nussberger und B. Messikommer

(18. I. 61)

Die statistische Versuchsplanung nach der BOX-WILSON'schen Methode hat sich in der chemischen Industrie heute bereits bestens bewährt und hat innert eines knappen Jahrzehnts besonders in den angelsächsischen Ländern eine recht weite und fruchtbare Verbreitung erfahren.

Bekanntlich ist der Zweck der statistischen Versuchsplanung kurz der, bei beschränkten theoretischen Kenntnissen eines Problems mit einem minimalen, experimentellen Aufwand ein Optimum an Information zu erhalten. Bei der BOX-WILSON'schen Methode handelt es sich im besonderen meist darum, die Lage des Extremalwertes einer empirischen Funktion im Raum der unabhängigen Variablen zu ermitteln.

Die obige Formulierung der Versuchsplanung als Optimalproblem behält nur dann ihren vollen Sinn, wenn sich die Auswertung der experimentellen Resultate in verhältnismässig kurzer Zeit ohne allzu grosse mathematische Erfordernisse durchführen lässt.

Vor dem Eintreten auf eine ausführlichere Diskussion der Versuchsplan-Auswertung im Rahmen der erwähnten Methode soll kurz das schrittweise Vorgehen bei der Anwendung der letzteren rekapituliert werden¹⁾:

1. Wahl der (normierten) unabhängigen Variablen x_1, \dots, x_k und der zu optimierenden Funktion $\eta(x_1, \dots, x_k)$.

2. Wahl des Regressionsmodells (linear in den Regressionskoeffizienten; meist als Polynom 1. oder 2. Grades in den x_i ansetzbar):

$$\eta = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_{12} x_1 x_2 + \dots$$

L : Anzahl der Koeffizienten β , $L = \binom{k+d}{d}$

d : Grad des Polynoms.

3. Wahl des N -punktigen Versuchsplans.

Kennzeichnung durch die Versuchsplanmatrix D ($N \times k$). Übergang zur zugehörigen Matrix der unabhängigen Variablen X ($N \times L$).

4. Durchführung der Versuche.

Resultate: $(Y_1, \dots, Y_N) = (\tilde{Y})$.

¹⁾ Eine ausführlichere Beschreibung ist beispielsweise in der folgenden Arbeit zu finden: B. H. MESSIKOMMER, Unternehmensforschung 4, 3, 114–137 (1960).

5. Berechnung der Regressionskoeffizienten $(b_0, b_1, \dots, b_L) = (\tilde{b})$ und ihrer Standardabweichungen s_{b_0}, \dots, s_{b_L} .

$$(\tilde{b}) = (\tilde{X}X)^{-1} \tilde{X} (Y) = T(Y)$$

$$(\tilde{X}X)^{-1} = C$$

$\tilde{X}X$: Matrix der Normalgleichungen

C : Präzisionsmatrix

T : Regressionsmatrix.

Die Diagonalglieder von $\sigma^2 C$ sind die Streuungen der entsprechenden Regressionskoeffizienten (σ^2 : Versuchsstreuung).

Unter Annahme der Adäquatheit des Regressionsmodells lässt sich die Versuchsstreuung direkt aus dem Versuchsplan ohne Wiederholung von Versuchen abschätzen nach der Formel

$$(N - L) s^2 = (\tilde{Y}) [I - X C \tilde{X}] (Y)$$

(Zur Prüfung der Adäquatheit des Regressionsmodells siehe Fussnote¹).

6. Diskussion der Regressionsgleichung (Hauptachsentransformation im Fall der Wahl eines Polynoms 2. Grades).

Es ist durchaus möglich, bei der Mehrzahl von Box'schen Versuchsplänen ohne ausgedehntere technische Rechenhilfen die Ergebnisse gemäss den Punkten 5. und 6. auszurechnen. Die Versuchspläne 2. Ordnung erfordern allerdings eine recht zeitraubende Auswertearbeit, da die Ordnung der zu invertierenden Matrix $\tilde{X}X$ mit der Zunahme der Zahl der unabhängigen Variablen sehr rasch anwächst (siehe Tab. 1), und weil zur Diskussion der Verhältnisse eine Transformation der erhaltenen quadratischen Form auf Diagonalform unumgänglich ist.

Tabelle 1

Anzahl k der unabhängigen Variablen	Ordnung L der Matrix $\tilde{X}X$ der Normalgleichungen
1	3
2	6
3	10
4	15
5	21
6	28

Es hat sich gezeigt, dass durch den Einsatz elektronischer Rechenmaschinen die Auswertung stark verkürzt wird und ausserdem manche Versuchspläne nur deshalb von weniger geschulten Kräften unbedenklich in Angriff genommen werden, weil die Gewissheit besteht, mit dem Erhalt der Messresultate auch mühelos die zur Diskussion notwendigen ausgewerteten Ergebnisse des Rechenzentrums zur Verfügung zu haben.

Bekanntlich weisen die Versuchspläne viele Symmetrieelemente auf. Dies ist der Grund, dass eine Auswertung von Hand oft durchführbar ist. Deshalb ist es auch möglich, für manche Fälle die Regressionsmatrix T als allgemeinen Ausdruck ein für allemal zu berechnen (siehe Fussnote¹). Es ist aber nicht zu vergessen, dass oft die Umformung der Gleichung zum Hauptproblem wird.

Der tiefere Grund der Aufstellung solcher Versuchspläne ist aber der, eine möglichst ausgeglichene Genauigkeit bei der Berechnung der verschiedenen Regressionskoeffizienten zu erhalten. Obwohl das Rechenprogramm der Maschine keine Berücksichtigung derartiger Symmetrien erfordert, ist es also trotzdem wünschenswert, sich an entsprechende Versuchspläne zu halten.

Es zeigt sich nun in der Praxis, dass dieser Verzicht der Maschine auf eine Ausnützung der Symmetrieverhältnisse in manchen Fällen entscheidend ist.

Es kommt beispielsweise etwa vor, dass die vorgewählten Koordinaten der Versuchspunkte bei der Versuchsdurchführung *a priori* nur ungefähr einstellbar sind, und dass erst nach deren Beendigung die geübten exakten Koordinaten ermittelt werden können. Dies bedingt, dass man die Forderung bezüglich des Informationsgrades des Versuchsplanes praktisch erfüllt hat, die Symmetrie jedoch vollständig verloren ging. Beim Vorhandensein solcher verzerrter Versuchspläne ist an eine Auswertung ohne Maschine kaum zu denken.

Aber auch andere Voraussetzungen führen zur besprochenen Situation. Es ist nicht immer zu vermeiden, dass aus verschiedenen Gründen ein Punkt eines gemachten Versuchsplanes nicht mehr experimentell realisiert werden kann, oder dass fälschlicherweise ein Punkt, der nicht zum Plan gehört, gemessen wurde.

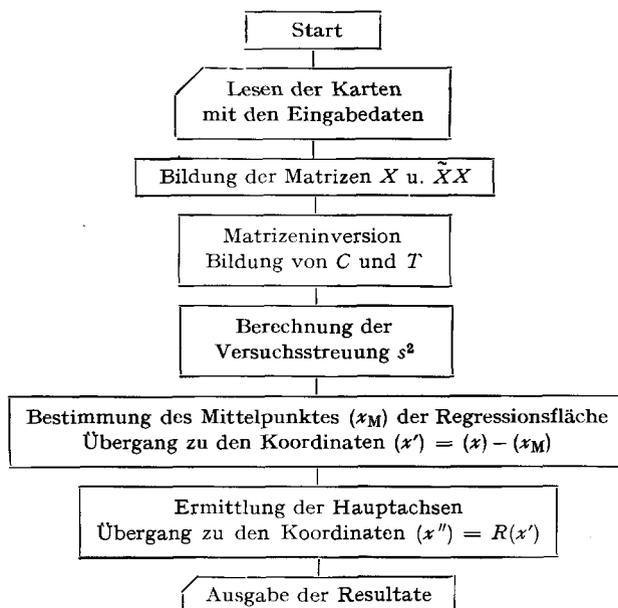


Fig. 1

Im weiteren ist es oft wünschenswert, nach der Diskussion eines Versuchsplans – insbesondere falls das interessierende Gebiet noch im Bereich des letzteren liegt, – in einer zweiten Phase eine Erhärtung der Schlussfolgerungen dadurch zu erreichen, dass weitere Experimente eingebaut werden. Eine wiederholte Auswertung unter Benützung sowohl der alten, wie auch der neuen zusätzlichen Resultate führt immer

auf asymmetrische Anordnungen. Es existiert eine Methode von PLACKETT²⁾ zur Behandlung solcher zusätzlicher Messungen unter Einbezug der früheren Resultate; sie erweist sich aber trotzdem als mühsam und verliert verständlicherweise ihren Sinn bei der Auswertung mit Digitalrechnern.

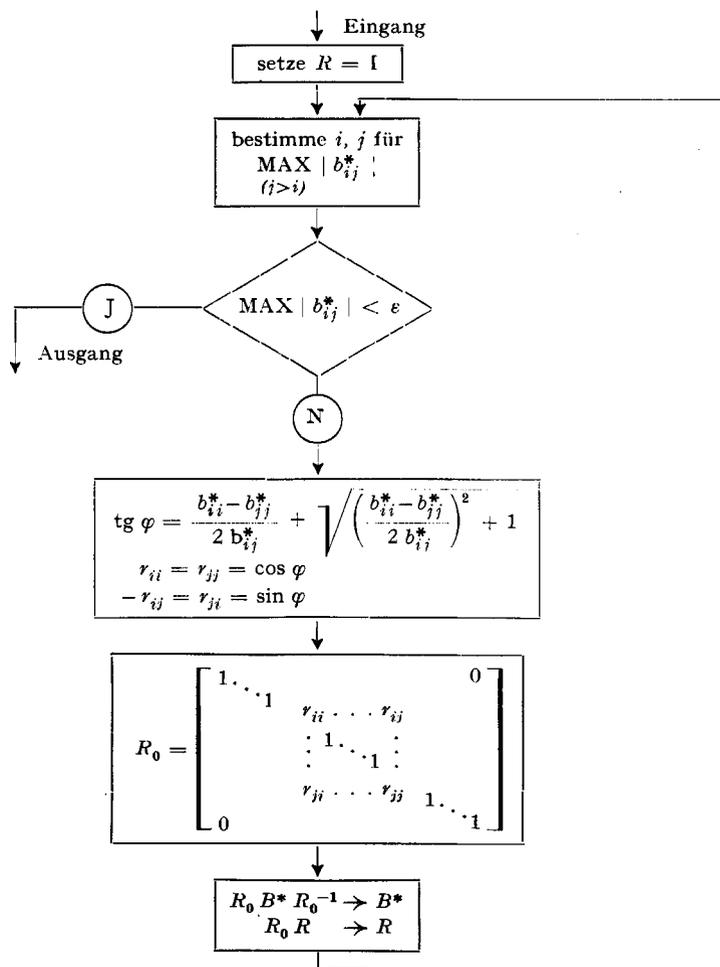


Fig. 2. Unterprogramm zur Bestimmung der Eigenwerte und der Eigenvektoren der symmetrischen

$$\text{Matrix } B^* \text{ der quadratischen Form } \sum_{i,j=1}^k b_{ij}^* x_i' x_j'$$

Die maschinelle Durchführung der Auswertung mittels eines programmgesteuerten digitalen Rechenautomaten, im vorliegenden Fall der IBM 650, bedingt das Vorhandensein eines Rechenprogrammes, d. h. einer detaillierten Anweisung an die Maschine über die Art und Reihenfolge der auszuführenden Einzeloperationen. Die Herstellung eines Programmes ist eine einmalige Arbeit; es kann für wiederholte

²⁾ R. L. PLACKETT, *Biometrika* **37**, 149 (1950).

Auswertungen nach den gleichen Formeln, jedoch mit anderen Zahlenwerten, stets wieder verwendet werden. Dessen Ausarbeitung erfordert folgende Schritte:

Vorerst ist es nötig, die Aufgabe mathematisch zu formulieren und die Reihenfolge der Teilprobleme festzuhalten. Im vorliegenden Fall ist dies durch die Formeln des Punkts 5. und den in Fig. 1 skizzierten Ablauf geschehen.

Da die digitalen Rechengерäte neben einigen speziellen Operationen, wie beispielsweise Tabellenlesen, in der Regel nur die arithmetischen Grundoperationen sowie logische Entscheidungen direkt ausführen, sind in einem weiteren Schritt der Programmausarbeitung alle höheren mathematischen Prozesse (z. B. Differenzieren, Auflösen von Gleichungen usw.) durch die Wahl passender numerischer Methoden auf diese Elementarvorgänge zurückzuführen. Für häufig wiederkehrende Standardaufgaben kann diese Phase gegebenenfalls abgekürzt werden, da nicht selten ein für allemal hergestellte Programmstücke, sog. Unterprogramme, zur Verfügung stehen und nur an der entsprechenden Stelle des Hauptprogrammes eingesetzt zu werden brauchen.

Bei der Programmierung des Box-WILSON'schen Formalismus konnte für die Matrizeninversion auf ein solches Unterprogramm gegriffen werden, während andererseits für die Hauptachsentransformation eine numerische Methode zur Bestimmung der Eigenwerte der Koeffizientenmatrix erst gesucht werden musste. Unter Berücksichtigung der Grösse der zu berechnenden Matrizen erwies sich die Iterationsmethode von JACOBI, welche die Matrix durch sukzessive Anwendung zweidimensionaler orthogonaler Transformationen in die Diagonalform überführt, als die zweckmässigste. Der Ablauf dieses Rechnungsganges ist im Blockschema (Fig. 2) dargestellt.

Auf die Festlegung aller Einzelheiten des Berechnungsganges folgt die Kodifizierung, d. h. die Verschlüsselung der Rechenoperationen, in meist numerische Befehle. Hierfür stehen Verfahren zur Verfügung, welche es gestatten, die für die Maschine bestimmten Befehle in einer abgekürzten, mnemotechnisch günstigen Form niederzuschreiben. In einem vor der eigentlichen Berechnung erfolgenden Durchlauf stellt die Maschine sodann das definitive Rechenprogramm mittels eines Umwandlungskodes selbst her.

Der letzte Schritt der Programmherstellung gilt dessen Ausprüfung. Anhand eines manuell durchgerechneten Probebeispiels werden ausgewählte Zwischenresultate der Maschinenrechnung geprüft und darauf basierend die Instruktionen nötigenfalls korrigiert.

Zur Durchführung der Rechnung genügt es, die Versuchsdaten D und (Y) aufzuschreiben und diese zeilenweise in je eine Lochkarte abzulochen.

Die so gewonnenen Karten werden zusammen mit dem Programm der Maschine zugeführt, worauf die Auswertung vollkommen automatisch abläuft und die Resultate in der in Tab. 2 dargestellten Form erhalten werden.

Will man den Versuchsplan auf Grund der durch die Rechnung gelieferten Resultate ergänzen, so brauchen zur Wiederholung der Auswertung lediglich die zu den zusätzlichen Messungen gehörigen Lochkarten angefügt werden.

Tabelle 2. *Statistische Auswertung nach Box-WILSON*

<i>Eingabedaten</i>			
x_1	x_2	x_3	Y
1,00	1,00	1,00 –	64,00
1,00	1,00 –	1,00 –	58,00
1,00 –	1,00	1,00 –	58,00
1,00 –	1,00 –	1,00 –	56,00
1,00	1,00	1,00	54,00
1,00	1,00 –	1,00	49,00
1,00 –	1,00	1,00	46,00
1,00 –	1,00 –	1,00	48,00
1,00	2,33	1,00 –	51,50
2,33	1,00	1,00 –	57,00
1,00	1,00	2,33 –	71,00
<i>Resultate</i>			
<i>Koeffizienten der Fläche zweiter Ordnung</i>			
60,72801	2,11660	1,36644	4,86654 –
	2,64322 –	1,36411	0,13578
		3,88060 –	0,61412 –
			0,09325 –
<i>Totale und mittlere quadratische Abweichung</i>			
2,28276	2,28276		
<i>Mittelpunkt</i>			
x_1	x_2	x_3	Y_{\max}
0,26837	3,07302	36,01920 –	150,75450
<i>Eigenwerte der quadratischen Form</i>			
2,34274 –	4,20587 –	0,06844 –	
<i>Länge der Halbachsen für $Y_{\max} - 1$</i>			
0,65334	0,48761	3,82248	
<i>Koeffizienten der Transformationsmatrix</i>			
0,91564	0,40107	0,02711	
0,40195 –	0,91260	0,07478	
0,00525	0,07937 –	0,99683	

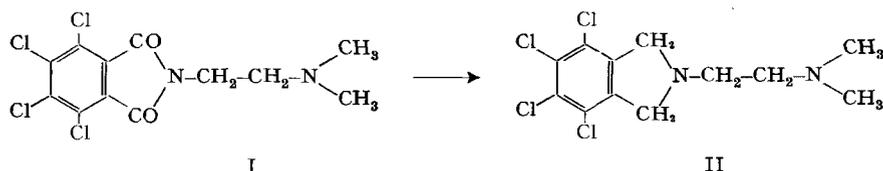
Als willkürliches, aus der Praxis stammendes Beispiel zu den obigen Darlegungen soll im folgenden die Berechnung eines dreidimensionalen «central composite» Versuchsplans skizziert werden:

Bei der Herstellung des blutdrucksenkenden Mittels «Ecolid» wird eine Reaktionsstufe auf elektrochemischem Wege durchgeführt³⁾⁴⁾. Es handelt sich dabei um

³⁾ J. W. DREW & G. J. MOLL, The Electrochem. Soc., Chicago Meeting, May 2, (1960).

⁴⁾ M. J. ALLEN & J. OCAMPO, J. electrochem. Soc. 103, 452, 682 (1956).

die Reduktion von *N*-(2-Dimethylaminoäthyl)-4,5,6,7-tetrachlor-phthalimid (I) zum entsprechenden Tetrachlor-2-(2-dimethylaminoäthyl)-isoindolin (II):



Die Umsetzung erfolgt an einer Bleikathode in einem Elektrolyten, der aus einer Mischung von Essigsäure, Schwefelsäure und Wasser besteht. Ausser dem oben erwähnten, erwünschten Endprodukt II werden noch folgende Verbindungen als Nebenprodukte isoliert: Trichlor-2-(2-dimethylamino)-isoindolin (III); Tetrachlor-isoindolinon (IV) und Trichlorisoindolinon (V).

Währenddem die Lactame IV und V relativ leicht aus der Reaktionsmischung entfernt werden können, ist die Anwesenheit von III störend, da es mehrmalige Umkristallisation notwendig macht. Um eine wirtschaftliche Produktion zu ermöglichen, stellte sich deshalb das dringende Problem der Modifikation des elektrolytischen Prozesses im Sinne einer Minimierung der Nebenprodukte oder einer Maximierung der Ausbeute unter Beachtung von vorgegebenen Nebenbedingungen verschiedenen Ursprungs.

Es wurde die Arbeitshypothese aufgestellt, dass die Beeinflussung des Kathodenpotentials durch Änderung der Zusammensetzung des Elektrolyten eine von der Praxis aus gesehen interessante Lösung des Problems ermöglichen könnte.

Da die Verhältnisse vom theoretischen Standpunkt aus viel zu kompliziert sind, wurde auf empirischem Wege vorgegangen. Unter Anwendung statistischer Versuchsplanung konnte mit einem Minimum an experimentellem Aufwand eine vorerst kaum erwartete Lösung des Problems im Laboratoriumsmaßstab gefunden werden. Da der Bereich guter Ausbeuten sich als sehr beschränkt erwies, ist es möglich, dass ohne die erwähnten Hilfsmittel das gewünschte Resultat nicht erreicht worden wäre.

Zu Beginn der Versuchsplanung wurden zwecks Charakterisierung der Elektrolytzusammensetzung unter Beibehaltung einer konstanten Menge von I die folgenden drei unabhängigen Variablen definiert:

- x_1^* : Volumen der Essigsäure
- x_2^* : Volumen Essigsäure/Volumen Schwefelsäure
- x_3^* : Volumen Wasser/Volumen Schwefelsäure.

Die Ausbeute η an Verbindung II wird also durch eine Funktion $\eta = \eta(x_1^*, x_2^*, x_3^*)$ dargestellt.

Bei der Planung wurde so vorgegangen, dass zuerst der eine «half replicate» eines 2^3 -«Faktordesigns» und hernach der komplementäre dazu durchgeführt wurde. Obwohl die Resultate auf eine relativ gute Linearität schliessen liessen, wurden zu ihrer Konsolidierung von der günstigsten Würfecke ausgehend noch drei weitere Versuche hinzugefügt. Die sich daraus ergebende Anordnung erlaubte die Berechnung der quadratischen Näherung und stellt einen in dieser Arbeit behandelten «non central composite design» dar (Fig. 3).

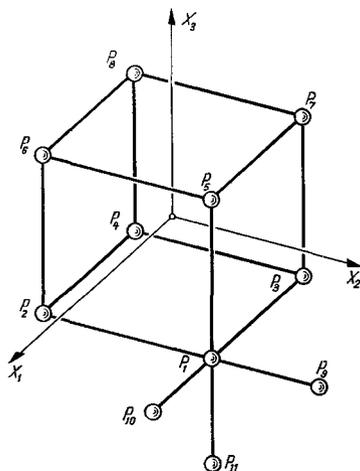


Fig. 3

Nach der üblichen Transformation der ursprünglichen Koordinaten (x^*) auf die standardisierten (x), erhält man für die Versuchsplanmatrix D und die zugehörigen experimentell ermittelten Ausbeuten Y_i (in %) an Verbindung (II):

	Exp. Nr.	
$D =$	1	$\left[\begin{array}{c} 64 \\ 58 \\ 58 \\ 56 \\ 54 \\ 49 \\ 46 \\ 48 \\ 51,5 \\ 57 \\ 71 \end{array} \right]$
$\left[\begin{array}{ccc} +1 & +1 & -1 \\ +1 & -1 & -1 \\ -1 & +1 & -1 \\ -1 & -1 & -1 \\ +1 & +1 & +1 \\ +1 & -1 & +1 \\ -1 & +1 & +1 \\ -1 & -1 & +1 \\ 1 & 7/3 & -1 \\ 7/3 & 1 & -1 \\ 1 & 1 & -7/3 \end{array} \right]$	2 3 4 5 6 7 8 9 10 11	$(Y) =$

Diese Information wird in die Maschine eingegeben und man erhält nach einer Rechenzeit von weniger als fünf Minuten das Resultatblatt, wie es in Tab. 2 dargestellt ist.

Die Zuordnung der Koeffizienten der quadratischen Näherung wird durch die explizite Schreibweise der Formel für die Ausbeutefunktion

$$\hat{Y} = 60,72801 + 2,11660 x_1 + 1,36644 x_2 - 4,86654 x_3 \\ + 1,36411 x_1 x_2 + 0,13578 x_1 x_3 - 0,61412 x_2 x_3 \\ - 2,64322 x_1^2 - 3,88060 x_2^2 - 0,09325 x_3^2$$

anschaulich aufgezeigt.

Die Standardabweichung der Ausbeutebestimmungen beträgt

$$s = 2,28.$$

Der Maximalwert der Ausbeutefunktion

$$Y_M = 150,75450$$

liegt weit ab vom untersuchten Gebiet und hat die Koordinaten

$$(x_M) = \begin{bmatrix} 0,26837 \\ 3,07302 \\ -36,01920 \end{bmatrix}$$

Durch diesen Punkt als Ursprung legt man zunächst ein neues, paralleles Koordinatensystem (x'), das durch die Transformationsformel

gekennzeichnet ist.

$$(x') = (x) - (x_M)$$

Hernach erfolgt die Rotation in das System (x'') der Hauptachsen gemäss der Formel

$$(x'') = R (x') ,$$

mit

$$R = \begin{bmatrix} 0,91564 & 0,40107 & 0,02711 \\ -0,40195 & 0,91260 & 0,07478 \\ 0,00525 & -0,07937 & 0,99683 \end{bmatrix}$$

Die Ausbeutegleichung hat nun die letztlich gewünschte Form

$$\hat{Y} - 150,75450 = -2,34274 x_1''^2 - 4,20587 x_2''^2 - 0,06844 x_3''^2$$

und wird mit \hat{Y} als Parameter durch Niveaulflächen (d. h. Flächen konstanter Ausbeute) beschrieben, die eine zwiebelartig angeordnete Schar von Ellipsoiden darstellen.

Figur 4 veranschaulicht drei dieser Flächen mit den zugehörigen Ausbeutewerten von 50%, 60% und 70%. Die gemeinsame x_3'' -Achse durchstösst den Bereich des

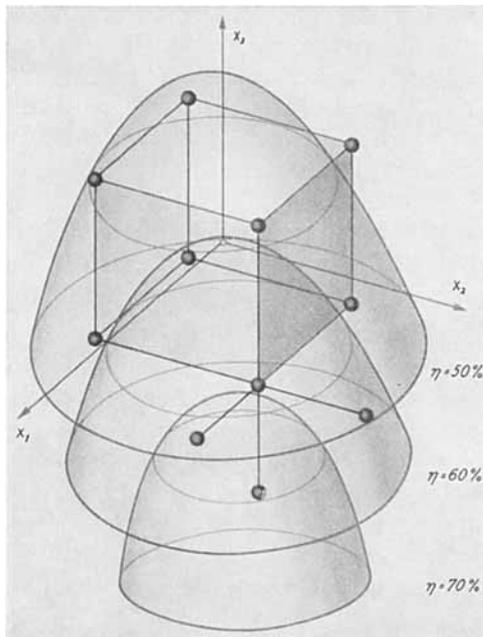


Fig. 4

Versuchsplans in unmittelbarer Nähe des Ursprungs. Als Gerade des steilsten Anstieges ist deshalb die x_3'' -Achse selber zu wählen. Die relative Ausbeutezunahme bei einer Verschiebung gegen die Ellipsoidmitte zu wird durch den Gradienten

$$\nabla \hat{Y} = -0,137 x_3'' e_3''$$

beschrieben. Da im Bereich des Planes $x_3'' \approx 36$ ist, wird dort somit

$$\nabla \hat{Y} = -4,9 e_3''.$$

Es ist also zu erwarten, dass ein Vorrücken im Faktorraum um eine Längeneinheit auf dieser Ellipsoidenachse eine Ausbeuteverbesserung von etwa 5% zur Folge hat.

Die notwendige experimentelle Verifikation dieser Verhältnisse stellt den Beginn der nächsten Experimentationsphase dar.

Da in dieser Arbeit nicht beabsichtigt wurde, das Schwergewicht auf eine umfassende Verfolgung des Ablaufs der experimentellen Untersuchungen zu legen, wird hiemit das Beispiel abgeschlossen.

Unsere Erfahrungen mit der maschinellen Auswertung von Versuchsplänen lassen sich wie folgt zusammenfassen: Wirtschaftlich gesehen ist die Verarbeitung mit dem Digitalrechner viel günstiger als diejenige von Hand, da die Maschinenzeiten wirklich kurz sind. Die Ermittlung der Regressionskoeffizienten einer quadratischen Näherung bei fünf unabhängigen Variablen erfordert beispielsweise etwa fünfzehn Minuten, die sich daran anschliessende Hauptachsentransformation zwei Minuten. Ohne Maschine wird im gleichen Falle eine Arbeitskraft mit mathematisch genügender Vorbildung für eine Woche oder mehr belegt. Es wird also etwa ein Chemiker für diese Zeit seinem ursprünglichen vielfältigen Aufgabenkreis entfremdet. Eine solche Situation führt dann meist dazu, dass auf die an und für sich wertvolle, Geld sparende und mathematisch konsequente Versuchsführung vorzugsweise verzichtet wird. Als weiteres Moment fällt das Vertrauen in die von Hand ermittelten Resultate ins Gewicht. Es ist eine Erfahrungstatsache, dass die Richtigkeit auch bei zweimaligem Durchrechnen (jedoch nicht nach zwei verschiedenen Methoden) weniger gesichert ist als bei maschineller Auswertung.

Aus der gegebenen Beschreibung geht also hervor, dass der Einsatz elektronischer Digitalrechner bei der Anwendung der BOX-WILSON'schen Methode nicht nur wirtschaftlich ist, sondern auch direkt eine gewichtige Rolle bei deren Verbreitung spielen kann.

SUMMARY

Statistical design and planning of experiments by the BOX-WILSON method is briefly reviewed. The automation of the associated calculations by means of an electronic computer is then described. The main elements in setting up the programming sequence are itemized and developed in some detail. A numerical example is given to illustrate evaluation by computer and the advantages obtainable, i. e., speed, reliability, and flexibility in the choice of experimental design. The greater ease of operation made possible by automation is expected to enhance the attractiveness and the scope of the BOX-WILSON method quite considerably.

CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel,
Dr. J. HALLER, beratender Mathematiker, Zürich