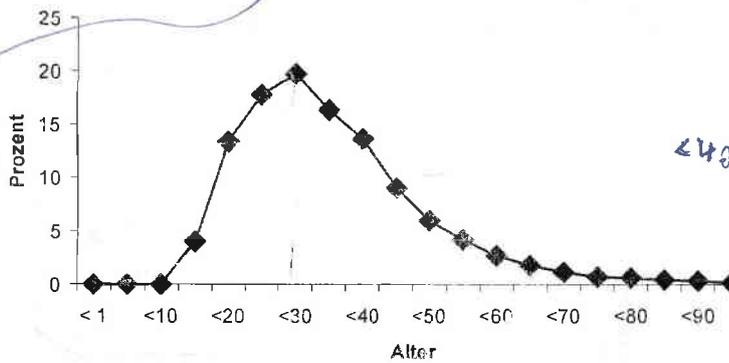


**Aufgabe 1:**

Im Folgenden finden Sie drei Abbildungen zum Zusammenhang zwischen Alter und Suizid (ICD-10: X60-X84) in Deutschland im Jahre 2003 (Daten vom Statistischen Bundesamt, männliche und weibliche Suizide zusammengefasst).

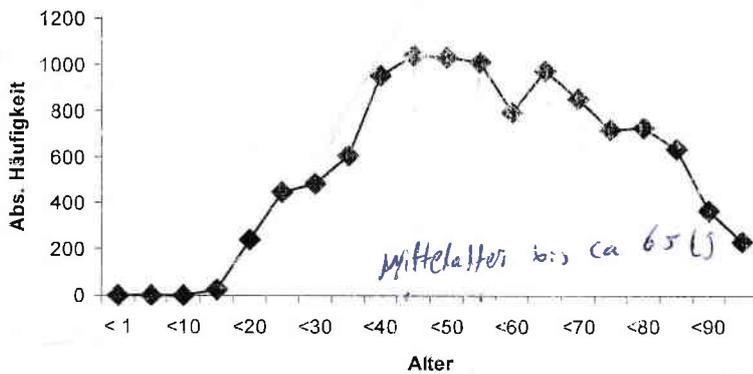
**In welchem Alter besteht für einen Menschen das höchste Risiko, an einem Selbstmord zu versterben?**

**Abb. 1: Suizide in % aller Todesfälle in der jeweiligen Altersklasse**



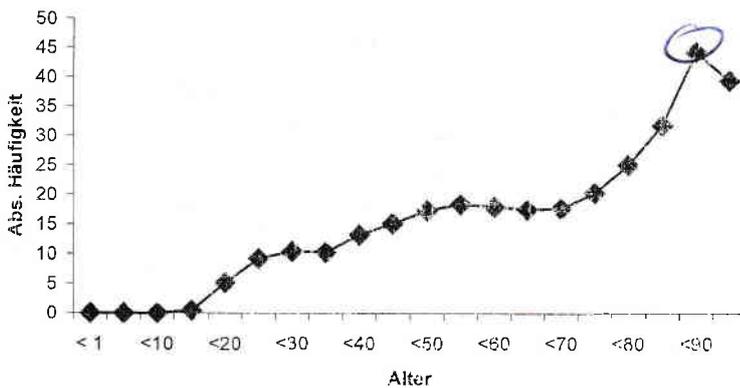
100% Todesfälle in einem bestimmten Zeitintervall.  
 20% von die versterbene (30-35) 130 Jährige = Selbstmord.  
Die Wahrscheinlichkeit

**Abb. 2: Absolute Anzahl der Suizide in der jeweiligen Altersklasse**



Wie alt sind die Leute, die selbst mord beginnen?  
 Mittelalter bis ca 65 J.  
 durchschnittlich 5 Jahre Alterskohorte

**Abb. 3: Absolute Anzahl der Suizide pro 100.000 Einwohner in der jeweiligen Altersklasse**



~ 90 Jahre  
 Die gesuchte Antwort

**Aufgabe 2:**

*Randomisierte Studie*  
*wird nicht verwendet, bei negative Hypothese. festlegen*  
*bestimmten*

Eine Krankenschwester, die von der unfallchirurgischen Abteilung A1 auf die unfallchirurgische Abteilung A2 wechselt, stellt nach wenigen Monaten auf der neuen Station fest, dass auf der A2 im Vergleich zur A1 deutlich mehr Patienten eine postoperative Thrombose entwickeln. Ihr ist weiterhin aufgefallen, dass ein deutlich größerer Anteil der Patienten auf A2 nach der Operation mit einem erst kürzlich auf dem Markt befindlichen Sedativum vom Benzodiazepin-Typ behandelt würde.

- a) Welche Vermutung leitet sich aus dieser klinischen Beobachtung ab?
- b) Anhand welches Studien-Designs würden Sie dieser klinischen Hypothese nachgehen?

*Fall-Kontroll-Studie*  
**Aufgabe 3:**

*zu I Benzodiazepin verursacht Thrombose*  
*Kohort / Fall-Kontroll-Studie*  
*Retrospektiv*  
*die beiden Gruppen unterschiedlichen*  
*Outcome = Auftret der Thrombose*  
*fall-kontroll-studie*

Aus der Süddeutschen Zeitung vom 23.3.2005:

**Die Joghurt-Kur**

**Bakterien helfen gegen Mundgeruch**

*lang und teuer*

*sich in Exposition = Kohorte*  
*prospektive z.B. Inzidenz*  
*Verabreichung von Meckkanet*  
*« in unserer fall »*

Starker Mundgeruch lässt sich verringern, indem man täglich ungesüßten Joghurt isst. Das Milchprodukt normalisiert den Säuregehalt des Speichels und hemmt das Wachstum jener Mundbakterien, die die Ursache für die Gerüche sind. Durch die Joghurt-Behandlung gehen auch Zahnfleischentzündungen zurück. Das berichten Wissenschaftler der Tsurumi-Universität in Yokohama auf der Tagung der *International Association for Dental Research* in Baltimore. 24 Testpersonen, die unter starkem Mundgeruch litten, aßen sechs Wochen lang täglich zweimal 90 Gramm Joghurt. Vor und nach dieser Kur bestimmten die Forscher den Gehalt an schwefelhaltigen Gasen in der ausgeatmeten Luft mit einem Gaschromatographen und analysierten die Bakterienflora der Mundhöhle. Bei 80 Prozent der Testpersonen verringerten sich die Konzentrationen der Gase, unter anderem auch das nach faulen Eiern riechende Schwefelwasserstoff. Zudem sank die Zahl der unerwünschten Bakterien, und der zuvor leicht alkalische pH-Wert war gesunken. Die Zahl der meisten normalen Mundbakterien blieb dagegen unverändert. (wsa)

- a) Beschreiben Sie das Design der Studie.
- b) Wie schätzen Sie die Aussagekraft dieser Studie ein?

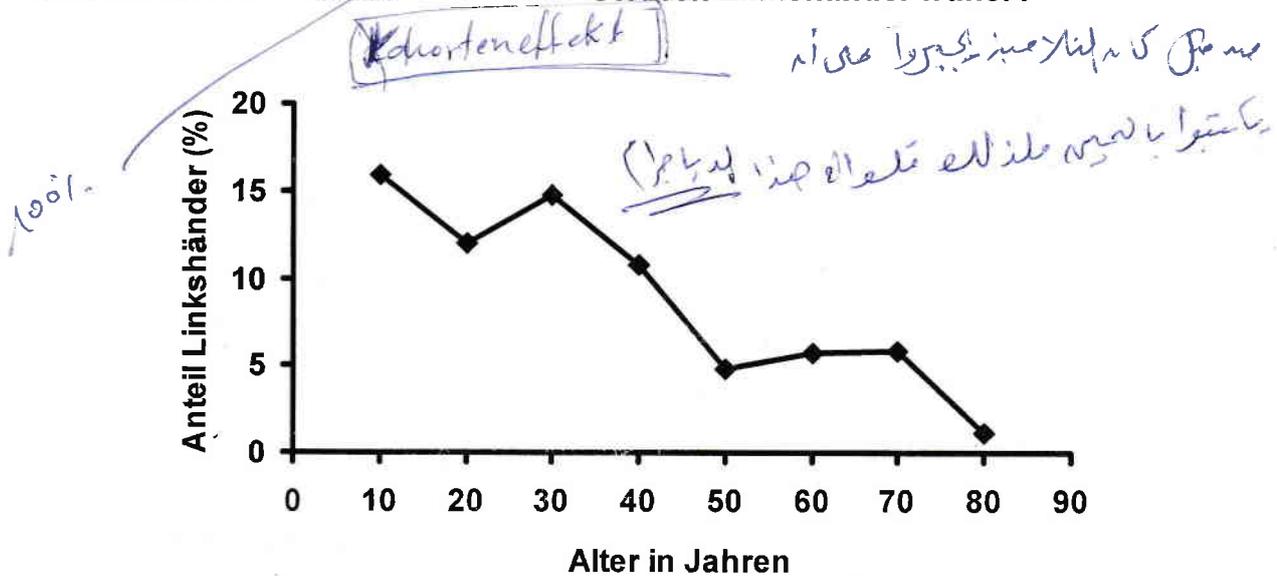
**F.K.**

*Es gibt hier keine Kontrollgruppe → deshalb kein Kohort und kein fall-kontroll-studie*  
*Auf jeden fall Längsschnittstudie*  
*mehr mals gemessen wird*  
*keine Querschnitt-studie → hier wird nur eine mal gemessen*  
*Kontroll-Gruppe*  
*! Glorif*  
*Kohorte: teuer, lang, keine kontroll-gruppe*  
*prospektiv = inzidenz*

**Aufgabe 4:**

Die folgende Grafik zeigt den Anteil von Linkshändern in verschiedenen Altersgruppen aus einer Querschnittsstudie von 5147 Probanden (Porac et al. Life-span age trends in laterality. Journal of Gerontology 35:715–721, 1980).

Was lesen Sie aus dieser Grafik ab? Sterben Linkshänder früher?



**Aufgabe 5:**

Im Präsidentschaftswahlkampf der USA von 2007 ist von Rudolph Giuliani, dem ehemaligen Bürgermeister von New York, folgendes Zitat überliefert: „Ich hatte Prostatakrebs, vor 5,6 Jahren. Meine Wahrscheinlichkeit, diesen in den USA zu überleben, und ich habe Gott sei Dank überlebt, beträgt 82%. In Großbritannien mit seinem von öffentlicher Hand finanzierten Gesundheitssystem wäre diese Wahrscheinlichkeit nur 44% gewesen.“

Andererseits ist die Sterberate an Prostatakrebs in den USA und Großbritannien nahezu identisch, diese liegt (nach Alterstandardisierung) bei 24/100.000 und Jahr.

→ Gesamtbevölkerung; d.h. auch Gesunde.

\* Woher könnte dieser offensichtliche Widerspruch zwischen sehr unterschiedlichen Überlebenschancen und Sterberaten kommen?

100% sind die Erkrankten

PSA-Test = prostatakrebs. → in USA wird dadurch viel mehr als in England erkrankten erkannt.

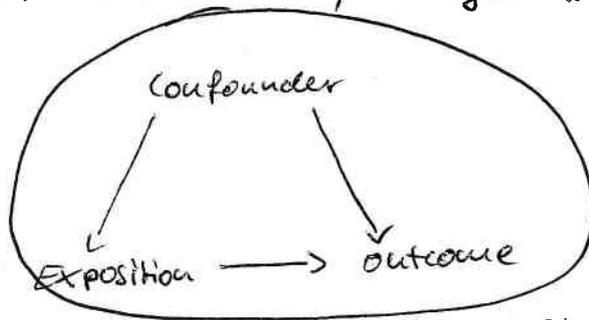
# Senhor I

- In Prozent an Todesfällen (wenige Todesfälle)
- Absolut (Alterspyramide)
- genaueste Angabe pro/100.000 !

① Diagramm 3

② a) Zusammenhang zwischen Benzol / Thrombose

b) RCT → unethisch ; deswegen "Fall-kontroll-Studie"



⇒ Die Möglichkeit, dass ein Faktor, der zu d. Exp. führte, die Erkrankung eher verursacht als die Exposition selbst.

③ Design: Vorher - nachher - Studie (prä - post - Studie)

↳ Annahme, dass jede Verbesserung nach d. Therapie die Folge d. Therapie ist. ...

Ausgewerkschaft:

nicht stark ...

S. 196

**Aufgabe 1:** Interpretation: - Inzidenz und Prävalenz für HF nehmen mit fort fortschreitendem Alter zu

Die folgende Tabelle zeigt die Häufigkeit des Auftretens der Herzinsuffizienz (Heart Failure; HF) in Schottland zwischen April 1999 und März 2000 (modifiziert nach Murphy et al. Heart 2004). Welches Inzidenzmaß kann aus den Angaben berechnet werden? Berechnen Sie die Prävalenz und Inzidenz pro 1000 Personen der HF für Männer und Frauen in den Altersgruppen 45-64, 65-74 und 75-84! Interpretieren Sie die Ergebnisse!

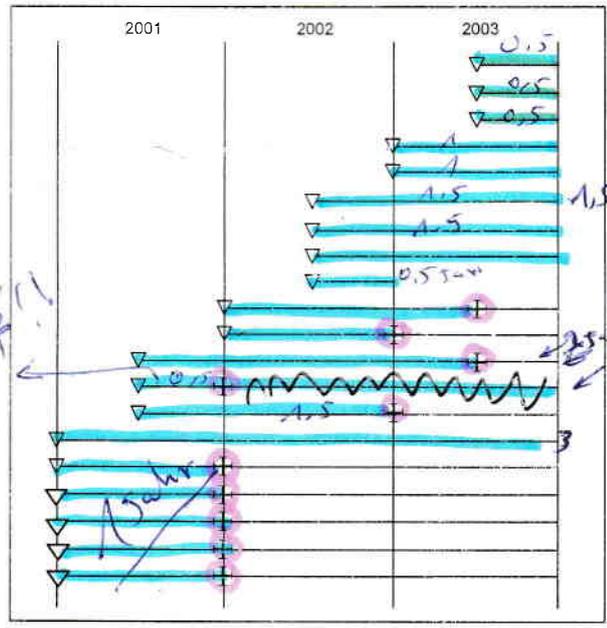
	Altersgruppe	Population März 2000	Patienten mit HF März 2000	Prävalenz/1000	Neuerkrankte Patienten mit HF zwischen April 1999 und März 2000	Inzidenz/1000
Männer	45-64	37990	163	4,3	52	1,4
	65-74	11446	294	25,7	69	6,1
	75-84	5802	371	63,9	117	20,0
Frauen	45-64	37356	120	3,2	48	1,3
	65-74	13428	278	20,7	82	6,2
	75-84	9408	500	53,1	127	14,1

**Präv:** Häufigkeit, mit der eine Erkrankung in der Bevölkerung auftritt (Querschnittstudie)  
**Inzid:** Neuerkrankung in bestimmte Zeit (Längsschnitt Studie)

ist geringes bei besserer Erkennung  
 Kummulative Inzidenz über bestimmte Zeitraum  
 \* nimmt ab mit der Alter  
 163 · 1000 / 37990  
 52 / (37990 - (163 - 52)) · 1000

**Aufgabe 2:**

Die folgende Abbildung zeigt die in einer Studie beobachtete Häufigkeit des Neuauftretens einer chronischen Krankheit bei 20 Personen zwischen 2001-2003. Bestimmen Sie die Inzidenzrate im Beobachtungszeitraum Beginn 2001 bis Ende 2003. Bestimmen Sie zusätzlich die kumulative Inzidenz und vergleichen Sie die Inzidenzangaben miteinander.



Inzidenzrate  
 Beobachtungsbeginn  
 Beobachtungsdauer  
 Erkrankungsbeginn  
 10 = Zahl der Neuerkrankung während der Studie  
 10 → von 20 Personen "Gesund"  
 0,5

Die kumulative Inzidenz dieser Erkrankung beträgt 0,5 = 50% in 3 Jahre  
 Der Anzahl der Fälle = Neuerkrankung = Inzidenzrate =  $\frac{10 \text{ Neuerkrankte}}{20 \text{ Jahre}} = 0,5$   
 Person × Personjahre unter Risiko = Inzidenzdichte  
 damit wir die Erkrankungsfall × 1000  
 pro 1000 Personen Jahre rechnen Personjahre

**Aufgabe 3:**

Im Jahre 1983 wurde eine Gruppe von 50.000 Personen daraufhin beobachtet, ob bei ihnen ein Karzinom auftrat. Zu Beginn des Untersuchungszeitraums hatten 327 Personen ein Karzinom, bei 872 Personen trat im Laufe des Jahres 1983 ein Karzinom auf. Ende 1983 lebten 232 Personen mit einem Karzinom.

Die (kumulative) Inzidenz des Karzinoms in dieser Gruppe kann für das Jahr 1983 am ehesten geschätzt werden durch:

- A (872-232) / 50000
- B 530 / 50000
- C 327 / 50000 *präval*
- D 872 / (50000-327)
- E 327 / 530

*neuerkrankung* =  $\frac{872}{50000 - 327}$

*Inzidenz (neue Erkrankung)*  
 (Gesamt)

*im Nenner nur gesunde Personen*

**Aufgabe 4:**

Welche der folgenden Prozesse nehmen Einfluss auf die Prävalenz einer Erkrankung in einer bestimmten Region?

- (1) Aufklärung von Fehldiagnosen
- op.p* (2) Migration *kann präval. ↑ = aus ↓*
- (3) Heilung unter Therapie ↓
- (4) Spontanremission ↓ *spontane Heilung*
- (5) Neuerkrankungen ↑

- (A) nur 1, 2 und 5 sind richtig
- (B) nur 1, 2, 3 und 4 sind richtig
- (C) nur 1, 3, 4 und 5 sind richtig
- (D) nur 2, 3, 4 und 5 sind richtig
- (E) 1 - 5 = alle sind richtig

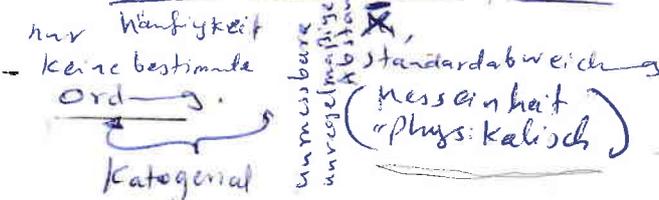
**Aufgabe 5:**

Ordnen Sie den folgenden Merkmalen die korrekte Skala zu.

- Kreatinkinase (U/L) *met*
- Lebensqualität (schlecht/mittel/gut) *ordina*
- Geschlecht *Nominal dichotom "Nominale"*
- Blutgruppe *Nominal*
- Leukozytenanzahl *metrisch*
- NYHA Klassifikation *ordina*

- Überlebenszeit = metrisch
- Kinderzahl =  $\approx$

Skala: nominal, ordinal, metrisch, dichotom



**Aufgabe 6:**

Welche der folgenden Aussagen ist korrekt?

ohne Risikofaktoren

Mortalität =  $\frac{\text{gestorbene pop.}}{\text{gesamt pop.}}$   
Letalität =  $\frac{\text{verstorbenen}}{\text{Erkrankter}}$

falsch (das wäre Letalität)

1. Im Nenner von Mortalitätsangaben steht die Anzahl Erkrankter.
2. Der Vorteil der absoluten Anzahl Neuerkrankter im Vergleich zur kumulativen Inzidenz ist es, dass das Erkrankungsrisiko unmittelbar ersichtlich ist. ~~falsch~~
- ~~3.~~ Die kumulative Inzidenz hat den Vorteil gegenüber der Inzidenzrate, dass sie bei einer instabilen Population wesentlich präziser ist. ~~falsch~~
4. Eine Person, die im Rahmen einer Nachbeobachtung zur Bestimmung der Inzidenzrate des malignen Hautmelanoms an einem Motorradunfall verstirbt, hat bis zu dem Todesdatum Personenzzeit unter Risiko beigetragen.

Die Inzidenzrate berücksichtigt instabile Population

dichte ist genauer als absolut

zu 3) Inzidenzdichte ist präziser, da durch die Personenzahre unter Risiko instabile Population beobachtet werden.

Seminar 2

Kummulative Inzidenz =  $\frac{\text{Neuerkrankungen}}{\text{Personen unter Risiko}}$   
 in einem bestimmten Zeitraum.

Anzahl der Neuerkrankten pro Jahr, bezogen auf die zu Beginn dieses Zeitraumes Bevölkerung. (gesund)

45-64 Jahre

$$\text{Prävalenz} = \frac{163}{37990} \times 1000 = 4,29$$

$$\text{Inzidenz} = \frac{52}{37990 - 163 = 37827 - 52} \times 1000 = 1,37$$

Gesund im Nenner

$$\text{Prävalenz} = \frac{\text{Erkrankung}}{\text{Bevölkerung}} \cdot 1000$$

$$\text{Inzidenz} = \frac{\text{neue Erkrankung}}{\text{Bevölkerung} - \text{Differenz zwischen neu und alt Erkrankung}}$$

Aufgabe II

$$\text{I Inzidenzrate} = \text{Inzidenzdichte} = \frac{\text{Anzahl d. Fälle (Neuerkrankung)}}{\text{Personenjahr unter Risiko}} = \frac{10 \text{ Neuerkrankter}}{23 \text{ Jahre}} = 0,43$$

d.h. 430 Erkrankung pro 1000 Personenjahr

II Die Kummulative Inzidenz dieser Erkrankung beträgt 0,5 = 50%  
 10 von 20  $\approx$  0,5 in 3 Jahren

\* Die Inzidenzrate ist bei <sup>stetig</sup> unstabiler Population gegenüber der kumulativen Inzidenz viel präziser

# Seminar 2

1.

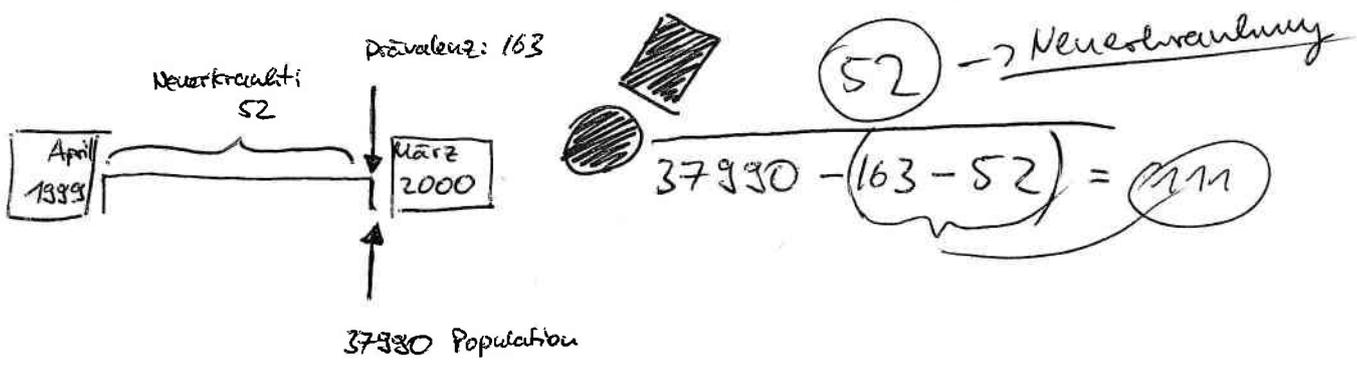
Kumulative Inzidenz =  $\frac{\text{Neuerkrankungen}}{\text{Personen unter Risiko}}$

Gesund am Anfang!

↳ Anzahl der Neuerkrankungen pro Jahr, bezogen auf die zu Beginn dieses Zeitraumes Bevölkerung. (gesund)

Prävalenz =  $\frac{163}{37990} \times 1000 = \underline{4,29}$

Inzidenz =  $\frac{52}{37990 - 163 = 37827} \times 1000 = \underline{1,37}$



2.

INZIDENZDICHTE/RATE:

$\frac{\text{Ereignis}}{\text{Personenjahre unter Risiko}} = \frac{10}{23} \times 1000 = 434/1000.$

3.

"D"

① Nominale Variable = Augen-, Haarfarbe, Beruf, was man nicht

**Aufgabe 1: Ordnen kann**

Bei Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom wurde eine randomisierte, kontrollierte klinische Studie zum Einsatz des Medikamentes ALIMATA vs. Leucovorin in der First-Line-Therapie durchgeführt. Primäres Studienziel war ein Vergleich der Ansprechraten der Patienten. („Ansprechen“ = Verkleinerung des Tumors, d.h. komplette oder partielle Remission).

Sekundäre Studienziele waren ein Vergleich des Gesamtüberlebens, des progressionsfreien Intervalls und das Auftreten von Toxizitäten in beiden Gruppen. Bestimmen Sie die Merkmalstypen und ihre Skalen an denen die Wirkung der Medikamente verglichen wird (Outcome-Variablen).

1. Therapie nach der Diagnose vor meta. Carcinom.  
 nach dichte brenne befragung, nach Symptomen  
 انظر لورين

② Kategoriale Variable

**Aufgabe 2:** Bei der Bestimmung von Blutzuckerwerten von 10 gesunden Personen hat man folgende Daten erhalten.

Pat.-Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Wert [mg/dl]	82	97	420	110	126	116	90	80	123	97

80, 82, 90, 97, 97, 110, 116, 123, 126, 420

97 + 110 = 207  
 = 103,5

Median = 2

a) Um den mittleren Blutzuckerwert der 10 gesunden Personen zu charakterisieren, berechnen Sie den arithmetischen Mittelwert und den Median.

$\bar{x} = \frac{\sum x}{n} = \frac{1341}{10} = 134,1$

wom dient der Median?

b) Diskutieren Sie die Eigenschaften von Median und Mittelwert bezüglich Robustheit gegenüber Ausreißern und bezüglich schiefer/symmetrischer Verteilungen.

\* Asymmetrischer verteil -> Verteilung mit Ausreißern  
 Bei \* Bedeutung ordinale Daten

Der Median bildet das normale Bild besser als  $\bar{x}$  d.h. näher zu Wahrheit

**Aufgabe 3:**

Kreuzen Sie alle Punkte an, die ihrer Meinung nach richtige Aussagen darstellen (mehrere richtige Aussagen oder keine richtige Aussage sind möglich)!

Für die Stichprobe 8,3,8,5,4,7,14 gilt:

3,3,4,5,7,8,8,14

Varianz = Standardabweichung  
 Überlebenszeiten: metrische Variable (Zeit) + dichotome Var (Stufen)

- A Der Median ist 5,5 - 7
- Das arithmetische Mittel ist 7
- C Der Stichprobenumfang ist 8
- Die empirische Varianz ist 13,3
- E Der Range ist 10 = 14 - 4

Varianz  $\frac{1}{n-1} \sum (x_i - \bar{x})^2$   
 $\frac{1}{7-1} \sum (x_i - 7)^2 = \frac{1}{6} (1+4+1+0+0+0+1+49) = \frac{56}{6} = 9,33$

~~$s^2 = \frac{1}{n-1} \sum (x_i - \bar{x})^2$~~   
 ~~$\frac{1}{7-1} \sum (x_i - 7)^2 = \frac{1}{6} (1+4+1+0+0+0+1+49) = \frac{56}{6} = 9,33$~~

Abstand zum dem größten Wert (14-3)

**Aufgabe 4:** Ein Arzt oder eine Schwester messen die Herzfrequenz eines Patienten jedes Mal, wenn er in die Praxis kommt durch 10 Sekunden lange Palpation des Pulses. Die Frequenz kann von Visite zu Visite unterschiedlich sein aus den folgenden Gründen, außer:

- A Der Patient hat eine unterschiedliche Pulsfrequenz zu verschiedenen Zeiten.
- B Die Messung unterliegt zufälligen Schwankungen.
- C Der Arzt und die Schwester benutzen unterschiedliche Techniken (z. B. Druck auf den Puls).
- Die Pulsfrequenz ist von Patient zu Patient unterschiedlich.
- E Zwischen den Visiten wurde eine effektive Therapie begonnen.

Bei Messungen gibt es -> zufällige Messfehler  
 -> systematische Messfehler

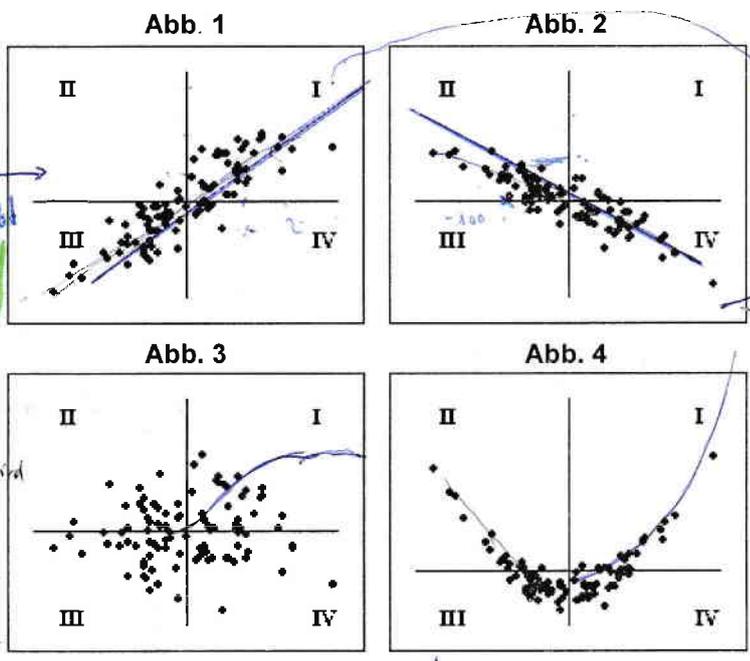
Dabei zogen die untersucht man 2 Variable

**Aufgabe 5:**

Die unten stehenden Abbildungen geben Streudiagramme von je 2 Variablen wieder. In die Streudiagramme ist jeweils der Mittelwert der Variablen x als senkrechte und der Mittelwert der Variablen y als waagerechte Linie eingezeichnet. Durch diese Linien ist jede Abbildung in 4 Quadranten zerlegt, die entgegen dem Uhrzeigersinn nummeriert werden.

Beschreiben Sie qualitativ die Figuren 1- 4 bezüglich eines möglichen Zusammenhanges zwischen den Variablen. Nennen Sie ein quantitatives Maß für diesen Zusammenhang.

wenn x ↑ wird y ↑  
d.h. es gibt linearer Zusammenhang  
b) wenn x größer wird wird auch y groß = positiver Zusammenhang =



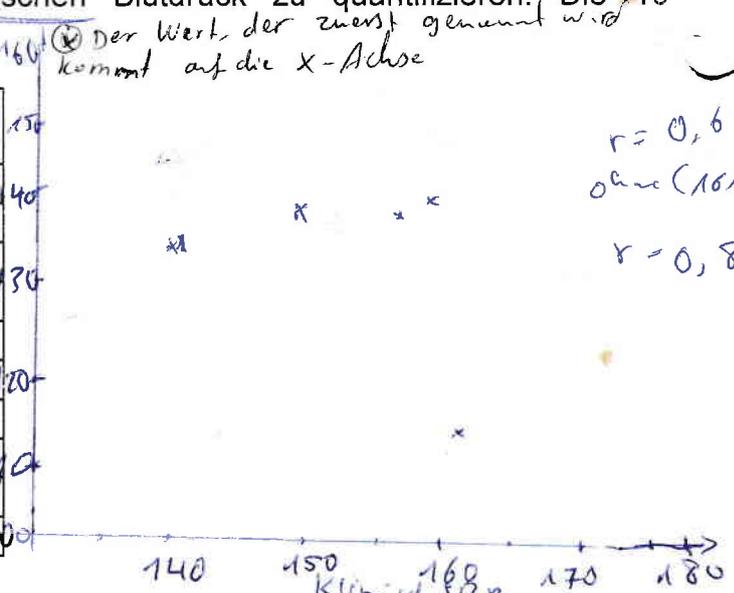
Die Koordinationsquotient (Zwei +1) -1  
Bei  $\leq 0,8$  = man schätzt es (positiv koordiniert)  
Bei Abb II ist negativ negativ koordiniert  
negativer Zusammenhang wenn x ↑ ist y ↓  
Abb 3 →  $\emptyset$  Zusammenhang  
Abb 4 → quadratischer z.h.

keine lineare Zusammenhang zw. x & y

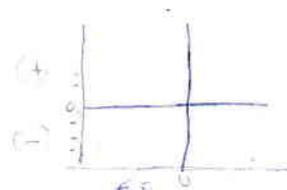
**Aufgabe 6:**

Bei einer Untersuchung von 10 Hypertonikern ist man daran interessiert, den Zusammenhang zwischen dem klinischen systolischen Blutdruck (Mittelwert aus drei aufeinander folgenden Messungen) und dem mittleren 24h-systolischen Blutdruck zu quantifizieren. Die 10 Hypertoniker lieferten folgende Messwerte:

Klinischer SBP (mmHg)	Mittlerer 24h-SBP (mmHg)
162	142
165	156
145	132
175	154
150	134
160	139
175	155
161	112
158	134
170	149



Zeichnen Sie ein Streudiagramm der beiden Variablen (Punktwolke) und interpretieren Sie die Grafik bzgl. eines möglichen Zusammenhangs!



# Seminar 3

Nominal	Ordinal	metrisch/Rational
<p>Ja/Nein ↓ Dichotom</p>	<p>Ordnung ist möglich Rangfolge Die Abstand zw. den Merkmale ist nicht festgelegt. z.B. Lebensqualität (gut / schlecht / mittel)</p>	<p>0-Punkt physik. Einheit</p>
<p>φ Ordnung φ Anzahl von Kategorien (Blutgruppe, Geschlecht Haar - Augenfarbe Beruf)</p>		

## Aufgabe I

Vgl. der Ansprecher → Nominal / Dichotom

- Vergleich des Gesamtüberlebens → metrisch
- ~ ~ Progressionsfreies Intervall → metrisch
- Auftreten von Toxizität → Nominal / Dichotom.

Aufgabe II a)  $\bar{x} = \frac{\sum x}{n} = \frac{13411}{10} = 1341.1$

Median =  $\frac{974 + 110}{2} = 103.5$

b) Der Median bildet das normale Bild besser als  $\bar{x}$  d.h. näher zur Wahrheit

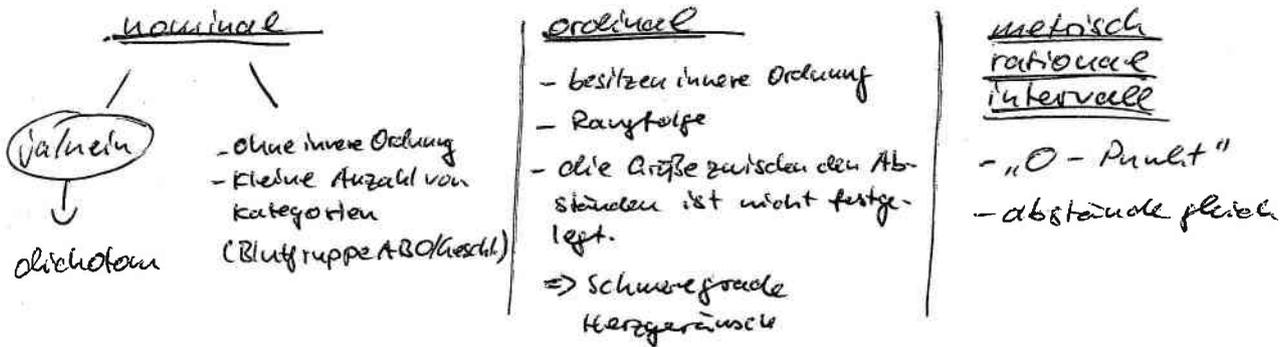
اشرح لماذا لا نستخدم المتوسط الحسابي في هذه الحالة بل نستخدم الوسيط  
لأنه لا يتأثر بالقيم المتطرفة

# Seminar 3

1. First-line-Therapie?

↳ „Mittel d. Wahl-Therapie“

## Skalen



- Vgl. Ausprechneten → nominal / dichotom
- Vgl. d. Gesamtüberlebens → metrisch
- Vgl. d. progressionsfreien → metrisch  
Intervalle
- Auftreten von Toxizitäten → nominal / dichotom

2. 3; 4; 5; 7; 8; 8; 14

→ Median: 7 → der Wert in der geordneten Folge aller Werte, an dem die Zahl d. Beobachtungen darüber gleich der Anzahl darunter ist.

→ Arithmetisches Mittel: 7 →  $\frac{\text{Summe aller Werte d. Beobachtungen}}{\text{Anzahl d. Beobachtungen}}$

→ Stichprobenumfang: 7 → Anzahl aller Werte.

→ Range  
= Spannweite: 11 → die Spanne vom niedrigsten bis zum höchsten Wert.

Sensitivität → richtig positiv  
 Spezifität → richtig negativ

### Aufgabe 1

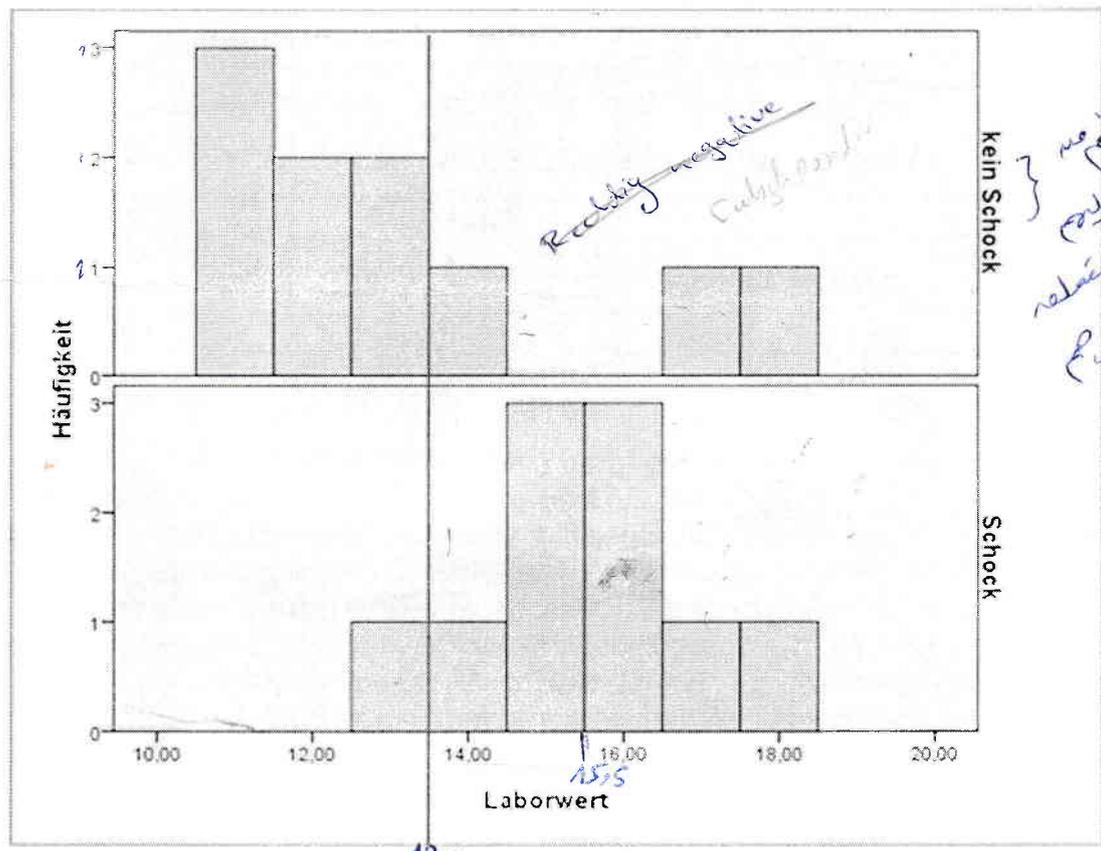
Eine Screening-Studie über Dickdarmkrebs wird in Nottingham, England, durchgeführt. Bei Personen im Alter zwischen 50 und 75 Jahren wird hierzu ein Test auf okkultes Blut im Stuhl vorgenommen.

Der Test hat eine Sensitivität von 70% und eine Spezifität von 75%. Wenn in Nottingham die Prävalenz von Dickdarmkrebs 120/10000 beträgt, wie groß ist dann der positive Vorhersagewert des Tests?

- a) Erstellen Sie zur Beantwortung der Frage eine geeignete Kreuztabelle!
- b) Interpretieren Sie die Aussage!

### Aufgabe 2

Zur Beurteilung der prognostischen Güte einer neuen diagnostischen Methode zur Vorhersage eines Schockzustandes bei Aufnahme auf eine Intensivstation wurde ein Laborwert an 20 Patienten bestimmt. Von diesen Patienten erlitten 10 am darauf folgenden Tag einen Schock und 10 Patienten blieben ohne diesen Schockzustand.



بالرغم من ذلك فظهرت نسبة كبيرة من المرضى الذين لم يصابوا بالشock  
 رichtig negative  
 falsch positiv

- a) Ermitteln Sie Spezifität und Sensitivität dieses Laborwertes, sowie den negativen Vorhersagewert, um Schockfreiheit vorherzusagen, wenn als Schwellenwert (Normwert) für den Laborwert 13,5 gewählt wird und Patienten mit höheren Laborwerten als potentiell schockgefährdet (test-positiv) betrachtet werden.
- b) Wie verändern sich die Parameter Sensitivität, Spezifität und negativer Vorhersagewert, wenn als Schwellenwert für den Laborwert 15,5 statt 13,5 gewählt wurde?
- c) Diskutieren Sie Faktoren, von denen die Wahl einer geeigneten Schwelle eines Laborwertes für Krank/Gesund abhängen kann.

Bei geringere Schwellenwert erhöht sich die Spezifität und sinkt die Sensitivität  
 \* Bei größer Schwellenwert sinkt die Spezifität und steigt die Sensitivität

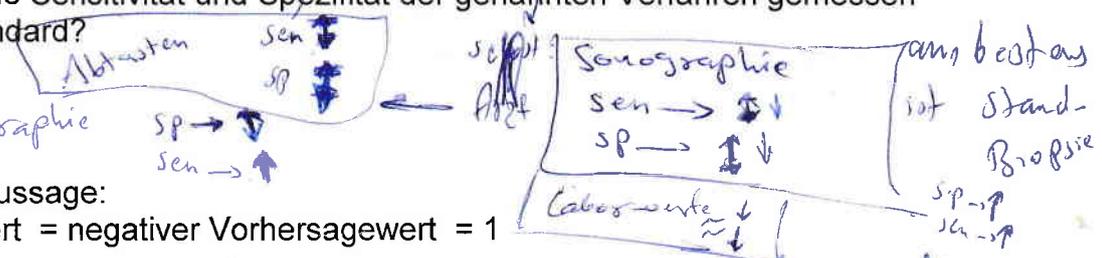
Sensitivität = richtig positiv =  $\frac{35}{40} \cdot 100$   
 Spezifität = richtig negativ =  $\frac{29}{86} \cdot 100$   
 PPW =  $\frac{35}{92} = 38\%$

A von Befragung abhängig

**Aufgabe 3**

$NPW = \frac{29}{34} = 85\%$

- a) Nennen Sie 3 Beispiele von nicht fehlerfreien, aber in der Früherkennung des Brustkrebses bei asymptomatischen Frauen benutzten Verfahren im Vergleich zum Referenzstandard (offene Biopsie). *Mammographie, Abtasten, Biopsieoffene, Ultraschall-Untersuchung*
- b) Wie beurteilen Sie Sensitivität und Spezifität der genannten Verfahren gemessen am Referenzstandard?



**Aufgabe 4**

*Mammographie*

Interpretieren Sie die Aussage:  
 positiver Vorhersagewert = negativer Vorhersagewert = 1

d.h. wir haben keine Falsch-Positive und keine Falsch-Negative  
 d.h. Test ist 100% richtig

**Aufgabe 5**

sensitivität und spezifität = 100%

In einer Querschnittsstudie wurde die Effektivität der Messung der Plasmakonzentration von BNP (B-type natriuretic peptide) zur Diagnose von links-ventrikulärer Dysfunktion (LVD, Referenz: Echokardiographie) bei 126 Verdachtsfällen untersucht (BMJ 2000;320:985-6). Medizinischer Hintergrund ist, dass das Hormon BNP hauptsächlich von ventrikulären Myozyten als Antwort auf eine starke Dehnung ausgeschüttet wird. Die dichotomisierten Messergebnisse der BNP sind in der folgenden Tabelle lückenhaft wiedergegeben.

Test ist (+) wenn BNP-Wert > als 17,9

	LVD	Keine LVD	Summe
Test (+) BNP > 17,9 pg/ml	35 (b)	57 (a)	92
Test (-) BNP ≤ 17,9 pg/ml	5 (d)	29 (c)	34
Summe	40	86	126

PPW = 38%  
 NPW = 85%

**Aufgaben**

Sen = 34%  
 Spez = 87%  
 Tabelle

المجموع

- a) Vervollständigen Sie die Tabelle (grau unterlegte Zellen).  
 Ermitteln Sie die Prävalenz der LVD. *34%*
- b) Berechnen Sie die Sensitivität, Spezifität sowie die beiden Vorhersagewerte PPW (positiver Vorhersagewert) und NPW (negativer Vorhersagewert). *85%*
- c) Wie verändert sich der positive Vorhersagewert PPW dieses Testes in einer Population, die eine niedrigere Prävalenz an Personen mit links-ventrikulärer Dysfunktion aufweist? (z.B. beim Hausarzt, Prävalenz=1/100)?
- d) Welchen Einfluss hat zunehmende oder abnehmende Prävalenz (bei festen Werten für Sensitivität und Spezifität) auf den positiven Vorhersagewert und auf den negativen Vorhersagewert?

35/101 → 34%

	LVD	kein LVD	
Test pos.	87	6534 = FP	$PPW = \frac{87}{6621} = 1,3\%$
Test nega	13	3366	
	100	9900	10000

## Seminar 4

1)

• **Sensitivität** = ... gegeben die Erkrankung liegt tatsächlich vor, wie hoch ist die Wahrscheinlichkeit, dass der Test positiv ausfällt.

• **Spezifität** = ... gegeben die Erkrankung liegt tatsächlich nicht vor, wie hoch ist dann die Wahrscheinlichkeit, dass der Test negativ ausfällt.

a)

Freigelegte Kreuztabelle		Krankheit		Σ
		liegt nicht vor	liegt vor	
Test	neg.	Ⓐ 7410	Ⓑ 36	
	pos.	Ⓒ 2470	Ⓓ 84	

$$\begin{array}{r} \rightarrow 75\% \cdot 9880 \\ - 7410 \\ \hline 2470 \end{array}$$

$$\text{PPV} = \frac{D}{(C+D)}$$

positiv, krank  
pos. Krank + nicht Krank

→ **PPV** = positiver prädiktiver Wert = ... gegeben d. Test ist auffällig, wie hoch ist dann die Wahrscheinlichkeit, dass die Erkrankung tatsächlich vorliegt.

$$\hookrightarrow \frac{84}{2470+84} = \frac{84}{2554} = 0,032 \approx \underline{\underline{3,3\%}}$$

Interpretation: Wenn der PPV nur 3,3% beträgt, bedeutet das, dass nur 3,3% d. Patienten mit positivem Testergebnis tatsächlich krank sind.

# Seminar 4

**Sensitivität**  
 Richtig Positiv  
 gegeben die Erkrankung liegt tatsächlich vor, wie hoch ist die Wahrscheinlichkeit, dass der Test positiv ausfällt

**Spezifität**  
 richtig negativ  
 gegeben die Erkrankung liegt tatsächlich nicht vor, wie hoch ist dann die Wahrscheinlichkeit, dass der Test negativ ausfällt.

Aufgabe I	Pati. Krank	gesund	Σ
Fest positiv	RP Sensitivität 84 70%	FP 2470	2554
Test negativ	FN 36 <small>120-84</small>	RN Spezifität 7410 ⇒ 7446	
Σ	120	9880	10000

Positiv prädiktiver Wert (PPV) =  $\frac{84}{2554} = 3,3\%$

Interpretation: - Wenn der PPV nur 3,3% beträgt, bedeutet das, dass nur 3,3% der Patienten mit positivem Testergebnis tatsächlich krank sind.

	Pat schock	Ø schock	
Test-posit.	9 RP	3 FP	12
Test-neg.	1	7 RN	8
Σ	10	10	20
Spezifität	= $\frac{10}{17} \cdot 100 = 58,8\%$		negative Vorhersage = $\frac{7}{8} \cdot 100 = 87,5$
Sensitivität	= 90%		

2(b) Schwellenwert 15,5

	schock	φ schock	Σ
Test (+)	5 <sup>RP</sup>	2	7
Test (-)	5	8 <sup>RV</sup>	13
Σ	10	10	

Sensitivität =  $\frac{5}{10} \cdot 100 = 50\%$

Spezifität =  $\frac{8}{10} \cdot 100 = 80\%$

NPW =  $\frac{8}{13} \cdot 100 = 61,5\%$

Spezifität nimmt zu mit erhöhtem Schwellenwert = 15,5  
 Sensitivität ~ ab ~  
 NPW ~ ~ ~

2(c) \* Wenn die Krankheit bedrohlich/fatal/ ansteckend, besser wenn die Sensitivität höher ist. ↑↑↑

\* ~ ~ ~ nicht bedrohlich → Beides Sensitivität u. Spezifität möglich hoch.

⊕ niedriger Schwellenwert: hohe Sensitivität / niedrige Spezifität.

⊕ ~ ~ ~ andersherum.

### Aufgabe 3

### Aufgabe 4 ~ Intervall

Aufgabe 5 a) Prävalenz =  $\frac{40}{126} = 0,317 = 31,7\%$   
 b) Sensitivität =  $\frac{40}{45} = 87,5\%$

Sensitivität

Spezifität = 34%

positiv Vorhersagewert =  $\frac{35}{92} \cdot 100 = 38\%$

negativ ~ =  $\frac{29}{34} \cdot 100 = 85\%$

c) Sensitivität und Spezifität ändern sich nicht !!! = unabhängig von Prävalenz

wenn Prävalenz ↑ → PPW ↑ und NPW ↓

wenn ~ ↓ PPW ↓ und NPW ↑

②

Schwellewert 13,5

Krankheit

(18,5 sw)\*

a)

Test

	erlegt nicht vor	erlegt vor
neg.	7 (8)	1 (5)
pos.	3 (2)	9 (5)

$$\text{Sen} = \frac{a}{(b+d)}$$

$$\text{Spe} = \frac{c}{(c+d)}$$

$$\text{NPV} = \frac{a}{(a+b)}$$

$$\text{Sen} = \frac{9}{10} = 0,9 = \underline{\underline{90\%}}$$

$$\text{NPV} = \frac{7}{8} = 0,875 = \underline{\underline{87,5\%}}$$

$$\text{Spe} = \frac{7}{10} = 0,7 = \underline{\underline{70\%}}$$

$$\text{PPV} = \frac{a}{a+b} = \frac{5}{7} = 0,71$$

$$\frac{9}{12} = 0,75$$

b)

⇒ wie verändern sich die Parameter wenn der Schwellewert erhöht wird?

$$\hookrightarrow \text{SW} \uparrow = \text{Sen} \downarrow ; \text{Spe} \uparrow$$

$$\text{PPV} = \downarrow \quad \text{NPV} = \downarrow$$

c) Wahl einer geeigneten Schwelle?

→ ein sensitiver Test (d.h. ein Test der bei vorliegen d. Krankheit meistens pos. ist) sollte gewählt werden, wenn schmerzintensive Merkmale durch das Übersehen einer Erkrankung entstehen. (TVT, Tbc), hilfreich im frühen Stadium d. diagnostischen Prozesses (zur Reduktion d. Anzahl d. Möglichkeiten).

→ ein spezifischer Test (Tests die bei nichtvorliegen d. Krankheit meistens neg. sind), werden gebraucht, wenn falsch positive Resultate dem Patienten physisch, psychisch oder finanziell schaden.

③

		Sensitivität	Spez. d. Verfahr?
a)	b)		
Abtasten		↓	↑
Mammographie		↑	↑
Sonographie		↑	↓
Stanzbiopsie		↑	↑

④

PPV = NPV = 1

⑤ ... Se / Sp sind unabhängig von d. Prävalenz!

Prävalenz ↓ → PPV ↓ ; NPV ↑

5.)

44

Krankheit

Test

	liegt nicht vor	liegt vor
neg.	⊕ 29	⊖ 5
pos.	⊖ 57	⊕ 35

$$\text{Sens: } \frac{D}{D+B} = \frac{35}{40} = 0,875 = \underline{\underline{87,5\%}} \checkmark$$

$$\text{Spez: } \frac{A}{A+C} = \frac{29}{29+57} = \frac{29}{86} = 0,337 = \underline{\underline{33,7\%}} \checkmark$$

$$\text{Prävalenz: } \frac{40}{126} = 0,317 \approx \underline{\underline{31,7\%}} \checkmark$$

$$\text{PPV: } \frac{D}{C+D} = \frac{35}{35+57=92} = 0,38 \approx \underline{\underline{38\%}} \checkmark$$

$$\text{NPV: } \frac{A}{A+B} = \frac{29}{29+5} = 0,85 = \underline{\underline{85\%}} \checkmark$$

c) niedrige Prävalenz: PPV ↓, Se = ~~...~~, Sp = ~~...~~

↳ ...

Se / Sp unabhängig von α-Prävalenz!

d) niedrige Prävalenz:

PPV ↓ ; NPV ↑

↳ ...

**Aufgabe 1**

Betr: Frau Ruth Obermann, geb. 04.05.1951, wohnhaft in ....

Sehr geehrter Herr Kollege <sup>Al-Suwari</sup> ~~Beimuth~~,

haben Sie vielen Dank für die Einweisung Ihrer o.g. Patientin, die im Rahmen der durchgeführten Mammographie einen auffälligen Herdbefund in der rechten Mamma hatte. Zur weiteren Abklärung führten wir bei Frau Obermann eine Mammographie-gestützte Stanzbiopsie des auffälligen Herdes durch. Die histologische Aufarbeitung des Stanzgewebes zeigte ein invasives Mammakarzinom. Wir haben daher am 06.11.2004 eine Mamma-Ablation rechts durchgeführt. Intraoperativ zeigte sich ein Tumor mit einem Durchmesser von etwa 4 cm. Die histologische Aufarbeitung ergab ein Mammakarzinom, dessen invasive Komponente im maximalen Durchmesser 1,9 cm betrug. Die Exploration der regionären Lymphknoten ergab in der histologischen Aufarbeitung eine Lymphknotenmetastase in einem beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten, deren Durchmesser 0,4 cm betrug. Weitere Lymphknoten waren unauffällig. Ein Anhalt für Fernmetastasen ergab sich gemäß Leitlinien durchgeführtem Staging nicht.

histologisch = pathologisch

T<sub>2</sub>

invasiv

Metastase

invasiva Größe  
 Metastase

- 1) Klassifizieren Sie diesen Tumor gemäß der aktuellen TNM-Klassifikation! Wenden Sie hierbei die klinische TNM-Klassifikation an. cT<sub>2</sub> cN<sub>0</sub> cM<sub>0</sub>
- 2) Klassifizieren diesen Tumor gemäß der Stadiengruppierung auf Basis der mikroskopisch gesicherten Informationen. PT<sub>1</sub>

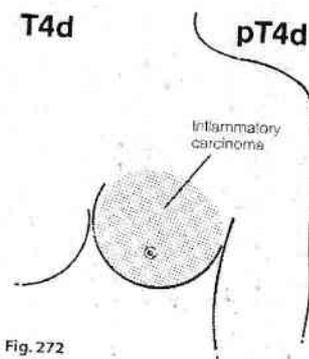
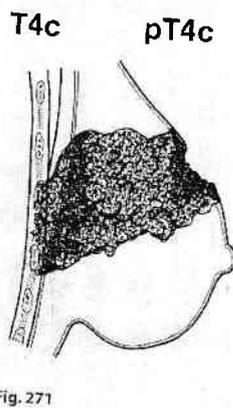
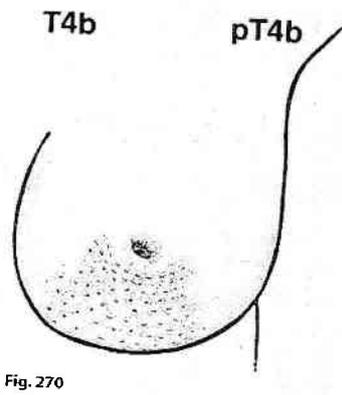
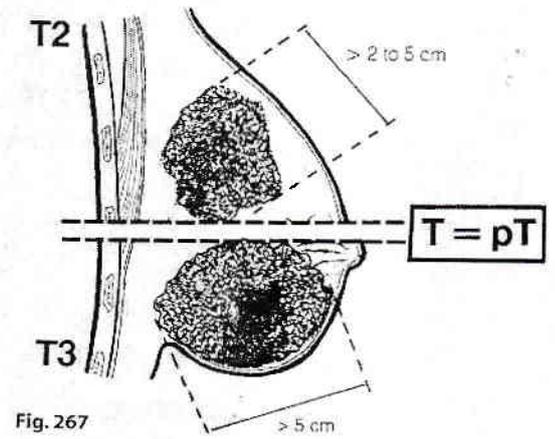
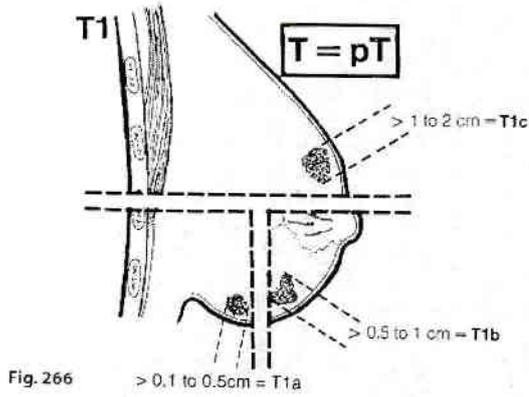
P<sub>1</sub>N<sub>1</sub>A

wann die Klassifikation (Therapie!)

**Terminologie**

Begriff	Bedeutung
Mammographie	Röntgenverfahren für die Brust unter besonderen Weichteilbedingungen
Mammographie-gestützte Stanzbiopsie	Unter Verwendung der Mammographie-Technik wird mit Hilfe dieser Bildgebungstechnik ein auffälliger Herd in der Brust mit Hilfe einer dicken Nadel (Stanze) punktiert und Gewebezylinder für die mikroskopische Untersuchung gewonnen
Invasives Mammakarzinom	Maligner Tumor des Epithels der Brustdrüse, welcher die Basalmembran des Epithels durchbrochen hat (Invasivität)
Mamma-Ablation	Amputation der Brust
Invasive Komponente	Mammakarzinome haben gehäuft neben invasiven Karzinomanteilen auch nichtinvasive Karzinomanteile (i.d.R. carcinoma-in-situ) (Invasiv bedeutet, dass die Basalmembran vom Tumor durchbrochen; in-situ: Basalmembran wurde nicht durchbrochen)
ipsilateral	selbe Seite (wie Tumor)
axillär	in der Achselhöhle gelegen

**Klassifikation von Mammatumoren (TNM, 6. Auflage, 2003)**



- T4b Ödem (einschließlich Apfelsinenhaut) oder Ulzeration der Brusthaut oder Satellitenknötchen der Haut der gleichen Brust
- T4c Kriterien 4a und 4b gemeinsam
- T4d Entzündliches (inflammatorisches) Karzinom<sup>3</sup>

► **Anmerkungen**

<sup>1</sup> Unter Mikroinvasion wird ein Eindringen von Karzinomzellen über die Basalmembran hinaus in das angrenzende Gewebe verstanden, wobei kein Invasionstherd mehr als 0,1 cm in größter Ausdehnung messen darf. Wenn multiple Mikroinvasionstherde vorliegen, wird nur die Ausdehnung des größten Herdes für die Klassifikation verwendet. (Eine Summe aus der Größe aller Mikroinvasionstherde darf nicht gebildet werden.) Das Vorhandensein multipler Mikroinvasionstherde sollte ebenso wie bei multiplen größeren Karzinomen festgehalten werden.

<sup>2</sup> Die Brustwand schließt die Rippen, die Interkostalmuskeln und den vorderen Serratusmuskel mit ein, nicht aber die Pektoralismuskulatur.

<sup>3</sup> Das entzündliche (inflammatorische) Karzinom der Brust ist durch eine diffuse braune Induration der Haut mit erysipelähnlichem Rand gekennzeichnet, gewöhnlich ohne eine darunter befindliche palpable Tumormasse. Wenn die Hautbiopsie negativ ist und sich kein lokalisierter messbarer Primärtumor findet, entspricht dies dem klinischen entzündlichen (inflammatorischen) Karzinom (T4d) bei der pathologischen Klassifikation pTX.

Einziehungen der Haut oder der Mamille oder andere Hautveränderungen außer denjenigen, die unter T4b und 4d aufgeführt sind, können in T1, T2 oder T3 vorkommen, ohne die T-Klassifikation zu beeinflussen.

**N – Regionale Lymphknoten**

- NX Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden (z. B. vor klinischer Klassifikation bioptisch entfernt)
- N0 Keine regionären Lymphknotenmetastasen
- N1 Metastase(n) in beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten
- N2 Metastase(n) in ipsilateralen axillären Lymphknoten, untereinander oder an andere Strukturen fixiert oder in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen
- N2a Metastase(n) in ipsilateralen axillären Lymphknoten, untereinander oder an andere Strukturen fixiert

N2b Metastase(n) in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen

N3 Metastase(n) in ipsilateralen infra-klavikulären Lymphknoten mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten oder in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria in Anwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen oder Metastasen in ipsilateralen supra-klavikulären Lymphknoten mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten oder der Lymphknoten entlang der A. mammaria interna

N3a Metastase(n) in ipsilateralen infra-klavikulären Lymphknoten

N3b Metastase(n) in ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria in Anwesenheit axillärer Lymphknotenmetastasen

N3c Metastase(n) in ipsilateralen supra-klavikulären Lymphknoten

► **Anmerkung**

<sup>1</sup> Als „klinisch erkennbar“ werden Metastasen bezeichnet, die durch klinische Untersuchung oder durch bildgebende Verfahren (ausgeschlossenen Lymphszintigraphie) diagnostiziert werden.

**M – Fernmetastasen**

- MX Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
- M0 Keine Fernmetastasen
- M1 Fernmetastasen

Die Kategorien M1 und pM1 können wie folgt spezifiziert werden:

Lunge	PUL	Knochenmark	MAR
Knochen	OSS	Pleura	PLE
Leber	HEP	Peritoneum	PER
Hirn	BRA	Nebenniere	ADR
Lymphknoten	LYM	Haut	SKI
Andere Organe	OTH		

Mamma

Verfahren zur Bestimmung der T-, N- und M-Kategorien sind:

- T-Kategorien:** Klinische Untersuchung und bildgebende Verfahren, z. B. Mammographie  
**N-Kategorien:** Klinische Untersuchung und bildgebende Verfahren  
**M-Kategorien:** Klinische Untersuchung und bildgebende Verfahren

### Anatomische Unterbezirke

1. Mamille (C50.0)
2. Zentraler Drüsenkörper (C50.1)
3. Oberer innerer Quadrant (C50.2)
4. Unterer innerer Quadrant (C50.3)
5. Oberer äußerer Quadrant (C50.4)
6. Unterer äußerer Quadrant (C50.5)
7. Axilläre Ausläufer (C50.6)

### Regionäre Lymphknoten

Regionäre Lymphknoten sind:

1. **Axilläre (ipsilaterale) Lymphknoten:** interpektorale (Rotter-)Lymphknoten und Lymphknoten entlang der V. axillaris und ihrer Äste. Sie können in folgende Level unterteilt werden:
  - (i) **Level I (antere Axilla):** Lymphknoten lateral des lateralen Randes des M. pectoralis minor
  - (ii) **Level II (mittlere Axilla):** Lymphknoten zwischen dem medialen und lateralen Rand des M. pectoralis minor und interpektorale (Rotter-)Lymphknoten
  - (iii) **Level III (apikale Axilla):** apikale Lymphknoten und Lymphknoten medial des medialen Randes des M. pectoralis minor
 abschließlich der als subklavikulär oder infraclavikulär bezeichneten Lymphknoten

### Anmerkung

Die intramammären Lymphknoten werden als axilläre Lymphknoten klassifiziert.

2. **Infraclavikuläre Lymphknoten (subklavikuläre) (ipsilateral)**
3. **Ipsilaterale Lymphknoten an der A. mammaria interna:** Lymphknoten, die entlang dem Rand des Brustbeins in der endothorakalen Faszie der ipsilateralen Interkostalräume lokalisiert sind.
4. **Supraklavikuläre Lymphknoten (ipsilaterale Lymphknoten)**

Jede andere Lymphknotenmetastase wird als Fernmetastase (M1) klassifiziert, einschließlich zervikaler oder kontralateraler Lymphknotenmetastasen an der A. mammaria interna.

### TNM: Klinische Klassifikation

#### T – Primärtumor

- TX Primärtumor kann nicht beurteilt werden  
 T0 Kein Anhalt für Primärtumor  
 Tis Carcinoma in situ  
 Tis (DCIS) Duktales Carcinoma in situ  
 Tis (LCIS) Lobuläres Carcinoma in situ  
 Tis (Paget) M. Paget der Mamille ohne nachweisbaren Tumor

#### Anmerkung

Der M. Paget kombiniert mit einem nachweisbaren Tumor wird entsprechend der Größe des Tumors klassifiziert.

- T1 Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung  
 T1 mic Mikrovaskulation 0,1 cm oder weniger in größter Ausdehnung  
 T1a Mehr als 0,1 cm, aber nicht mehr als 0,5 cm in größter Ausdehnung  
 T1b Mehr als 0,5 cm, aber nicht mehr als 1 cm in größter Ausdehnung  
 T1c Mehr als 1 cm, aber nicht mehr als 2 cm in größter Ausdehnung  
 T2 Tumor mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 5 cm in größter Ausdehnung  
 T3 Tumor mehr als 5 cm in größter Ausdehnung  
 T4 Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand<sup>2</sup> oder Haut, soweit unter T4a bis T4d beschrieben  
 T4a Ausdehnung auf die Brustwand<sup>2</sup>



- pN3a Metastase(n) in 10 oder mehr ipsilateralen axillären Lymphknoten (zumindest eine größer als 0,2 cm) oder in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten
- pN3b Metastase(n) in klinisch erkennbaren Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mindestens einer axillären Lymphknotenmetastase oder Lymphknotenmetastasen in mehr als 3 axillären Lymphknoten und in Lymphknoten entlang der A. mammaria interna, nachgewiesen durch Untersuchung des/der Schildwächterlymphknoten(s), aber nicht klinisch erkennbar<sup>1</sup>
- pN3c Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten

► **Anmerkung**

<sup>1</sup> Als „klinisch erkennbar“ werden Metastasen bezeichnet, die durch klinische Untersuchung oder durch bildgebende Verfahren (ausgeschlossenen Lymphszintigraphie) diagnostiziert werden oder vom Pathologen makroskopisch erkannt werden.

**pM – Fernmetastasen**

Die pM-Kategorien entsprechen den M-Kategorien.

**G: Histopathologisches Grading**

Für invasive Karzinome wird das Grading nach Elston und Ellis empfohlen [Elston CW, Ellis IO (1991) Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 19:403-410].

**R-Klassifikation**

Das Fehlen oder Vorhandensein von Residualtumor nach Behandlung wird durch die R-Klassifikation beschrieben.  
 RX Vorhandensein von Residualtumor kann nicht beurteilt werden  
 R0 Kein Residualtumor  
 R1 Mikroskopischer Residualtumor  
 R2 Makroskopischer Residualtumor

**Stadiengruppierung**

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1 <sup>1</sup>	N0	M0
Stadium IIA	T0, T1 <sup>1</sup>	N1	M0
Stadium IIB	T2	N0	M0
Stadium IIB	T2	N1	M0
Stadium IIB	T3	N0	M0
Stadium IIIA	T0, T1 <sup>1</sup>	N2	M0
Stadium IIIA	T2	N2	M0
Stadium IIIB	T3	N1, N2	M0
Stadium IIIC	T4	N0, N1, N2	M0
Stadium IIIC	Jedes T	N3	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1

► **Anmerkungen**

<sup>1</sup> T1 schließt T1 mic ein.

**Kurzfassung**

Brust	
Tis	In situ
T1	≤ 2 cm
T1 mic	≤ 0,1 cm
T1a	> 0,1 - 0,5 cm
T1b	> 0,5 - 1 cm
T1 c	> 1 - 2 cm
T2	> 2 - 5 cm
T3	> 5 cm
T4	Brustwand/Haut
T4a	Brustwand
T4b	Hautödem/Ulzeration, Satellitenknötchen der Haut
T4c	4a und 4b
T4d	Entzündliches Karzinom
N1	Beweglich axillär
	pN1 mi Mikrometastasen, 0,2 mm ≤ 2 mm
	pN1a 1-3 axilläre



**pTNM: Pathologische Klassifikation**

**pT – Primärtumor**

Die pathologische Klassifikation erfordert die Untersuchung des Primärtumors ohne makroskopisch erkennbaren Tumor an den Resektionsrändern. Ein Fall kann nach pT klassifiziert werden, wenn an den Resektionsrändern Tumor nur histologisch nachgewiesen wird. Die pT-Kategorien entsprechen den T-Kategorien.

► **Anmerkung**

Bei der pT-Klassifikation wird zur Bestimmung der Tumorgröße nur die *invasive* Komponente gemessen. Wenn eine große In-situ-Komponente (z. B. 4 cm) und eine kleine invasive Komponente (z. B. 0,5 cm) besteht, wird der Tumor als pT1a klassifiziert.

**pN – Regionale Lymphknoten**

Die pathologische Klassifikation erfordert die Resektion und Untersuchung zumindest der unteren axillären Lymphknoten (Level I, s. S. 122). Hierbei werden üblicherweise 6 oder mehr Lymphknoten histologisch untersucht. Wenn die untersuchten Lymphknoten tumorfrei sind, aber die Zahl der üblicherweise untersuchten Lymphknoten nicht erreicht wird, soll pN0 klassifiziert werden.

Die Untersuchung eines oder mehrerer Schildwächterlymphknoten („sentinel lymph node“) kann für die pathologische Klassifikation herangezogen werden. Eine Klassifikation, die allein auf der Untersuchung des Schildwächterlymphknotens ohne nachfolgende Untersuchung der axillären Lymphknoten beruht, sollte mit dem Zusatz (sn) bezeichnet werden, z. B. pN1(sn) (s. S. 10 der Einleitung).

pNX Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden (zur Untersuchung nicht entnommen oder bereits früher entfernt)  
 pN0 Keine regionären Lymphknotenmetastasen

► **Anmerkung**

Fälle mit isolierten Tumorzellen (ITC) in regionären Lymphknoten werden als pN0 klassifiziert. Isolierte Tumorzellen sind definiert als einzelne Tumorzellen oder kleine Kluster von Zellen, die nicht größer als 0,2 mm in der größten Ausdehnung sind und die üblicherweise durch immunhistochemische oder molekular

lare Methoden entdeckt und manchmal in der HE-Färbung verifiziert werden können. Typischerweise zeigen ITCs keine metastatische Aktivität, z. B. Proliferation oder Stromareaktion (s. S. 10 der Einleitung).

pN1 mit Mikrometastase (größer als 0,2 mm aber nicht größer als 0,2 cm)

pN1 Metastase(n) in 1–3 ipsilateralen axillären Lymphknoten und/oder ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mikroskopischer(en) Metastase(n) nachgewiesen durch Untersuchung des Schildwächterlymphknotens, aber nicht klinisch erkennbar<sup>1</sup>

pN1a Metastase(n) in 1–3 axillären Lymphknoten, zumindest eine Metastase mehr als 0,2 cm in größter Ausdehnung

pN1b Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mikroskopischer(en) Metastase(n), nachgewiesen durch Untersuchung des Schildwächterlymphknotens, aber nicht klinisch erkennbar<sup>1</sup>

pN1c Metastasen in 1–3 axillären Lymphknoten und Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mikroskopischer(en) Metastase(n) nachgewiesen durch Untersuchung des Schildwächterlymphknotens, aber nicht klinisch erkennbar<sup>1</sup>

pN2 Metastase(n) in 4–9 axillären Lymphknoten oder in klinisch erkennbaren Lymphknoten entlang der A. mammaria interna ohne axilläre Lymphknotenmetastasen

pN2a Metastasen in 4–9 axillären Lymphknoten, zumindest eine Metastase mehr als 0,2 cm in größter Ausdehnung

pN2b Metastase(n) in klinisch erkennbaren Lymphknoten entlang der A. mammaria interna ohne axillärer Lymphknotenmetastasen

pN3 Metastasen in 10 oder mehr ipsilateralen axillären Lymphknoten oder in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten oder in klinisch erkennbaren Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mindestens einer axillären Lymphknotenmetastase oder mehr als 3 axilläre Lymphknotenmetastasen mit klinisch nicht erkennbarer(en), nur mikroskopisch nachweisbarer(en) Metastase(n) in Lymphknoten entlang der A. mammaria interna oder Metastase(n) in supraklavikulären Lymphknoten

Mamma

B

U

**Aufgabe 2: ( optional)**

ROC-Kurve zum Blutzuckerwert 2h postprandial als diagnostischer Test auf Diabetes mellitus

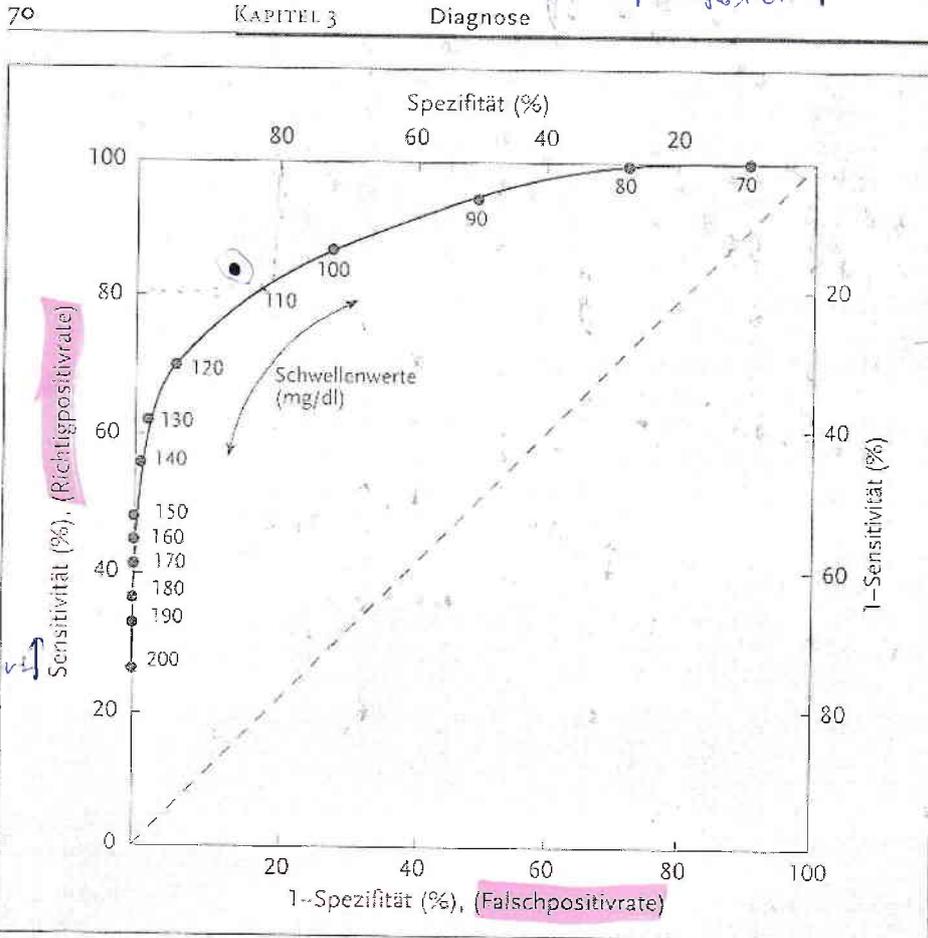


Abb. 3.4: Eine ROC-Kurve. Die Genauigkeit des Blutzuckerwertes 2 h postprandial als diagnostischer Test auf Diabetes mellitus. (Daten aus: Public Health Service, Diabetes program guide, Publication no. 506. Washington, DC: U.S. Government Printing Office, 1960.)

Es werden unter verschiedenen Cut-off Werten für den gemessenen Blutzucker Sensitivität und Spezifität dieser diagnostischen Methode bei bekanntem Diabetikerstatus (ja/nein) bestimmt und grafisch als ROC Kurve dargestellt.

- a) Bei welchem Schwellenwert ist die Summe der Falschzuordnungen am geringsten?  
 Die Werte für Sen und Spez liegen nah beieinander bei 110
- b) Interpretieren Sie die ROC-Kurve

~~oben links~~

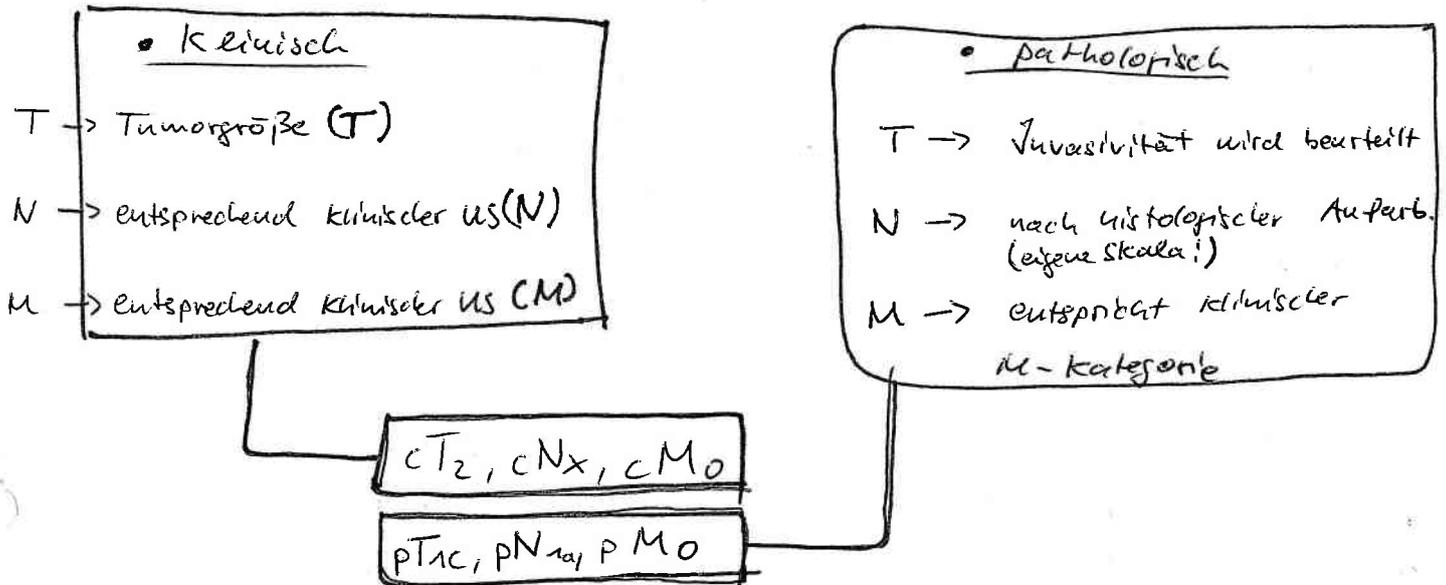
gesamte Genauigkeit des Testes liegt unter der Kurve

*Handwritten signature*

# Seminar 5

①

## TNM-Klassifikation:



② a) Interpretation: Je höher das Kindeswohl, desto niedriger ist die Einkommensungleichheit.

b) Die Korrelation zwischen relativer Armut und dem Kindeswohl ist höher als die zwischen dem Durchschnittseinkommen und dem Kindeswohl.

c) öbologische Studie = aggregative Studie

Zusammenhang Ursache/Wirkung?

öbologischer Trugschluss - Einzelne Personen einer normalerweise exponierten Gruppe können dem RF nicht ausgesetzt gewesen sein. Exposition ist nicht das einzige Merkmal das E von  $\bar{E}$  unterscheidet.  
⇒ schlechte Aussagekraft.

③ Interpretation ROC-Kurve

**ROC-KURVE**

→ Hier wird die Sensitivität gegen die Spezifität über einen Bereich von Schwellenwerten aufgetragen

→ Tests die gut zwischen gesund/krank unterscheiden (diskriminieren) finden sich in der linken oberen Ecke.

→ B, W.

③  
[...]

- Tests die weniger Kosten haben Kurven näher am Verlauf d. Zufallsalem.
- Der Beste Wert liegt in der Nähe d. "Schulter" d. ROC-Kurve.
- Die Fläche unter der Kurve ist die Gesamtgenauigkeit eines Tests. ⇒ Die Summe d. Falschzuordnungen soll möglichst gering sein.
- ⇒ Schwellenwert ↓ : Sens ↑ ; Spez ↓

## Seminare

[...]

## RCT

### Studienprotokoll

- Studiendesign
- Verlauf
- Outcome
- Probanden (Herkunft)
- Hypothesen.

### OUS

- Geschlecht
- Alter
- Risikofaktor
- Charakteristika die stark mit dem Outcome assoziiert sind

### US

- nicht prognostisch wirksamen Faktoren
- (Centr. Augen / Hautfarbe / Schulgröße, Anzahl d. Geschwister etc.)

→ Merkmale

23. Okt. 2011

11-12:30

Alle NW können erst in Phase IV randomisiert erfasst werden

### Aufgabe 1

Welche Phasen der klinischen Prüfung muss ein Medikament durchlaufen, damit es für den Markt zugelassen wird?

ist ein Vergleich-  
Therapie Studie

→ A) Präklinisch → Zelle, Primäres, Tierversuch  
b) Klinisch (4 Phasen + Probanden)

Probanden werden berahmt. ← erwachsene Sportliche Studenten  
maximal 10 Menschen

Phase I an gesunden Menschen getestet. "jung"

Phase II an Patienten getestet → keine nicht berahmte Probanden, (25 Jahre)

Phase III an die Patienten, die in der Klinik mit dem Medikament behandelt werden können (bis 20-30 Patienten) häufiger ♂ als ♀

Phase IV beobachtete Studie nach der Zulassung, unerwünschte Wirkungen müssen gemeldet werden (NW) (erfasst erfasst werden)

### Aufgabe 2

Was versteht man unter dem Begriff **Verblindung** im Zusammenhang mit kontrollierten klinischen Studien und warum wird sie angewandt?

Placeto → 30% der Wirkstoffe

Der Versuchsleiter und Proband wissen nicht von Studie → Doppelblind Studie.

Um die Verzerrung zu vermeiden, ~~Verzerrung~~ zu vermeiden, Verzerrung zu vermeiden

### Aufgabe 3

Welches Verfahren wird in der Regel in klinisch-kontrollierten Studien angewandt um Strukturgleichheit in den Gruppen zu erlangen?

Randomisierung

#### Aufgabe 4

Die Gruppen in einer klinischen Studie dürfen sich hinsichtlich bestimmter Faktoren nicht unterscheiden. Welche Faktoren (Expositionen) sind das? Hinsichtlich welcher Faktoren dürfen sich die verschiedenen Gruppen jedoch unterscheiden? Bitte geben Sie 3 Beispiele an!

zu - Nicht unterscheiden :- gesund, nichtgesund, -> alter, Geschlechts, Raucher  
Nationalität, Herkunft.

zu II unter Behandlung, ~~stichtes~~ "genetische ~~Herkunft~~"

#### Aufgabe 5

Bei einer randomisierten klinischen Studie soll der Effekt einer neuen Chemotherapie bei Mamma-Ca untersucht werden. Der für die Station zuständige Oberarzt visitiert und untersucht täglich die Patienten, welche das neue Medikament erhalten und trägt die Untersuchungsbefunde in die Patientenakte ein. Die Patienten mit Standardtherapie werden vom Stationsarzt untersucht und zweimal wöchentlich vom Oberarzt. Welche Probleme könnte das mit sich bringen? Was würden Sie besser machen?

Das würde ich besser nicht machen; Das hat auch seine Wirkung, dass der Patient es merkt, warum ich öfter von Chef Arzt, bemerkt wurde als der andere Patient.  
man soll in gleichen Gruppen die gleiche Beobachtung durchführen

#### Aufgabe 6

Sie sprechen an der Mensa einige, ihnen hilfsbereit erscheinende, Student(inn)en an, ob sie sich als Versuchspersonen zur Verfügung stellen wollten und erhalten von 12 Student(inn)en eine Zusage, die auch eingehalten wird. Nun verteilen sie die 12 Versuchspersonen strikt nach Zufall auf 3 experimentelle Bedingungen. Welche Aussage trifft zu und warum?

- A Hier liegt keine echte Randomisierung vor
- B Die Randomisierung ist ziemlich ineffizient.
- C Eine Randomisierung wäre möglich gewesen
- D Die Randomisierung erfüllt höchstwahrscheinlich ihren Zweck.

### Aufgabe 7

Bitte erläutern Sie die Idee bzw. Rationale für die Gabe eines Placebos!

→ pharmakologische ~~Wirkstoff~~ <sup>Wirkstoff</sup> ~~frei~~ äußerlich nicht von ~~unter~~ <sup>unterschieden</sup> ~~original~~ zu unterscheiden

~~Zufällig~~ ~~30%~~ <sup>macht</sup> 30% der Erfolgsrate auf Behandlung und Beobachtung gleichzeitig durchgeführt  
wir brauchen immer Vergleichsgruppe, die gleich behandelt / beobachtet werden soll.

### Aufgabe 8

Eine Studie erfordert ein Studienprotokoll. In einem solchen Protokoll sind alle Zielsetzungen und Vorgehensweisen inklusive der statistischen Auswertung darzulegen, aber auch alle Erkenntnisse, die die konkrete Studie begründen. Ein Studienprotokoll ist für die wissenschaftliche Seriosität unabdingbar.

Bitte zählen Sie mindestens 5 Punkte auf, die ein Studienprotokoll unbedingt enthalten sollte

1) Zusätzliche Begründung der Studie <sup>Nachfrage</sup>  
~~Protokoll~~

- Ablauf, Geräte

2) Hauptzielkriterium, 3) Prüfdesign 4) Patient definition

5) Randomisierung beschreiben 6) Berichtspläne

- wie viel Patienten erfasst die Studie

- wer untersucht die Patient

- wie rechne ich, wie dokumentiere ich

- wie lange soll es dauern?

- welcher Test will ich benutzen?

### AUFGABE 1

In einer Arzneimittelprüfung wurden schwangere Patientinnen mit stark erhöhtem Risiko für eine schwangerschafts-induzierte Hypertonie zufällig zwei Gruppen zugeteilt, wobei die eine Gruppe im letzten Trimenon der Schwangerschaft 20 mg Nifedipin (Kalzium-Antagonist), die andere Gruppe ein Placebopräparat erhielt. Von 68 Patientinnen, das Medikament erhalten hatten, bekamen 10 im Verlauf der Schwangerschaft eine Hypertonie, von 62 Patientinnen der Placebogruppe entwickelten 22 eine Hypertonie. *→ immer bei dichotomen*

Stellen Sie das Ergebnis der Studie als Vierfelder-Tafel dar. !

Schätzen Sie für die Patientinnen der Gruppe mit Nifedipin im Vergleich zur Placebogruppe das relative Risiko sowie die Risikodifferenz, eine schwangerschafts-induzierte Hypertonie zu erleiden. Formulieren Sie eine Interpretation der Ergebnisse!

	Hypertonie? Ja	Hypertonie? Nein	Gesamt
Nifedipin	10	58	68
placebo	22	40	62

$f_1 = \frac{10}{68} = 0,15 \approx 15\%$   
 $f_2 = \frac{22}{62} = 35\%$

$RR = \frac{15\%}{35\%} = 0,41 \approx \frac{40}{100}$  Interpretation  $\rightarrow$  durch Nifedipin erreichen wird die Risiko um 59% weniger.

### AUFGABE 2

In einem RCT zum Vergleich zweier unterschiedlich invasiver Operationsmethoden bei gleicher klinischer Indikation wurde das Risiko für postoperative Schmerzen bewertet anhand einer subjektiven Einschätzung auf der Schmerzskala von 1-5. Die Schmerzskalawerte (1-5) wurden dichotomisiert in die Bereiche 1 - 2 (keine oder wenig Schmerzen) und 3 - 5 (starke Schmerzen). *dichotom*

Berechnen Sie: Relatives Risiko, relative Risikoreduktion, sowie Number Needed to Treat unter OP 1 im Vergleich zu OP 2, starke Schmerzen nach der Operation zu entwickeln.

Interpretieren Sie die Ergebnisse!

$f_1 = \frac{60}{100} = 0,6 = 60\%$   
 $f_2 = \frac{80}{100} = 0,8 = 80\%$   
 $RR = \frac{60}{80} = 0,75 \approx 75\%$

	Gruppe 1: Keine / wenig Schmerzen	Gruppe 2: Starke Schmerzen	Summe
OP 1 mit Lokalanäst.	40	60	100
OP 2 mit Vollnarkose	20	80	100

$f_1 = \frac{40}{100} = 40\%$   
 $f_2 = \frac{80}{100} = 80\%$

$RR = \frac{40}{80} = 0,5 = 50\%$  Interpretation  $\rightarrow$  im OP 1 Lokalanästesie ist der Schmerzrisiko 50% im Vergleich zu OP 2.

$RRA = 1 - 0,5 = 0,5 = 50\%$  für starke Schmerzen im Vergleich zu

$NNT = \frac{1}{RD} = \frac{1}{0,2} = 5$  OP II

**AUFGABE 3:**

Gabe von Diclofenac bei postoperativem Zahnschmerz.

Für den Zykllooxygenase-Hemmer Diclofenac liegen Daten einer Studie vor, in der für jeden Patienten erhoben wurde, ob innerhalb von 6 Stunden nach Gabe von 50 mg Diclofenac bzw. eines Placebos eine Schmerzreduktion von mindestens 50 Prozent erreicht wurde.

Von 121 Patienten, die Diclofenac einnahmen, gaben 32 eine Schmerzreduktion an. In der Placebogruppe waren es 8 von 63 Patienten.

Erstellen Sie eine Vierfelder-Tafel und berechnen Sie die Risikodifferenz und das relative Risiko, unter Diclofenac-Gabe (im Vergleich zu Placebo-Gabe) keine Schmerzreduktion zu erreichen.

	SchmerzRed.	Keine SZ. Red.	Summe
Diclofenac	32	89	121
Placebo	8	55	63
	40	144	

$f_1 = 73,5\%$

$f_2 = 87,3\%$

$RD = 13,8$  Prozentpunkte  $\rightarrow$  Interpretation = unter Diclofenac ist

$RR = 0,84$

Risiko für keine Schmerzreduktion um 13,8 Prozentpunkte geringer als unter Placebo.

**AUFGABE 4:**

In einer Studie über den Effekt einer Medikation mit einem nichtsteroidalen Antiflogistikum auf das Auftreten einer Allergie wurden die folgenden Werte ermittelt:

	Allergie	keine Allergie
Medikament	40	10
kein Medikament	60	90

für Fall-Kontroll-Studie

Das Chanceverhältnis (Odds Ratio) für die Allergie beträgt:

- A) 1
- B) 3
- C) 6
- D) 8
- E) 9

warum?  $\frac{40 \cdot 90}{60 \cdot 10} = \frac{3600}{600} = 6$

Allergie Risiko unter der Wirkung des Medikaments ist 6 mal so hoch wie ohne Medikament

# Übung 7

$x_{ges} = 68$  <sup>Einnahme</sup>  $\rightarrow$  davon 10 erhalten Hypertonie  
 $x_{ges} = 62$  <sup>keine Einnahme</sup>  $\rightarrow$  22  $\sim$  Hypertonie

## Zu Aufgabe I

Interpretation Risiko in ~~placebo~~ <sup>placebo</sup> Gruppe ist 0,41 mal so hoch wie  
 in ~~placebo~~ <sup>placebo</sup> Gruppe

Risiko durch gabe die

0,41 mal so hoch wie unter placebo,  
 Senkung um relativ 59%.

$$RD = 15\% - 35\% = -20\%$$

Interpretation  $\rightarrow$  in Nifedipin Gruppe um 20 Prozent Punkte  
 gesünder  $\left( \text{oder um absolut } 20\% \right)$   
 absolutes Maß

RR = relatives Maß

## Aufgabe II

$$RR = 75\%$$

$$NNT = \frac{1}{\text{Risiko differenz}} = \frac{1}{0,2} = 5$$

5 Pat. müssen mit OPA statt 2 behandelt werden damit zusätzlich 1 Pat keine Schmerzen hat

20% / 100

Aufgabe III  $RR = 0,84$

Interpretation:~ Risiko für keine Reduktion  
beträgt unter Diclofenac 84%  
in Vergleich zu Placebo.

# Seminar 7

1.)

! evtl. keine 4-Felder  
Tafel !!

Krankheit

RR < 1 = Verringerung  
d. Risikos

		liegt nicht vor		liegt vor	
		A	40	B	58
Test	neg.				
	pos.	C	22	D	10

$$RR = \frac{IE}{\bar{IE}} = \frac{\frac{40}{68}}{\frac{22}{62}} = \frac{0,147}{0,354} = 0,415 \times 100 = \underline{\underline{41,52\%}}$$

↳ Das RR für die Asp. Gruppe beträgt ~40% d. Risikos er. Placebogruppe. ~~Das Risiko ist um 58% geringer~~  
 Haben das 0,4 fache Risiko zu erleiden

$$RD = 0,147 - 0,354 = \underline{\underline{-0,207}} \times 100 = \underline{\underline{-20,7\%}}$$

↳ Das Risiko für die Asp-Gruppe ein SSH zu erleiden liegt 20 Prozentpunkte unter dem d. Placebogruppe.  
 (absolut) | relativ = um 21% geringer.

2.)

$$RR = \frac{\frac{60}{100}}{\frac{80}{100}} = \frac{0,6}{0,8} = 0,75 = \underline{\underline{75\%}}$$

→ Das Risiko unter LA starke Schmerzen postop. zu entwickeln, liegt bei 75% d. Risikos d. OP2.

$$RRR = 1 - RR = 1 - 0,75 = 0,25 = \underline{\underline{25\%}}$$

→ Das Risiko unter OP1 starke Schmerzen zu entwickeln liegt 25% unter dem von

OP2

$$ARR = -RD = 0,2 \times 100 = \underline{\underline{20\%}}$$

20% - Punkte

→ das Risiko unter OP1 absolut um 20% geringer

$$NNT = \frac{1}{ARR} = \frac{1}{0,2} = \underline{\underline{5}}$$

→ Es müssen 5 Pat. behandelt werden, damit 1er weniger starke Schmerzen postop. entwickelt.

RD:  $0,6 - 0,8 = -0,2 \approx 20$  Prozentpunkte

3.)

4-Felder-Tafel

Seminar 7

	Krankheit / Ereignis	
	liegt nicht vor	liegt vor
exponiert	89	32
Ø-exponiert	55	8

$$RR = \frac{\frac{89}{121}}{\frac{55}{63}} = \frac{0,7355}{0,873} = 0,84 = 84\% \checkmark$$

→ Das rR unter Diclofenac keine Schmerzreduktion zu erhalten beträgt 84% d. Placebogruppe.  
 (Kl. d. d.?)

$$RD = 0,7355 - 0,873 = -0,1375 = -13,75\% \checkmark$$

→ Das Risiko unter Diclofenacgabe keine Schmerzreduktion zu erhalten ist ~14% unter dem Placebogruppe.

4.)

~~$$OR = \frac{f_1 / (1 - f_1)}{f_2 / (1 - f_2)} = \frac{40 / (1 - 40)}{39 / (1 - 39)} = \frac{40}{0,6} = \frac{39}{0,61} = 6$$~~

$$ODS - RATIO = \frac{f_1 / (1 - f_1)}{f_2 / (1 - f_2)}$$

$$OR = \frac{0,8 / 0,2}{0,4 / 0,6} = \underline{\underline{6}}$$

Allergierisiko unter der Wirkung des Medikamentes ist 6 mal so hoch wie ohne Medikament.

### AUFGABE 1( Vergleiche Übung 7)

In einem RCT zum Vergleich zweier unterschiedlich invasiver Operationsmethoden bei gleicher klinischer Indikation wurde das Risiko für postoperative Schmerzen bewertet anhand einer subjektiven Einschätzung auf der Schmerzskala von 1-5.

Die Schmerzskalawerte (1-5) wurden dichotomisiert in die Bereiche 1 - 2 (keine oder wenig Schmerzen) und 3 - 5 (starke Schmerzen).

	Gruppe 1: Keine / wenig Schmerzen <i>n=2</i>	Gruppe 2: Starke Schmerzen <i>3-5</i>	Summe
OP 1 mit Lokalanäst.	40	60	100
OP 2 mit Vollnarkose	20	80	100

*C<sub>1</sub> = 0,2*  
*C<sub>2</sub> = 0,8*

a) Interpretieren Sie die Konfidenzintervalle für die Effektmaße RR, RRR, ARR und NNT hinsichtlich des zu erwarteten Effektes unter folgenden Gesichtspunkten:

- Größe des Effektes und Präzision der Schätzung
- Sicherheit der Aussage bei der Verallgemeinerung auf die Gesamtpopulation
- Sicherheit für die Entscheidung Verschlechterung/Verbesserung. Vergleichen Sie dazu das Konfidenzintervall mit der jeweiligen Nulllage des gewählten Effektmaßes

*Wert zu 95%  
zwischen 0,62 - 0,91*

*Effektgröße*

*Nulllage 1*  
RR = 0,6 / 0,8 = 0,75 = 75 %

- 95 % Konfidenzintervall für RR: [0,62; 0,91]

*Risiko ist kleiner als  
→ von 0,62-fach bis 0,91-fach ist  
das Risiko nicht als unter Vollnarkose  
↳ signif. Werte Verringerung des  
Risikos  
Risiko starke Schmerzen unter Lokalanästhesie  
erhalten ist um 9% = 0,38%  
kleiner als unter Vollnarkose*

*Nulllage 0*

*das wahre unbekanntes Risiko liegt mit 90%  
zu 0,62 u. 0,91*  
RRR = 1 - RR = 25 %

- 95 % Konfidenzintervall für RRR: [0,09; 0,38]

*Nulllage 0*

ARR = -RD = 20 Prozentpunkte (= 0,2)

- 95 % Konfidenzintervall für ARR: [7,4 Prozentpunkte; 32,6 Prozentpunkte]

*Nulllage  
1/1000*

NNT = 1 / ARR = 1 / 0,2 = 5

- 95 % Konfidenzintervall für NNT: [3; 13]

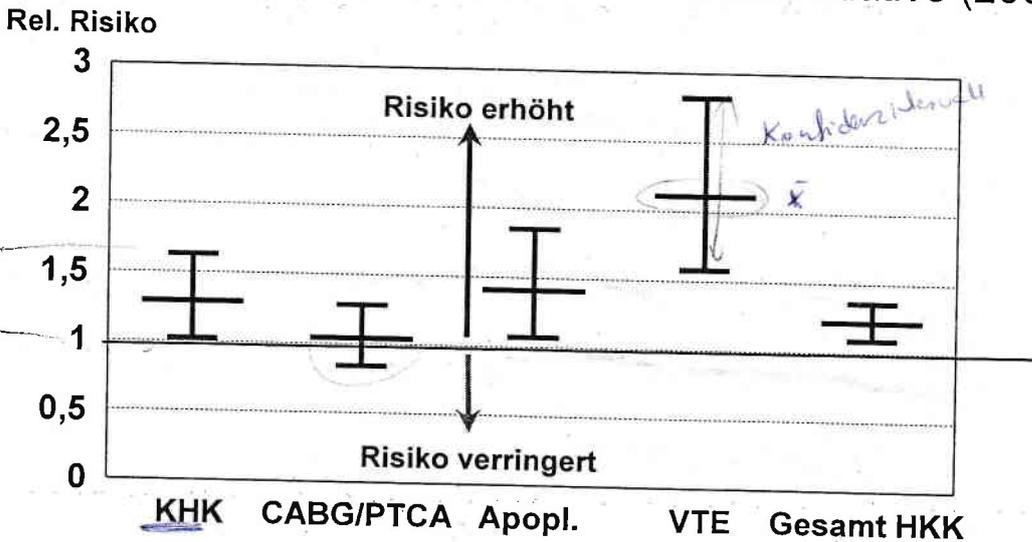
*RD = -20 mit 95*

**AUFGABE 2**

In der untenstehenden Abbildung sind Ergebnisse eines RCTs der Women's Health Initiative dargestellt (WHI Writing Group, JAMA 2002; 288: 321-33). Diese Interventionsstudie untersuchte die eventuellen Möglichkeiten des Einsatzes der HRT (Hormonersatztherapie) als primäre Präventionsmaßnahme bei kardiovaskulären Ereignissen. In der Grafik sind relative Risiken mit 95%-Konfidenzintervallen abgebildet.

Welche Outcomes wurden in dieser Studie gewählt? *kardiovaskuläre Ereignisse*  
*↳ das zu beobachtende Ende → KHK, CABG, Angioplastik, VTE, Gesamt HKK*  
 Interpretieren Sie die in den Grafiken dargestellten Ergebnisse!

Relative Risiken für kardiovaskuläre Ereignisse (HKK) durch HRT in der Primärprävention - Women's Health Initiative (2002)



Kardiovaskuläre Ereignisse durch HRT mit Östrogen + Gestagen

V\_EpiSoz\_HRTLit\_14.10.02.pr4 K. H. Greiser

JAMA 2002;288:321-33

- KHK = Koronare Herzkrankheit *Risiko signifikant erhöht*
- CABG = coronary artery bypass graft, koronare Bypass-Operation. *Risiko nicht signifikant erhöht*
- PTCA = perkutane transluminale koronare Angioplastie *Risiko signifikant erhöht*
- VTE = venöse Thromboembolie *Risiko hoch signifikant erhöht*
- HKK = Herz-Kreislauf-Krankheiten *Risiko signifikant erhöht*

3.

*Kleines Konfidenzintervall → präzises Ergebnis*

**AUFGABE 4:**

Gabe von Diclofenac bei postoperativem Zahnschmerz

Für den Zyklooxygenase-Hemmer Diclofenac liegen Daten einer Studie vor, in der für jeden Patienten erhoben wurde, ob innerhalb von 6 Stunden nach Gabe von 50 mg Diclofenac bzw. eines Placebos eine Schmerzreduktion von mindestens 50 Prozent erreicht wurde.

Von 121 Patienten, die Diclofenac einnahmen, gaben 32 eine Schmerzreduktion an.

In der Placebogruppe waren es 8 von 63 Patienten.

- Erstellen Sie eine Vier-Felder-Tafel und berechnen Sie die Risikodifferenz und das relative Risiko, unter Diclofenac-Gabe (im Vergleich zu Placebo-Gabe) eine Schmerzreduktion zu erhalten.

$RR = 2,08$       Risiko 75       $RR = \frac{32}{121} = 2,1$   
 $\frac{8}{63} = \frac{1}{7}$

	Diclofenac	Placebo
Schmerzred	32	8
Ø Schmerzred	89	55

$RD = 0,265 - 0,126 = 0,139$

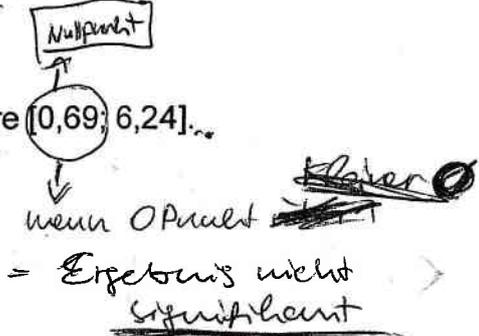
- Das 95%-Konfidenzintervall für das relative Risiko beträgt [1,02; 4,25]. Interpretieren Sie das!

mit 85% wechrsch. liegt d. Effekt zw. 1,02 und 4,25.

- Angenommen, das Konfidenzintervall für das relative Risiko wäre [0,69; 6,24]...

- Wie würden Sie dieses Ergebnis interpretieren?

keine signifikante Unterschiede zw. Med. und placebo



- Wovon hängt die Breite des Konfidenzintervalls ab?

- Anzahl d. Probanden
- Unerwünschte Selektivität α-Auswahl
- Variabilität α-Werte in der Stichprob.
- Größe d. Standardfehlers

**Zum Medikament:**

Diclofenac ist ein nichtsteroidales Analgetikum (NSAR), das bei leichten bis mittleren Schmerzen und Entzündungen eingesetzt wird. Es ist in zahlreichen Handelspräparaten enthalten (z.B. in Voltaren, Allvoran, Diclo-Phlogont, Monoflam usw., alles eingetr. Wz.). Diese Präparate werden u.a. eingesetzt bei entzündlichen und entzündlich aktivierten degenerativen rheumatischen Erkrankungen, bei nichtrheumatischen, mit Schmerzen einhergehenden Entzündungen und Schwellungen (z.B. bei Verletzungen oder nach Operationen) und bei akuten Gelenkentzündungen.

Typische Nebenwirkungen sind Magen- und Darmbeschwerden, die durch eine Hemmung der u.a. in der Magenschleimhaut vorkommenden Cyclooxygenase 1 hervorgerufen werden. Des weiteren können Störungen bei der Blutbildung und Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten.)

**Aufgabe 3** (vergleiche Seminar 9)

Bei 20 Patienten aus der Psychiatrie wurde die normale Schlafdauer objektiv bestimmt, was auf dem Wachsaaal ohne weiteres möglich ist. Die Patienten wurden dann mittels Randomisierung in 2 Behandlungsgruppen aufgeteilt: die Patienten der ersten Gruppe erhielten Dextro-Hyoscyamin-Hydrobromid, die Patienten der zweiten Gruppe erhielten das Laevo-Isomere des gleichen Medikaments. Bestehen Unterschiede zwischen den Isomeren bezüglich der Änderung der Schlafdauer bei den Patienten der Gruppe 2 (Laevo-Isomere), im Vergleich zu den Patienten der Gruppe 1 (Dextro-Isomere)?

Gruppe 1	
Patient	D
1	+0,7
2	-1,6
3	-0,2
4	-1,2
5	-0,1
6	+3,4
7	+3,7
8	-0,8
9	0,0
10	+2,0
M. Wert	0,59

Gruppe 2	
Patient	L
11	+1,9
12	+1,2
13	+1,1
14	+0,8
15	+0,4
16	+4,4
17	+5,5
18	+1,6
19	+4,6
20	+3,4
M. Wert	2,49

⇒ schlafen länger!

die Differenz ist 1,9

**Tab.:** Änderung der Schlafdauer in Stunden unter Medikamenteneinnahme (Dextro- bzw. Laevo-Isomere) im Vergleich zu der jeweiligen individuellen normalen Schlafdauer.

Das 95% Konfidenzintervall für die Differenz der mittleren Änderungen gegen normale Schlafdauer von Laevo-Isomere vs Dextro-Isomere beträgt:

untere Grenze des 95% Konfidenzintervalls = 0,17h

obere Grenze des 95% Konfidenzintervalls = 3,63h

↳ bezieht sich auf den Mittelwert!

[0,17h - 3,63h]  
Nullhypothese = 0  
Konfidenzintervall  
statistisch signifikant

→ mit 95% w. liegt d. Effekt zu. 0,17h und 3,63h  
(das Intervall schließt kein Effekt ein!)

Ausf. Wert

Wenn der Mittelwert 0 ist = kein Effekt!

# Seminar P

## Interpretation Konfidenzintervalle

① a)  $RR = 75\%$

$[0,62; 0,91]$

→ Das wahre unbekanntes Risiko liegt mit 95% im Intervall.

\*  $RRR = 25\%$

$[0,09; 0,38]$

→ Die wahre unbekanntes RRR liegt mit 95% Wahrscheinlichkeit im Intervall.

•  $ARR = 20$  Prozentpunkte

$[7,4; 32,6 PP]$

→ Die wahre unbekanntes ARR liegt mit 95% Wahrscheinlichkeit zwischen 7,4 und 32,6 Prozentpunkten

•  $NNT = 5$

$[3; 13]$

→ Die wahre unbekanntes NNT liegt mit 95% Wahrscheinlichkeit zwischen 3 und 13.

②  $[...]$

③  $2,49 - 0,59 = 1,9$  (= Mittelwertdifferenz)

$[0,17; 3,63]$

Outcome: Änderung d. Schlafdauer.

⇒ Nullage für Mittelwertdif. nicht im Intervall enthalten  
= Signifikante Verlängerung d. Schlafdauer!!

## SICHERHEIT

→ Wenn eine Studie unverzerrt ist, besteht eine 95% Wahrscheinlichkeit, dass das Intervall die wahre Effektgröße einschließt.

→ Je schmaler das Konfidenzintervall ist, desto sicherer kann man hinsichtlich d. wahren Effektgröße sein (= Präzision)

→ Wenn d. Wert der dem Zustand „Kein Effekt“ entspricht ( $RR=1$ ) raumheraus des Intervalls liegt, dann sind die Ergebnisse auf dem 5% Niveau statistisch signifikant.

## NULLAGEN

$RR$   
 $OR$   
 $NNT$  }  $\underline{1}$  → weil Quotient!  
(relativ)

$MW-Dif.$   
 $Walden-Dif.$   
 $RD$  }  $\underline{0}$  → weil Differenz!  
(absolut)

③ ② ② ② ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩  
80; 82; 90; 97; 97; 110; 116; 123; 126; 120

a)

→  $\text{MW} = 134,1$

→  $\text{Median} = 103,5$

b) Mittelwert

⊕ gut geeignet für mathematische Op's.

⊖ durch extreme Werte beeinflusst

Median



④ MC-Frage → ✓

**DIAGRAMM** mit negativen Werten?

④

4-Felder-Tafel	liegt nicht vor	liegt vor
exponiert	88	32
Ø exponiert	55	8

$$RR = \frac{\frac{32}{121}}{\frac{63}{121}} = \frac{0,264}{0,126} = \underline{\underline{2,109}}$$

$$RD = \underline{\underline{0,138}} \quad 0,264 - 0,126 = 0,138$$

### Interpretation $\alpha$ -Intervalle

$rR[1,02; 4,25]$  → Mit 95% Wahrscheinlichkeit liegt das wahre unbekannte relative Risiko im Intervall.

↳ signifikant!

### BREITE DES KONFIDENZINTERVALLS

- Größe  $\alpha$  Standardfehlers
- Gewünschten Sicherheit
- Variabilität  $\alpha$  Werte aus  $\alpha$  Stichprobe
- Größe  $\alpha$  Stichprobe.

Übung 9: Konfidenzintervalle und statistische Hypothesentests

**AUFGABE 1**

Formulieren Sie mögliche Null- und Arbeitshypothesen für den Vergleich des gemessenen Gesamtcholesterins zwischen den zwei durch Randomisation entstandenen Patientengruppen der 4S-Studie. Interpretieren Sie die ausgewählten Hypothesen im klinischen Zusammenhang!

Wählen Sie dazu aus den unten angegebenen Effektmaßen geeignete Effektmasse aus,

Effektmaße für Vergleiche:

T-Test  
am 2  $\bar{x}$  zu  
vergleichen.  
nur bei  
dichotomen  
Merkmale

Mittelwertdifferenz

$$\bar{x}_1 - \bar{x}_2$$

= 0 → bei gleichen Gruppen

Mediandifferenz

$$z_1 - z_2$$

kann man nehmen aber muss nicht

Risikodifferenz

$$f_1 - f_2$$

abs. (weil)

Relatives Risiko

$$RR = \frac{f_1}{f_2}$$

Risiko ist  $\frac{f_1}{f_2}$



**AUFGABE 2**

Mit einem konventionellen Diagnoseverfahren wurde bei 13,8 % einer Gruppe von Frauen ein Mammakarzinom festgestellt. Bei einem neuen Diagnoseverfahren steigt diese Rate bei einer gleichen Gruppe auf 14,7 %.

$PRH = 0,9 \%$

Als Konfidenzintervall für die Differenz beider Diagnoseraten bei einer Vertrauenswahrscheinlichkeit von 95 % ergibt sich das Intervall [-0,1 %; 1,9 %].

Welches Ergebnis erwarten Sie bei einem geeigneten statistischen Test zum Vergleich der Diagnoseraten bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 %?

- A Der Unterschied zwischen den Diagnoseraten ist signifikant, da er größer als 0,05 ist.
- B Ein geeigneter statistischer Test führt zu einem p-Wert von unter 5 %.
- C Aus der Interpretation eines Konfidenzintervalls ist keine Aussage über das Ergebnis eines statistischen Tests möglich.
- D Der Unterschied zwischen den Diagnoseraten muss als zufällig betrachtet werden Da die festgestellte Differenz im Konfidenzintervall liegt, ist die Differenz statistisch signifikant.
- E



$\chi^2$ -Test - / Chi-Quadrat-Test

0-Test  
0-0 = 0  
0-0 = 0

**AUFGABE 3 (vergleiche Seminar 8)**

*Max*

Bei 20 Patienten aus der Psychiatrie wurde die normale Schlafdauer objektiv bestimmt, was auf dem Wachsaal ohne weiteres möglich ist. Die Patienten wurden dann mittels Randomisierung in 2 Behandlungsgruppen aufgeteilt: die Patienten der ersten Gruppe erhielten Dextro-Hyoscyamin-Hydrobromid, die Patienten der zweiten Gruppe erhielten das Laevo-Isomere des gleichen Medikaments.

Bestehen Unterschiede zwischen den Isomeren bezüglich der Änderung der Schlafdauer bei den Patienten der Gruppe 2 (Laevo-Isomere), im Vergleich zu den Patienten der Gruppe 1 (Dextro-Isomere)?

Gruppe1	
Patient	D
1	+0,7
2	-1,6
3	-0,2
4	-1,2
5	-0,1
6	+3,4
7	+3,7
8	-0,8
9	0,0
10	+2,0
M.Wert	0,59

Gruppe2	
Patient	L
11	+1,9
12	+1,2
13	+1,1
14	+0,8
15	+0,4
16	+4,4
17	+5,5
18	+1,6
19	+4,6
20	+3,4
M.Wert	2,49

$\Delta \bar{x} = 1,9$   
 $\rightarrow$   $H_0 = \text{abgelehnt}$   
*liegt außerhalb der signifikanten Intervall.*  
*see*

Tab.: Änderung der Schlafdauer in Stunden unter Medikamenteneinnahme (Dextro- bzw. Laevo-Isomere) im Vergleich zu der jeweiligen individuellen normalen Schlafdauer.

1) Haben die beiden Schlafmittel unterschiedliche Wirkung? *Ja*

a) Formulieren Sie die statistische Hypothese dieser Frage und die dazugehörige Nullhypothese.

b) Prüfen Sie diese Hypothesen

Legen Sie zur Hypothesenprüfung die Signifikanzschranke von 5% fest. Ziehen Sie zur Beurteilung

das Effektmaß Mittelwertdifferenz,  
 das 95% Konfidenzintervall,  
 und das Ergebnis des statistischen Testes heran.

*2,49 - 0,59 = 1,9*  
*5% Signifikanzschranke*  
*95% Konfidenzintervall*

Benutzen Sie die untenstehenden Ausgaben des Statistikprogrammes SPSS (im Output: Vergleich Dextro vs Laevo, Sig. (2-seitig) steht für den p-Wert)

Test bei unabhängigen Stichproben

	T-Test für die Mittelwertgleichheit						
	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
						Untere	Obere
Verlängerung der Schlafdauer in h	-2.310	18	0,033	-1.90000	.82258	-3.62818	-.17182

*p-Wert*  
*daraus kann Standardfehler berechnet werden.*

#### AUFGABE 4

Die Wirksamkeit einer neuen Therapiemethode bei Migräne wurde anhand der Kopfschmerztag gegenüber einer Standardmethode in einer randomisierten Studie geprüft. Das Ergebnis soll verallgemeinert werden.

- Formulieren Sie die Null- und Alternativhypothese!
- Was bedeutet das Testergebnis, dass der in dem RCT aufgezeigte Unterschied von durchschnittlich 3 Tagen mehr Kopfschmerzen unter Standardtherapie nicht signifikant ist. (p-Wert 0,18; Signifikanzschranke  $\alpha = 5\%$ )? Erklären Sie in wenigen Sätzen.

*3 Tage (ca) - Kopfschmerzen unter Standardtherapie ist zufällig.  
Anzahl der*  
Ha Die Kopfschmerztag-Unterschiedet sich in der 6-fachen Vergleichsgruppen signifikant und nicht zufällig. *umfang d. Studie ist zu klein*

#### AUFGABE 5

In einem randomisierten Tierversuch soll geprüft werden, ob eine bestimmte exogene Noxe die Mortalität von Mäusen beeinflusst. Um dies zu untersuchen, wird jeweils eine Stichprobe von 80 Mäusen dieser Noxe ausgesetzt oder nicht und danach einen Monat beobachtet. Man stellte fest, dass von den exponierten Mäusen 60% überlebten, während von den nichtexponierten Mäusen 95% den Monat überlebten.

- Erstellen Sie zu den angegebenen Daten eine geeignete Kreuztabelle.
- Berechnen Sie die absolute und relative Risikoerhöhung für eine exponierte Maus im 1. Monat zu versterben, im Vergleich zu den nichtexponierten Mäusen.
- Interpretieren Sie das 95% Konfidenzintervall [2,96; 21,57] für das relative Risiko für eine exponierte Maus im 1. Monat zu sterben, im Vergleich zu den nichtexponierten Mäusen.
- Prüfen Sie, ob sich die Überlebenswahrscheinlichkeit für eine exponierte Maus im ersten Monat von den Überlebenswahrscheinlichkeiten der nichtexponierten Mäusen mehr als zufällig unterscheidet, indem Sie das Ergebnis des durchgeführten statistischen Hypothesentests ((p-Wert < 0,001) bei einer Signifikanzschranke  $\alpha = 5\%$  formulieren.
- Wie heißt dieser Test?

c - die Wahr

*Chi-Quadrat Test  $\chi^2$ -Test.*

*↓  
Vergleicht 2 Prozentzahlen*

*reine Fall*

*T-Test um 2  $\bar{x}$  zu vergleichen*

# Übung 9

1

Nullhypothese  $H_0$ : Keine Unterschiede zwei Gruppen

Alternativhypothese  $H_A$ : Es ex einen Unterschied

Test ist sig.  $\rightarrow$  P-Wert  $\leq 0,05$

d.h.  $H_0$  ist zu verwerfen

	$H_0$ ist falsch	$H_0$ richtig
Test ist signifikant $P \leq 0,05$	$H_0$ ist zu verwerfen ✓	Fehler 1. Art $< 5\%$ Mein Test ist signifikant aber ich habe keine Unterschiede. (Patientenrisiko)
Test nicht signifikant $P > 0,05$	Fehler 2. Art 10% oder 20% akzeptiert. ↓ Ich habe Unterschiede, aber ich kann sie nicht zeigen. (Produzentenrisiko)	✓

Aufgabe I  $H_0$ : Die Differenz der mittleren Cholesterinwerte ist im Mittel Null.  
kann ~~nicht~~ zufällig sein

in bezug auf Mittelwert differenz  $H_A$ : Die Differenz der mittleren Cholesterinwerte ist von Null verschieden  $\rightarrow$  ist nicht zufällig

Aufgabe II a)  $H_A$ : Der Unterschied beider Medikamente in der Verlängerung der Schlafdauer ist im Mittel von Null verschieden.

$H_0$ : Der Unterschied  $\sim \sim \sim \sim \sim$  ist im Mittel Null.

Der beobachtete oder noch extremer Unterschied ( $\geq 19h$ ) tritt bei Gültigkeit von  $H_0$  mit einer Wahrscheinlichkeit von  $p = 3,3\%$  auf.

## Aufgabe 4

### Aufgabe 5

	Exponiert	Nicht Exponiert
Maus lebt	48	76
Maus verstorben	32	4
	80	80

aus der Differenz  $\leftarrow$  bekommen wir

60 Lebens

95% leben

= 35 Punkte

Risikodifferenz (RD) =  $0,35 \cdot 100$  Punkte = 35 Prozentpunkte

Relatives Risiko (RR) = 8

$$\frac{32}{80} \div \frac{4}{80} = 8$$

c) Die Wahrscheinlichkeit  $P_{95}$ , daß der Maus unter Risiko ist 8 mal höher ( $2,96 = 2 \cdot 1,57$ ) <sup>Mal</sup> Versterben liegt bei 95%  
in Intervall

d) Mit einer sehr kleinen Irrtumswahrscheinlichkeit ( $p < 0,001$ ) haben die exponierten Mäuse im 1. Monat eine schlechterer ÜL-Wahrscheinlichkeit als Nicht exponierten Überlebens

e)  $\chi^2$ -Test  $\chi^2$ -test dichotome Leben oder Tod

# Seminar 9

①

0-Hypothese → Zwischen den beiden Therapien besteht kein stat. signifikanter Unterschied und wenn doch kommt dieser durch Zufall zustande.  
(mittleres Gesamtcholesterin)

Alternativhypothese → Zwischen den beiden Therapien besteht ein signifik. Unterschied, der nicht zufällig bedingt ist.  
(mittleres Gesamtcholesterin)

⊕

(mittleres Gesamtcholesterin)

metrisches Effektmaß — Mittelwertdifferenz  
Mediandifferenz

②  $RD = 0,9$  ⇒  $0 = \text{"Kein Effekt"}$  liegt im Intervall = statistisch nicht signifikant  
⇓  
→ Der Unterschied muss als zufällig betrachtet werden [0]

③ statistische Hypothese =

0-Hypothese → Die mittlere Schlafdauer der beiden Gruppen unterscheidet sich nicht und wenn doch, dann durch Zufall bedingt.

statistische Hypothese → Die mittlere <sup>Änderung d.</sup> Schlafdauer der beiden Gruppen unterscheidet sich signifikant und dieser Unterschied ist nicht zufällig bedingt.

Intervall: [0,17; 3,63] ; p-wert = 0,033

↓  
statistisch signifikant

↓  
Stat. signifikant

Legen Sie zur Hypothesenprüfung die Signifikanzschwelle von 5% fest.

↳ Mit 95% Wahrscheinlichkeit beträgt die Schlafdauer d. Gruppe 2 das 0,17 bis 3,63 fache d. Schlafdauer von Gruppe 1.

⇒ Die Ergebnisse sind auf dem 5% Niveau statistisch signifikant.

4.

a) Outcome = Kopfschmerztafel.

b) Sinnvolles Effektmaß: mittlere Anzahl d. Kopfschmerztafel Risikodifferenz?

Nullhypothese → Die mittlere Anzahl an Kopfschmerztafeln unterscheidet sich in beiden Gruppen nicht und wenn doch, dann zufällig.

A-Hypothese → Es gibt einen signifikanten US zwischen beiden Gruppen der nicht zufällig bedingt ist.

c) • p-wert = 0,18  $\Rightarrow$  0,05 = stat. nicht signifikant

•  $\alpha = 5\% \Rightarrow \alpha = 0,05$  ?



- Ein Effekt d. Therapie ist statistisch nicht gesichert
- Es liegt kein Effekt vor
- der Umfang d. Studie ist zu klein
- Das Ergebnis ist durch den Zufall allein erklärbar.

Wie 3 Tage mehr Kopfschmerzen unter Standardtherapie ist zufällig.

5.

a)

Exposition	Ergebnis		Summe
	liegt nicht vor	liegt vor (tal)	
exponiert	48	32	80
⊘ exponiert	76	4	80

b) • relative Risikoerhöhung:  $\frac{32/80}{4/80} = \frac{0,4}{0,05} = 8 \Rightarrow$  Das rR für eine exp. Maus im 1. Monat zu sterben beträgt das 8-fache d. Vgl-Gruppe

• absolute Risikoerhöhung:  $RD = 0,35$  Prozentpunkte  
 $ARR = -RD = -0,35 \Rightarrow$  Das absolute Risiko für eine exponierte Maus im 1. Monat zu sterben beträgt 35 Prozentpunkte im Vgl. zur nicht exponierten.

## Seminar 9

c) Interpretieren Sie das 85% Konfidenzintervall

$[2,96; 21,57]$

Das wahre unabh. NR liegt zu einer 85% Wk. im Konfidenzintervall  $[2,96; 21,57]$ .

→ Mit 85% Wahrscheinlichkeit beträgt das (rel.) Risiko für eine exponierte Maus das 2,96 bis 21,57 fache d. Risikos d. Vergleichsgruppe im 1. Monat zu versterben. → Die Wahrscheinlichkeit dass die [stat. signifikant] Maus stirbt beträgt 85%.

d)  $p\text{-wert} < 0,001$  bei Signifikanzschwelle  $\alpha = 5\%$

→ Das Ergebnis des Testes ist statistisch signifikant auf d. 5%-Niveau bei  $p < 0,001$ . Die Unterschiede im Überleben der beiden Gruppen kommen nicht zufällig zustande. Die Alternativhypothese trifft zu, die Nullhypothese ist abzulehnen. ✓

e) wie heißt dieser Test?

→ Chi quadrat  $\chi^2$ -Test

(= Prüfung d. statistischen Signifikanz einer Differenz zwischen zwei oder mehr Prozentzahlen, wenn die Beobachtungszahl ausreichend groß ist) ✓

⇒ Fehler 1. Art: Beim Test einer Hypothese liegt ein Fehler 1. Art vor ( $\alpha$ -Fehler), wenn die  $H_0$ -Hypothese zurückgewiesen wird obwohl sie in Wirklichkeit wahr ist.

Chi<sup>2</sup>  
- dichotom  
- uge. Risiken

J-test

MW

Übung 10: Studienplanung, Überlebenszeitanalysen

**Aufgabe 1:**

Innerhalb einer randomisierten onkologischen Studie wurden zwei Gruppen von Leukämiepatienten bezüglich ihrer Remissionszeiten nach Abschluss der Primärtherapie verglichen. Gruppe 1 erhielt während der Behandlung ein Medikament zur Standardtherapie Radiatio, Gruppe 2 wurde mit Placebo und Radiatio behandelt. Die folgenden beiden Tabellen geben Auskunft über die Remissionszeiten (ereignisfreies Überleben) nach Beginn der Therapie in Wochen.

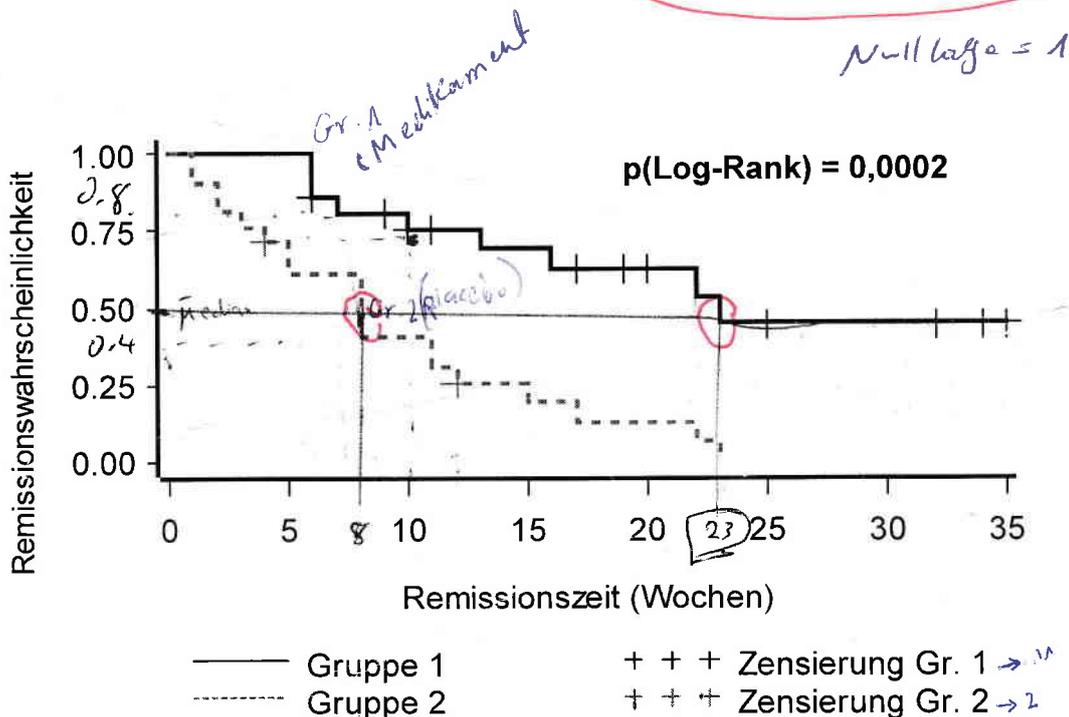
*untersucht*  
 Gruppe 1 (Medikament), n = 21  
 6, 6, 6, 6+, 7, 9+, 10, 10+, 11+, 13, 16, 17+, 19+, 20+, 22, 23, 25+, 32+, 34+, 35+

*placebo = Kontroll.*  
 Gruppe 2 (Placebo), n = 21  
 1, 1, 2, 2, 3, 4, 4+, 5, 5, 8, 8, 8, 8, 11, 11, 12, 12+, 15, 17, 22, 23,

"+": Zensurierung

*ereignisfreies Überleben  
 Remissionszeiten*

1. Um was für ein Studiendesign handelt es sich und welcher klinische Outcome wurde für den Gruppenvergleich festgelegt? *F.k.S.: Randomisierte kontrollierte Studie*
2. Warum wurde ein Endpunkt gewählt, bei dem zensierte Beobachtungen auftreten können? Erklären Sie den Begriff Zensurierung.
3. Beschreiben Sie das Ergebnis der neuen medikamentösen Therapie anhand der dargestellten Kaplan-Meier-Kurven! Vergleichen Sie dazu die aus der Grafik ablesbaren medianen Remissionszeiten sowie die Remissionsanteile nach 10 Wochen beider Gruppen. Interpretieren Sie den ablesbaren Effekt der medikamentösen Therapie in wenigen Sätzen. Benutzen Sie dazu geeignete Effektmaße.
4. Formulieren Sie die Null- und Arbeitshypothese dieser Studie.
5. Führen Sie eine zufallskritische Prüfung durch, indem Sie den angegebenen p-Wert des Log-Rank-Testes interpretieren. *p-wert < 0,05 % ~ statistisch signifikant erscheinend*
6. Ein Vergleich der Risiken im gesamten Zeitverlauf ergibt ein Hazard Ratio von 4,12 mit einem 95%-Konfidenzintervall von [1,82; 9,32] für die Placebogruppe im Vergleich zur Medikamentengruppe. Interpretieren Sie dieses Ergebnis.



Übung 10: Studienplanung, Überlebenszeitanalysen

**Aufgabe 2:**

In einer randomisierten klinischen Studie war der Effekt eines niedermolekularen Heparins (im Vergleich zu einer Placebogruppe) zur Prophylaxe von Thrombosen nach dem Einsatz künstlichen Knie- oder Hüftprothesen untersucht worden (Heit JA et al. Ann Intern Med. 2000;132:853-61). In der Veröffentlichung beschreiben die Autoren, wie sie auf die erforderliche Fallzahl gekommen sind:

„Wir haben einen Thrombosenanteil von 4% in der Placebogruppe und von 1,5% in der Heparingruppe angenommen. Bei einer Power von 90% und einem Signifikanzniveau von 5% benötigen wir 976 Patienten in jeder Studiengruppe, um einen signifikanten Therapieeffekt zu entdecken.“

(Anmerkung: Die Power ist die Wahrscheinlichkeit, einen Therapieeffekt zu entdecken, wenn er tatsächlich vorhanden ist. Diese ist somit =  $1-\beta$ , d.h. der  $\beta$ -Fehler ist hier gleich 10%)

- Welche Information muss in die Fallzahlplanung gesteckt werden? Überlegen Sie, woher die Studienleitung diese Information haben könnte.
- In welche Richtung (größer oder kleiner?) würde sich die erforderliche Fallzahl verändern, wenn ein Thrombosenanteil in der Placebogruppe von 2% angenommen wird.
- In welche Richtung (größer oder kleiner?) würde sich die erforderliche Fallzahl verändern, wenn die Studienleitung eine Power von 80% haben will.

*unterschied zw. den 2 Gruppen & Differenz*  
*größer = je kleiner der Effekt ist - verlängern wir mehr Fallzahl*  
*Kleinere Power = je höher power ist, desto weniger Fallzahl. verlängern wir.*

**Aufgabe 3:**

Eine Nichtregierungsorganisation möchte eine Trinkwasseraufbereitungsanlage im südlichen Bangladesh installieren. Um später einen eventuellen Effekt dieser Anlage messen zu können, soll vor der Installation die jährliche Inzidenz von Durchfallerkrankungen bei Kindern unter 5 Jahren in dieser Region bestimmt werden. Da die lokalen Gesundheitsstatistiken eine valide Schätzung nicht zulassen, soll eine eigene Erhebung stattfinden.

Es wird dazu eine ungefähre Inzidenz von 4 % angenommen, die Schätzung soll dabei aber so genau sein, dass die wahre Durchfallinzidenz mit 95%-iger Wahrscheinlichkeit in einem Intervall mit 2%-Punkten Länge ( $\pm$  1%-Punkte) um die geschätzte Inzidenz liegt.

Wie groß muss die Stichprobe sein, damit dies gewährleistet ist?

Betrachten Sie dazu die folgende Tabelle mit 95%-Konfidenzintervallen und zugehörigen Fallzahlen:

Bei einer Fallzahl von ... .. erhalten wir ein 95%-Konfidenzintervall von  
 (und einer geschätzten Inzidenz von 4%)

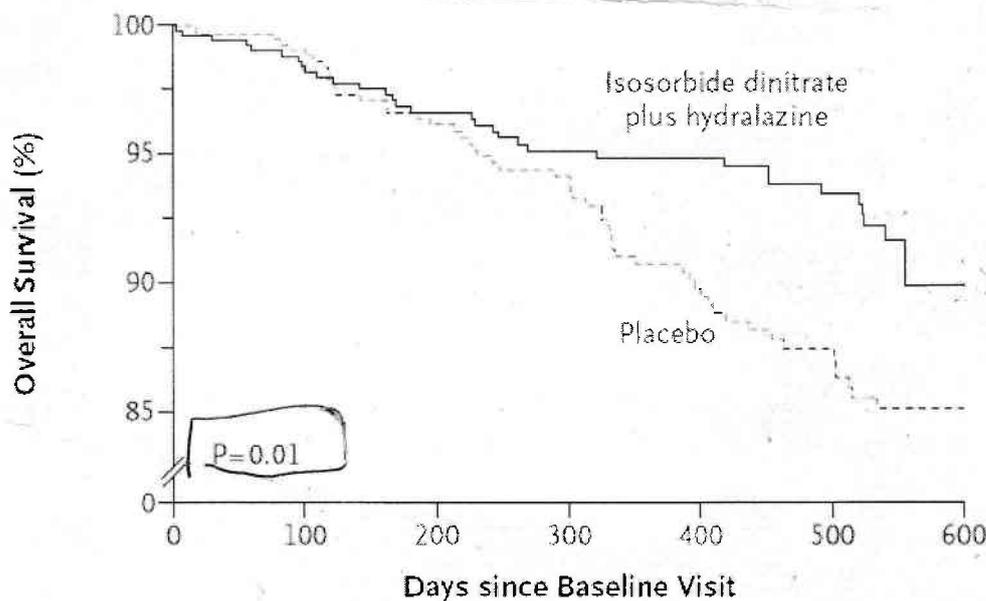
50	[0% ; 9,43%]
100	[0,15% ; 7,84%]
250	[1,57% ; 6,42%]
500	[2,28% ; 5,71%]
1000	[2,78% ; 5,21%]
<u>1500</u>	[3,00% ; 4,99%]
2000	[3,14% ; 4,85%]
2500	[3,23% ; 4,76%]
3000	[3,29% ; 4,70%]
3500	[3,35% ; 4,64%]
4000	[3,39% ; 4,60%]

**Aufgabe 4:**

In einer randomisierten Studie wurde der Nutzen einer kombinierten Gabe von Isosorbiddinitrat und Hydralazin im Vergleich zu Placebo daraufhin geprüft, ob bei schwarzen Amerikanern mit eingeschränkter Herzfunktion die Lebenszeit verlängert werden kann. (N Engl J Med. 2004 Nov 11;351(20):2049-57.)

Welche der folgenden Aussagen zu unten stehendem Kaplan-Meier-Plot ist korrekt? (Anmerkung: Der in der Grafik angegebene p-Wert gehört zum parallel durchgeführten Log-Rank-Test)

- A Das Sterberisiko ist in beiden Gruppen ungefähr gleich.
- ~~B~~ Das Sterberisiko in der Behandlungsgruppe ist an Tag 100 statistisch signifikant erniedrigt.
- C Das Sterberisiko in der Behandlungsgruppe ist an Tag 100 statistisch signifikant erhöht.
- D** Die Sterberisiken von Behandlungs- und Placebogruppe sind statistisch signifikant verschieden.
- E Zum Vergleich der beiden Kaplan-Meier-Kurven haben die Autoren korrekterweise den t-Test für unverbundene Stichproben benutzt.



No. at Risk							
Placebo	532	466	401	340	285	232	24
Isosorbide dinitrate plus hydralazine	518	463	407	359	313	251	13

**Aufgabe 5:**

Ein gut ausgearbeitetes Studienprotokoll sollte Angaben enthalten über

- 1 die Ein- und Ausschlusskriterien für die Beobachtungseinheiten
- 2 die Wahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art ( $\alpha$ -Fehler)
- 3 die statistischen Auswertungsverfahren
- 4 den Stichprobenumfang

- A nur 3 ist richtig  
B nur 1 und 4 sind richtig  
C nur 3 und 4 sind richtig  
D nur 2, 3 und 4 sind richtig  
 E 1-4 = alle sind richtig

# Seminar 10

Aufgabe 1

1.) Randomized controlled trial.  
RCT ; Outcome = Remissionszeiten.

2.) Zensurierung: Wenn Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt aus irgendeinem anderen Grund als wegen des Outcome-Ereignisses aus d. Studie ausscheiden, werden ihre Beobachtungszeiten zensuriert und alle Pat. ab da nicht mehr im Nennerszeitpunkt zensierte Beobachtungen haben keinen Bezug zur Prognose! (Sollte!)  
↳ zensierte Daten können immer bei einer RCT auftreten.

3.) Ergebnis:

Vgl. der Remissionszeiten: 8 vs. 23 Wochen.  
0,4 vs. 0,8

**"KAPLAN-MEIER"  
KURVE**

→ immer so ausgewertet?

→ Therapie I scheint wirkungsvoller zu sein, • Remissionswahrscheinlichkeit = höher  
• Remissionszeit ist länger.

4.) 0-Hypothese: Es gibt keinen signifikanten US in d. (mittleren) Remissionszeit und wenn dann nur zufällig.  
A-Hypothese: Es gibt einen signifikanten Unterschied, der nicht zufällig bedingt ist.

5.)  $p = 0,0002 < 0,05 \Rightarrow$  Statistisch relevant!

6.)  $n_{\text{Mittage}} = 1 \rightarrow$  außerhalb der Konfidenzintervall [1,82 - 9,32] → Signifikant

2.) → Je geringer die Prävalenz einer Erkrankung, desto mehr Leute müssen untersucht werden um einen Effekt festzustellen.

→ POWER verhält sich umgekehrt zur Sens. ~~...~~

3.) ✓

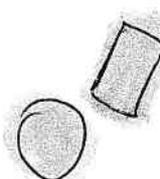
4.) ✓

5.) ✓

⇒ Wenn man weniger Therapiemöglichkeiten entdecken möchte, braucht man weniger Leute

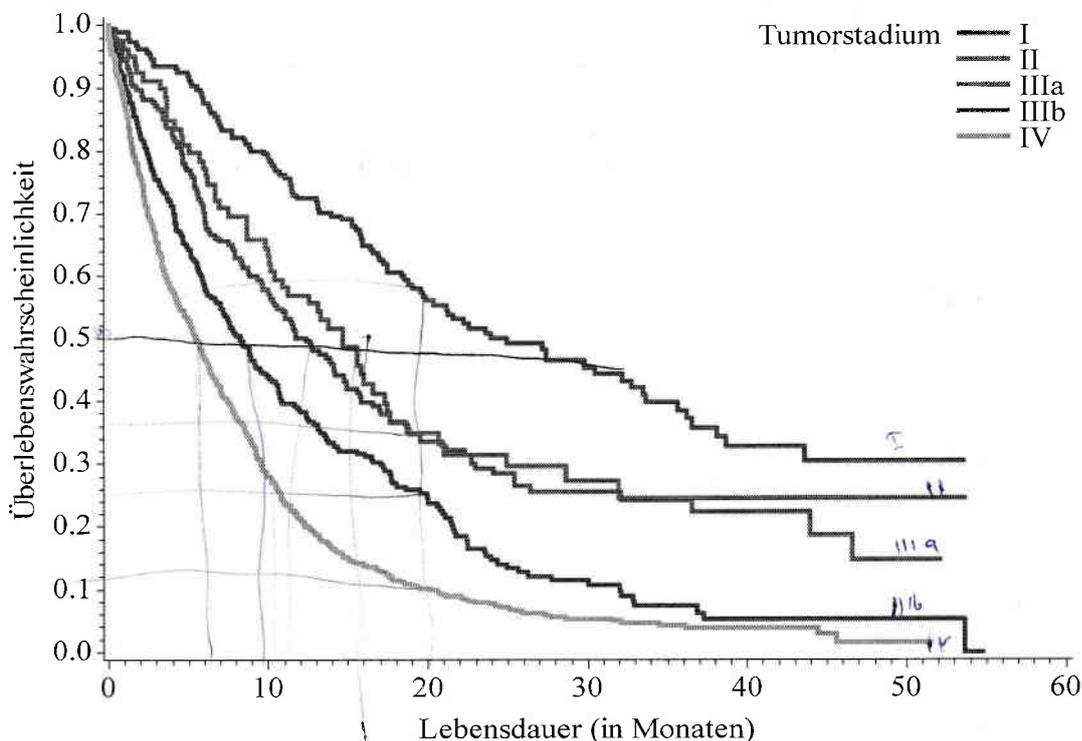
7.) **Fallzahlen**

Pow. ↓ ; Leute ↓



**Aufgabe 1:**

Die nachstehende Abbildung zeigt die Kaplan-Meier-Kurven für das Überleben seit Diagnosezeitpunkt bei Lungenkrebs für die verschiedenen Tumorstadien in der Halluca-Studie (Bollmann et al. 2004, Strahlentherapie & Onkologie 8, 488–496).



Die folgende Tabelle gibt das Ergebnis der Cox-Analyse (Hazardratios) für die Tumorstadien bezüglich des Gesamtüberlebens an (adjustiert für Alter, Geschlecht, ECOG und Histologie).

Cox Modell	Hazard Ratio
Stadium I	1.00
Stadium II	1.58 (1.13-2.19)
Stadium IIIa	1.81 (1.40-2.34)
Stadium IIIb	2.58 (2.04-3.26)
Stadium IV	3.84 (3.10-4.76)

*RR = wie die Referenzgruppe dafür = Stadium I bei RR → Placebo*

Welches Tumorstadium wurde als Referenzgruppe gewählt? Bewerten Sie die prognostische Relevanz des Tumorstadiums für das Gesamtüberleben.

→ Stadium I → mit zunehmendem Stadium nimmt die Überlebenszeit ab.

Median überleben in Tumorstadiums

**Aufgabe 2:**

Die folgende Abbildung zeigt die Ergebnisse der Nachbeobachtung einer kleinen Kohortenstudie zum Zusammenhang zwischen Rauchen und dem Auftreten von Herzinfarkten. Die Exposition Rauchen wurde kodiert:

E = exponiert  
 N = nicht exponiert.

Exposition	ID	Kalenderjahr				
		1995	1996	1997	1998	1999
E	1					MI
N	2				L	
N	3			K		
E	4				MI	
E	5					S
E	6					S
N	7					MI
E	8			L		
N	9					S
N	10					S
E	11		MI			
E	12				K	
N	13					S
N	14					MI
N	15					S
E	16				MI	

Legende:  
 ID= Probandennummer  
 MI= Myokardinfarkt  
 S= Studienende (Beobachtungszeit beendet)  
 K= konkurrierendes Ereignis (z.B. verstorben an Lungenkarzinom)  
 L= Loss to follow up

*Handwritten notes:*  
 EXP = 26  
 nicht EXP = 33  
 am RR zu berechnen müssen wir erstmal die Inzidenzrate berechnen für EXP. und für N.E.  
 $IR_E = \frac{4}{26} = 0,153$   
 $IR_{nichtEXP} = \frac{2}{33}$   
 $RR = \frac{0,153}{\frac{2}{33}} = 2,54$

Berechnen Sie die Personenzzeit unter Risiko für die Exponierten und die Nichtexponierten! Berechnen und interpretieren Sie das Relative Risiko!  $\Rightarrow$  Risikodifferenz (RD)  
 $\frac{4}{26} - \frac{2}{33}$

**Aufgabe 3:**

Stellen Sie sich vor, Sie hätten eine Kohortenstudie mit 500 Exponierten (E) und 500 Nichtexponierten Personen (N). In beiden Gruppen erleiden jeweils 50 Personen in der 5-jährigen Nachverfolgungszeit das Ereignis von Interesse. In der ersten Gruppen traten alle Ereignisse in den ersten 3 Jahren auf, in der zweiten Gruppe traten alle Ereignisse im 3.-5. Jahr der Nachbeobachtung auf. Welchen Einfluss wird das auf die folgenden Effektmaße haben:

*Handwritten notes for Aufgabe 3:*  
 Effektmaß<sub>1</sub>:  $\frac{50/500}{50/500} = 1$   
 Effektmaß<sub>2</sub>:  $> 1$   
 Kumulative Inzidenz<sub>E</sub>/Kumulative Inzidenz<sub>N</sub>  
 Inzidenzrate<sub>E</sub>/Inzidenzrate<sub>N</sub>  
 Das Personenzzeitkonzept (Inzidenzraten mit Personenzzeit unter Risiko) ist genauer, da Faktoren/Expositionen Krankheitsbeginn vorziehen, Risikofaktoren ist.  
 größer als deshalb  $> 1$  wird größer -  
 unvorl. ändert d.h. keinen Einfluss

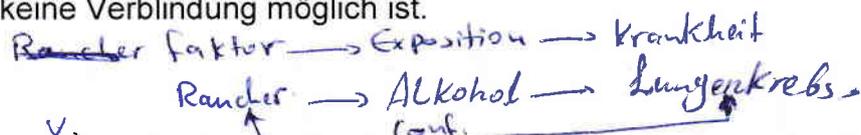
Beobachtungsstudie sind meist

**Aufgabe 4:**

Ein Hauptproblem, das durch fehlende Randomisierung bei Kohortenstudien entsteht, ist:

- a) Die Möglichkeit, dass ein Faktor, der zu der Exposition führte, die Erkrankung eher verursachte als die Exposition selbst.
- b) Die Möglichkeit, dass ein größerer Anteil der Studienteilnehmer exponiert gewesen sein könnte.
- c) Die Möglichkeit, dass ein kleinerer Anteil der Studienteilnehmer exponiert gewesen sein könnte.
- d) Dass ohne Randomisierung die Durchführung der Studie länger dauern würde.
- e) Dass keine Verblindung möglich ist.

**Aufgabe 5:**



Im Rahmen der Women's Health Study wurde u.a. die Rolle der systemischen Inflammation als Prädiktor für kardiovaskuläre Erkrankungen untersucht (N Engl J Med. 2002;347[20]:1557-65). Hierzu wurde der in der Basisuntersuchung der Inflammationsmarker C-reactive protein (CRP) bei 27.939 gesunden Frauen gemessen. Alle Frauen wurden dann durchschnittlich 8 Jahre nachbeobachtet und alle neu aufgetretenen kardiovaskulären Ereignisse dokumentiert. Die folgende Tabelle zeigt die Relativen Risiken (RR) für eine kardiovaskuläre Erkrankung (Herzinfarkt oder Schlaganfall) in Abhängigkeit des CRP-Levels.

CRP-Werte ↓	Exposition				
	1. Quintil ≤ 0,49 mg/dl	2. Quintil > 0,49-1,08 mg/dl	3. Quintil > 1,08-2,09 mg/dl	4. Quintil > 2,09-4,19 mg/dl	5. Quintil > 4,19 mg/dl
Rohes RR (95% KI)	1,0	1,8 (1,1-2,7)	2,3 (1,5-3,4)	3,2 (2,2-4,8)	4,5 (3,1-6,6)
Altersadjustiertes RR (95% KI)	1,0	1,5 (1,0-2,4)	1,8 (1,2-2,8)	2,5 (1,7-3,7)	3,6 (2,5-5,2)

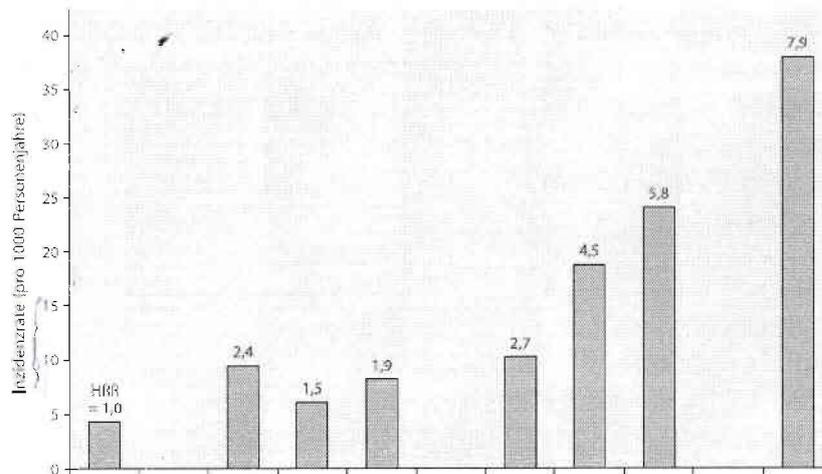
- a) Um welchen Studientyp handelt es sich? Kohorte studie.
- b) Welche Gruppe dient als Referenzgruppe bei der Berechnung der RR? Welchen Zweck erfüllt die Referenzgruppe in einer Kohortenstudie? 1. Quintil
- c) Warum wurden zwei RRs pro Quintil berechnet (rohes und altersadjustiertes RR)? Die Gruppe, mit der wir alle andere Gruppen vergleichen  
 Wie lassen sich die unterschiedlichen Werte der RRs pro Quintil erklären? Für welche Faktoren neben dem Alter könnte man noch adjustieren / korrigieren? Diabetes, Gewicht, Rauch, Blutzucker  
Um den Alters effekt zu brechen, weil mit steigendem Alter CRP ↑
- d) Welche Schlussfolgerungen kann man aus dem Ergebnis ziehen? erhöht wird.

Je höher CRP ist desto Risiko ↑  
 and Alter  
 Kardiovaskuläre Erkrankung

um diesen conf. und für Alter zu eliminieren

**Aufgabe 6:**

In der folgenden Abbildung sehen Sie Hazard Ratios (können interpretiert werden als Relative Risiken) einer Cox-Regressionsanalyse für verschiedene Risikofaktoren in Bezug auf die Zeit bis zum Herzinfarkt bei Männern. Die Daten stammen aus dem 13-Jahres-Follow-up der MONICA Augsburg-Kohortenstudie (Z Kardiol 2003;92:445-454)



Risikofaktor-Kombination	0	1	2	3	4	5	6	7
Art. Hypertonie ( $\geq 160/95$ mm Hg)	0	0	1	0	1	1	0	1
TC/HDL-C-Quotient $\geq 5,5$	0	0	0	1	1	0	1	1
Rauchen ( $\geq 1$ Zig./Tag)	0	1	0	0	0	1	1	1
Herzinfarkte/Beobachtungen	19/373	14/133	9/110	14/148	10/73	6/35	25/107	10/33

Abb. 1 Altersadjustierte Inzidenzraten sowie Hazard Rate Ratios (HRR) für Risikofaktor-Kombinationen hinsichtlich der Inzidenz von Herzinfarkten bei Männern (N=1012)

① Interpretieren Sie die Abbildung. ② Welche Angaben würden Sie sich zusätzlich wünschen, um eine Aussage zur Präzision der Ergebnisse zu machen? Welche Faktoren könnten als Confounder (Störgrößen) die untersuchten Assoziationen verzerren?

*rel. Risiko*

① → sind alle drei angegebenen RF vorhanden, ist auch das Risiko am höchsten. Ernährung / körperliche Aktivität

② Alter, Gewicht, Übergewicht, Diabetes mell., Alkohol, körperliche Aktivität

③ Konfidenzintervall, p-Wert.

Optimal result ist

*[Handwritten signature]*

# Seminar 11

- Personenzeit unter Risiko für Exponierte + ~~0~~ Exponierte ✓
- Berechne RR

2.)

→ Personenzeit unter Risiko  
Exponiert  
 4 + 3 + 5 + 5 + 2 + 1 + 3 + 3  
(26)

→ Personenzeit unter Risiko  
0 Exponiert  
 3 + 2 + 4 + 10 + 5 + 4 + 5  
(33)

Risikodiff.  $\frac{RD}{26} = \frac{2}{33} = 2x$

→ Berechne das relative Risiko  $\rightarrow$  [Inzidenzrate] =  $\frac{\text{Ereignis}}{\text{Personenzeit unter Risiko}}$

$$RR = \frac{J_{\bar{E}}}{J_E} = \frac{\frac{4}{26}}{\frac{2}{33}} = \frac{0,153}{0,060} = \underline{\underline{2,55}}$$

→ Das RR für die exponierte Gruppe liegt <sup>fast</sup> 2,55 Mal höher im Vgl. zur ~~0~~ Exp. Gruppe.

3.)

Effektmaß (1):  $\frac{\text{Kumulative Inzidenz } E}{\text{Kumulative Inzidenz } \bar{E}}$

Effektmaß (2):  $\frac{\text{Inzidenzrate } E}{\text{Inzidenzrate } \bar{E}}$

↳

zu (1)  $\frac{\text{Ereignis}}{\text{Personen unter Risiko}} \Rightarrow \frac{\frac{50}{500}}{\frac{50}{500}} = \frac{0,1}{0,1} = \underline{\underline{1}}$

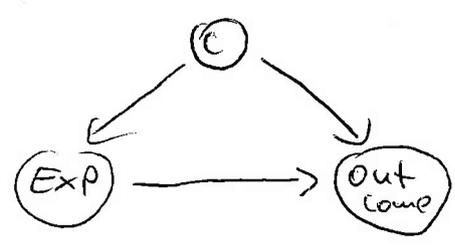
⇒ keinen Einfluss!

zu (2)  $\frac{\text{Ereignis}}{\text{Personenzeit unter Risiko}} \Rightarrow \frac{\frac{50}{\text{Zählerwert}}}{\frac{50}{\text{Größerwert}}} = \frac{2,5}{?} = \underline{\underline{> 1}}$

⇒ ~~unvoll~~ größer!

Interpretation ?

confounder -  $\Delta$



Aufgabe 5.) a) Studientyp?  $\rightarrow$  Kohortenstudie

b) 1. Quintil ist die Referenzgruppe  
Es ermöglicht die vergleichbarkeit.

c) Erklären: höherer Alter =  $\uparrow$  CRP

Faktoren: Alter, Gewicht, Diabetes, Blutdruck

Schlussfolgerung: Je höher Alter CRP, desto höher auch das Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung.

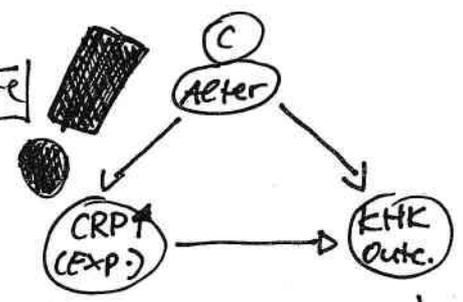
Aufgabe 6.)

Interpretation:

Sind alle drei angegebenen RF vorhanden, ist auch das Risiko am höchsten.

Faktoren: Alter, Gewicht, Alkoholkonsum, Diabetes Med.

Angaben: Konfidenzintervall, P-Werte



10) Referenzgruppe: Stadium I

Auswertung:

- Je höher (fortgeschrittener) das Tumorstadium, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit zu sterben.
- Prognostische Relevanz hängt stark vom Tumorstadium ab.

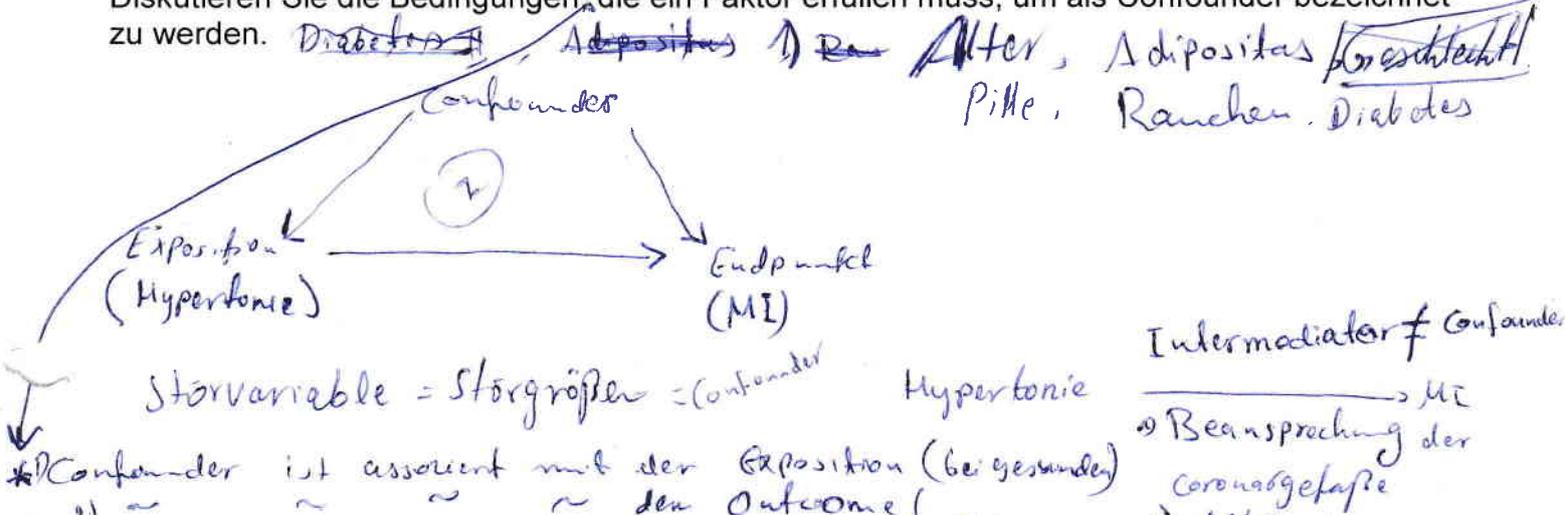
Bei fehlender Randomisierung:

Ein Faktor der zur Exposition führt, kann die Erkrankung eher verursachen als die Exposition selbst.

18.01.2012  
7.2.2012 Klausur  
6. Lernzettel Studie

**Aufgabe 1**

Es gibt einen Zusammenhang zwischen der Hypertonie bei Frauen und dem Risiko, einen Myokardinfarkt zu erleiden. Welcher Faktor könnte ein potentieller Confounder dieses Zusammenhangs sein? Zeichnen Sie ein Confounder-Dreieck, das die Beziehung zwischen der Hauptexposition (Hypertonie ja/nein), dem Endpunkt und dem Confounder darstellt. Diskutieren Sie die Bedingungen, die ein Faktor erfüllen muss, um als Confounder bezeichnet zu werden.



\* Confounder ist assoziiert mit der Exposition (beigewunden) und dem Outcome

**Aufgabe 2** 3) unabhängig von Exposition  
4) liegt nicht auf dem kausalen Faktor = kein Intermediator.

Die folgenden Tabellen zeigen Ihnen die Alters-Verteilung von Fällen und Kontrollen aus einer Fall-Kontroll-Studie sowie die Verteilung des Expositionsstatus nach Alter.

Tab. 1: Altersverteilung Fälle / Kontrollen

Alter (Jahre)	Fälle	Kontrollen
< 40	50	80
≥ 40	50	20

Tab. 2: Expositionsstatus nach Altersgruppen bei den Kontrollen

Alter (Jahre)	Exponiert	Nicht-Exponiert	Gesamt	% Exponiert
< 40	8	72	80	10%
≥ 40	10	10	20	50%

Berechnen Sie den Anteil der Exponierten nach Altersgruppen.

$\frac{8}{80} = 0,1 \sim 10\%$   
 $\frac{10}{20} = 0,5 \sim 50\%$

Berechnen Sie die Odds-Ratios für die Erkrankung für die Tabellen 3 bis 5. Welche Schlussfolgerung ziehen Sie aus dem Vergleich der Odds-Ratios der drei Tabellen?

Tab. 3: 2x2-Tafel für Erkrankung nach Exposition, Gesamtgruppe

Exposition	Fälle	Kontrollen
Ja	30	18
Nein	70	82
Gesamt	100	100

Odds Ratio =  $\frac{18 \cdot 70}{30 \cdot 82} = 1,95 \approx 2$

Das Risiko für die Exponierten ist ca. 1,95 mal höher als bei Nichtexponierte

Tab. 4: 2x2-Tafel für Erkrankung nach Exposition, < 40-Jährige

Exposition	Fälle	Kontrollen
Ja	5	8
Nein	45	72
Gesamt	50	80

Odd. Ratio =  $\frac{5 \cdot 72}{8 \cdot 45} = \frac{360}{360} = 1$   
 Interpretation: ~~kein~~ Unterschied.

Tab. 5: 2x2-Tafel für Erkrankung nach Exposition, >= 40-Jährige

Exposition	Fälle	Kontrollen
Ja	25	10
Nein	25	10
Gesamt	50	20

$\frac{25 \cdot 10}{25 \cdot 10} = 1$  = oder  $\frac{25}{10} / \frac{25}{10} = 1$  → ~~kein~~ Unterschied

Alter beeinflusst die Exposition und den Outcome

Bei Tab. 4, 5 sind die Kontrollgruppen zu klein, deshalb erscheint es ~~kein~~ Unterschied.

### Aufgabe 3

In einer Studie über den Einfluss von Kaffee-Konsum auf spontanen Abort (während oder vor der 20. Schwangerschaftswoche) wurden von Rojas et al (1994) die folgenden Ergebnisse veröffentlicht.

Table 3. Unadjusted and adjusted odds ratios (OR) of spontaneous abortion by caffeine consumption

Caffeine (mg/day)	Spontaneous abortions			Unadjusted		Adjusted*	
	Yes	No	%	OR	95% CI	OR	95% CI
140	23	193	10.6	1.00	-	1.00	-
141-280	58	260	18.2	1.87	1.12-3.14	2.20	1.22-3.96
281-420	27	44	38.0	5.15	2.70-9.82	4.81	2.28-10.14
> 420	61	25	70.9	20.47	10.85-38.65	15.43	7.34-32.43

\* Adjusted by: maternal age, menarcheal age, marital status and previous spontaneous abortions.

- a) Interpretieren Sie die Ergebnisse! Je höher Kaffee-Konsum, desto höher ist das Abortrisiko  
 b) Überlegen Sie, ob die angegebenen Faktoren für die adjustiert wurde, nach der Confounder-Definition Störgrößen darstellen. ~~Für Alter der Frau zum Zeitpunkt der Aufnahme~~  
 Störgröße, was könnte Confounder sein? Stress, Sozialstatus

Bemerkung: 140mg Koffein entsprechen einer Tasse Kaffee. Es gab lediglich 6 Frauen, die nicht regelmäßig Kaffee getrunken haben. Diese Frauen wurden aus der Studie ausgeschlossen. Man könnte die 6 f als Referenzgruppe nehmen, aber sie wäre zu klein gewesen → dies, die 1 Tasse (140 mg/tag) trinken  
 ⇒ Das wäre → Fall-Kontroll-Studie (Kaffee Konsum → Abort)  
 Kohorte-Studie → Arzt fragt vom Anfang der Schwangerschaft und betrachtet wie trinkt (Abort) oder nicht

18.01.2012

200, 12

**Aufgabe 4**

Design vor/bei Studiendurchführung)

Mit welchen Methoden können Confounder kontrolliert werden?

~~Randomeffekte~~ / Wenn erste Kamm → Bei (Kaffee-Konsum → Abort geht nicht)  
 Wenn möglich

\* Matching

- Selektion (Restriktion)
- multiple - Regression:

\* Auswertung: nach Confounder stratifizierte Analyse

**Aufgabe 5**

- Adjustierung für Confounder (logist. multiple Regression)

Im Rahmen der Evidenz-basierten Medizin, die sich insbesondere mit Fragen der Diagnose und Therapie beschäftigt, werden empirische Studien anhand ihres Designs in Evidenzklassen eingeordnet. Kohortenstudien haben hierbei eine höhere Evidenzklasse als Fall-Kontroll-Studien. Ätiologisch forschende Epidemiologen interessieren sich für risikoerhöhende und risikovermindernde Faktoren von Erkrankungen. Geben Sie Gründe an, warum die Evidenzklassen vom ätiologisch forschenden Epidemiologen nicht alleine zur Entscheidung über den Studientyp bzw. das Studiendesign herangezogen wird?

Bei Kohorten-Studien - so viele Probanden einschließen, und dauert so lange bis der Fall auftritt, da z. B. Gebärmutterkrebs selten!!  
 Kohortenstudie ist immer prospektiv  
 in seltenen Erkrankungen → Fallstudie, die verläuft anders

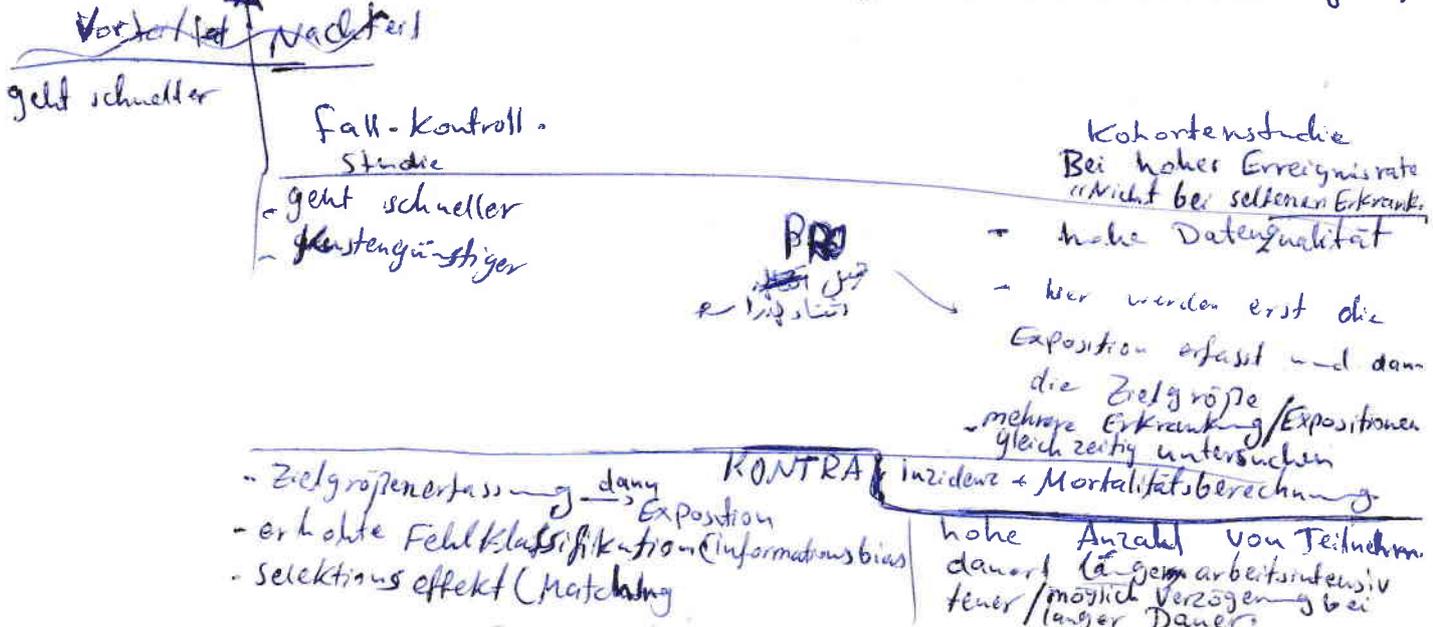
**Aufgabe 6**

Retrospektiv, man fragt ob sie exponiert waren?

man muss hier richtige Matching durch führen - Kontrolle (Alter) - Exponierte (gleich)

Sie möchten untersuchen, ob regelmäßige körperliche Aktivitäten (diese müssten vorher genau definiert werden) einen Einfluss auf das Brustkrebsrisiko haben. Die Inzidenz des Brustkrebses beträgt in Deutschland 133 pro pro 100.000 Frauen(Personen)jahre Frauen.

Welches Studiendesign würden Sie wählen? Erläutern Sie die Vor- und Nachteile einer Kohorten bzw. Fall-Kontroll Studie anhand dieser Fragestellung! → Beide Studien (möglich)



Tab. 4.

$$\frac{\frac{5}{13}}{(1-0,384)=0,616} = \frac{0,384}{0,616} = \frac{\frac{45}{117}}{(1-0,384)} = \frac{0,384}{0,616} = \underline{\underline{1}}$$

⇒ Das Risiko für die Exponierten die Krankheit zu entwickeln beträgt das gleiche wie in d. Referenzgruppe.

Tab. 5.

$$\frac{\frac{25}{35}}{(1-0,714)} = 1$$

$$\frac{25}{35}$$

— " — ! die Kontrollgruppen sind hier zu klein, deshalb kein Unterschied.

3. → Je höher der Kaffee-Konsum, desto höher ist das Abortrisiko.  
→ Fall-Kontroll-Studie.

S. 136/165

4. Mit welchen Methoden können Confounder kontrolliert werden
- + Restriktion in d. Planungsphase
- Randomisierung wenn möglich (je nach Studienart)
  - Matching (für gewöhnlich
    - Alter
    - Geschlecht
    - Wohnort
  - Stratifizierung / Adjustierung.

5. Vor- / Nachteile Kohorten / Fall-Kontrollstudien.

Kohortenstudie

Fall/Kontroll-Studie

- |   |  |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ direkte Bestimmung d. Inzidenz</li> <li>- folgt Lauf d. Fragestellung</li> <li>- Exposition kann ohne Bias ermittelt werden ⊕</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>⊖ ineffizient bei seltenen Erkr.</li> <li>- teuer</li> <li>- Ergebnisse nach langer Zeit</li> </ul> |
|---|--|

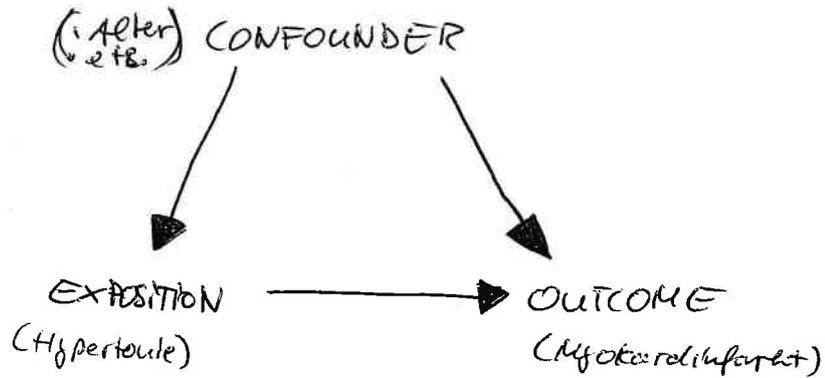
- Kostenintensiv
- schneller

# Seminar 12 [FALL/KONTROLLSTUDIEN]

① potentielle Confounder:

- Pille
- Alter
- Diabetes
- Rauchen
- Gewicht (Adipositas)

## Confounder $\Delta$



Welche Bedingungen muss ein Confounder erfüllen um als Confounder bezeichnet zu werden?

- ① Confounder ist assoziiert mit d. Exposition
- ② Confounder ist assoziiert mit d. Outcome
- ③ Confounder ist unabhängig von d. Exposition
- ④ Confounder ist kein Intermediator in der Kausalitätskette.

② Berechnung d. Exponierten nach Altersgruppe

a) % Exponiert = 10%  
50%

Tab. 3.

$\Rightarrow$  Das Risiko für die Exponierten die Erkrankung zu entwickeln beträgt das 1,95 fache d. Risikos d. Vergleichsgruppe.

$$b) OR = \frac{f_1 / (1 - f_1)}{f_2 / (1 - f_2)}$$

$$\Rightarrow f_1 = \frac{30}{48} (1 - 0,162)$$

$$f_2 = \frac{70}{152} (1 - 0,162)$$

$$= \frac{\frac{0,625}{0,375}}{\frac{0,460}{0,54}} = \frac{1,667}{0,851}$$

$$\approx \underline{\underline{2 (1,95)}}$$

- I  
a) Durch den Faktor Atemstillstand kommt es zu einer signifikanten Erhöhung des Risikos für schwerwiegende GI-Blutungen. Die Erhöhung d. Risikos ist das 25-fache d. Risikos d. Pat. ohne Atemstillstand.  
Signifikant weil  $p < 0,05$ .

b) den Wert der multiplen Regression: 15,6

X  
unabhängige Variable

Treatment

Y  
abhängige Variable

Outcome

Kovariablen können Teil des Systems sein und die Beziehung zwischen x u. y beeinflussen

⇒ Die meisten Zusammenhänge in der realen Welt sind komplex, fast immer wirken mehrere erklärende Variablen (x) auf die abhängige Variable ein. ⇒ Bei der multiplen Regression wird für den Einfluss anderer erklärender Variablen kontrolliert/korrigiert/adjustiert.

① Logistische Regression: Beeinflusst Atemstillstand das Auftreten einer GI-Blutung (dichotom)?

② Überlebenszeitanalyse: Statistische Analyse um die Wirkung prognostischer Faktoren zu schätzen.

③ Lineare Regression: es wird versucht eine abhängige Variable durch eine oder mehrere unabhängige Variable zu erklären.

Es gibt keinen Unterschied zw. a, b, u. d.,  
dann Zufällig.

GCP = Good Clinical Practice = Gesichtspunkte und Regeln für

- die Durchführung einer Studie, Schutz der Studienteilnehmer und Qualität der Studienergebnisse
- ① Sponsor, der die Studie finanziert
  - ~~② Schutz der~~ ② Prüfer und Prüfsteller (oft eine Klinik) müssen bestimmte Qualifikationsanforderungen erfüllen
  - ③ Ein Auftragführungsinstitut kann manche Aufgaben der Sponsor bei der Durchführung übernehmen.
  - ④ Die Ethikkommission überwacht den Prüfer und den Prüfplan.