

Inhaltsverzeichnis

1	Statistische Vergleichbarkeit	19
1.1	Wiederholen und Vergleichen	19
1.2	Unabhängigkeit der Beobachtungen	19
1.3	Systematische und zufällige Fehler	20
1.4	Eine Vergleichsgruppe ist notwendig	23
1.5	Vermengte Effekte	24
1.6	Struktur-, Behandlungs- und Beobachtungsgleichheit	25
1.7	Schichtung und matched Pairs	26
1.8	Randomisation	27
1.9	Verbundene Versuchsanordnung	30
1.10	Placebo und maskierte Gruppen	32
1.11	Übungsaufgaben	34
2	Typen von Studien	37
2.1	Einteilungskriterien für Studien	37
2.2	Retrospektive Auswertung von Krankenakten	38
2.3	Prospektive Befunddokumentation	41
2.4	Epidemiologische Krankheitsregister	42
2.5	Diagnostische Studien	42
2.6	Vorsorge und Früherkennung	43
2.7	Kohortenstudien (Cohort Studies)	45
2.8	Fall-Kontroll-Studien (Case Control Studies)	47
2.9	Kontrollierte, randomisierte Studien	49
2.10	Stufen der Arzneimittelentwicklung	50
2.11	Zusammenschau	51
2.12	Ethische Fragen	53
2.13	Übungsaufgaben	54
3	Durchführung von Studien	57
3.1	Studienplan	57
3.2	Randomisationspläne	62
3.3	Datenerhebungsbögen, Case Report Forms (CRFs)	63
3.4	Datenmanagement	68
3.5	Organisationen und Einrichtungen einer Studie	70
3.6	Multizentrische und kooperative Studien	73
3.7	Good Clinical Practice (GCP)	74
3.8	Monitoring	75
3.9	Auditing	76
3.10	Vorbereitung der Auswertung	76
3.11	Auswertung	78
3.12	Aussagekraft von Studien	80
3.13	Übungsaufgaben	80

4	Merkmalstypen und Skalen	82
4.1	Merkmale und Merkmalsausprägungen	82
4.2	Skalen	82
4.3	Merkmalstypen	83
4.4	Qualitative versus quantitative Merkmale	83
4.5	Diskrete versus stetige Merkmale	85
4.6	Ratingmerkmale versus Ränge	86
4.7	Visuelle Analogskala (VAS)	86
4.8	Informationsgehalt eines Merkmals und Umwandlungsmöglichkeiten	87
4.9	Einfluss-, Begleit- und Zielgrößen	88
4.10	Modellvorstellung	89
4.11	Übungsaufgaben	90
5	Häufigkeiten und Häufigkeitsverteilung	91
5.1	Häufigkeiten auszählen	91
5.2	Relative Häufigkeiten, Anteile und Prozentsätze	92
5.3	Häufigkeitsverteilung	96
5.4	Kumulierte Häufigkeiten	100
5.5	Beispiel einer empirischen Häufigkeitsverteilung	101
5.6	Kumulierte Einzelwerte	102
5.7	Kontingenztafel	105
5.8	Übungsaufgaben	106
6	Wahrscheinlichkeit	108
6.1	Begriff der Wahrscheinlichkeit	108
6.2	Bedingte Wahrscheinlichkeit	110
6.3	Formale Definitionen der Wahrscheinlichkeit	110
6.4	Zufällige Ereignisse, Erwartungswert	111
6.5	Wahrscheinlichkeitsverteilungen, Wahrscheinlichkeits- und Verteilungsfunktion	113
6.6	Additions- und Multiplikationssatz	117
6.7	Unabhängigkeit von Ereignissen	118
6.8	Satz von Bayes	119
6.9	Beispiel: Risiko für Spondylitis ankylosans	120
6.10	Subjektive Wahrnehmung von Chancen und Risiken	121
6.11	Elementare Kombinatorik	122
6.12	Übungsaufgaben	125
7	Statistische und epidemiologische Kenngrößen	126
7.1	Mittelwert, Median, Modus	126
7.2	Quantile (= Fraktile)	129
7.3	Streumaße	131
7.4	Beispiel zu den Maßen der zentralen Tendenz und den Streumaßen	134
7.5	Genauigkeit von Messungen und Befunden	135
7.6	Kenngrößen für Krankheits- und Todesrisiken	135
7.7	Zuverlässigkeit einer diagnostischen Entscheidung	137
7.8	Güte einer Zufallsentscheidung	140
7.9	Beispiel einer Untersuchung zur Krankheitsfrüherkennung	141
7.10	ROC-Kurve	142
7.11	Risiken von Expositionen	144
7.12	Number Needed to Treat (NNT)	146
7.13	Beispiele zu den Kenngrößen	146
7.14	Index = Indexwert	148
7.15	Übungsaufgaben	148

8	Gestalten von Tabellen, Abbildungen und Schemata	150
8.1	Vor- und Nachteile von Tabellen, Grafiken und Schemata	150
8.2	Überschrift, Legende, Beschriftung einer Darstellung	151
8.3	Tabellen	152
8.4	Grafische Hilfsmittel	153
8.5	Darstellung von Kenngrößen	156
8.6	Darstellung von Anteilen	159
8.7	Zeitliche Verläufe	161
8.8	Schemata	163
8.9	Ablaufdiagramme	165
8.10	Kartogramme	165
8.11	Präsentationen für Vorträge	165
8.12	Übungsaufgaben	168
9	Korrelation und einfache lineare Regression	170
9.1	Univariate und bivariate Betrachtung	170
9.2	Kovarianz und Produkt-Moment-Korrelation	170
9.3	Rangkorrelation, biseriale Korrelation, Vierfelderkorrelation	176
9.4	Scheinkorrelation, Confounder	176
9.5	Partielle Korrelation	179
9.6	Einfache lineare Regression	180
9.7	Korrelation versus Regression	183
9.8	Übereinstimmungsmaße	184
9.9	Berechnung der Halbwertszeit	186
9.10	Übungsaufgaben	187
10	Überlebenszeitanalyse	188
10.1	Zeit bis ein bestimmtes Ereignis eintritt	188
10.2	Kenngrößen für Sterben und Überleben	189
10.3	Sterbetafel und Überlebenskurve nach der Aktuariatsmethode	191
10.4	Standardisierung	193
10.5	Beispiel zum Vergleich zweier Sterberisiken mit Altersstandardisierung	194
10.6	Zensierungen (Censoring)	196
10.7	Produkt der Überlebenschancen nach Kaplan & Meier	197
10.8	Interpretation einer zensierten Überlebenskurve	200
10.9	Sterbe- und Überlebensfunktionen	202
10.10	Proportionale Hazards	205
10.11	Übungsaufgaben	209
11	Normalverteilung und andere theoretische Verteilungen	210
11.1	Theoretische Verteilungen versus empirische Häufigkeitsverteilungen	210
11.2	Diskrete Gleichverteilung	211
11.3	Zentraler Grenzwertsatz	211
11.4	Normalverteilung	213
11.5	Standard-Normalverteilung	215
11.6	Sind gewonnene Daten normalverteilt?	220
11.7	Beispiele für die Anwendung der Normalverteilung	222
11.8	Referenzbereiche	224
11.9	Binomialverteilung	225
11.10	Poisson-Verteilung	226
11.11	Übungsaufgaben	228

12	Schätzen	229
12.1	Grundgesamtheit und Stichprobe	229
12.2	Vor- und Nachteile von Stichproben	230
12.3	Stichprobengewinnung	231
12.4	Schätzfunktion und Schätzwert	234
12.5	Eigenschaften von Schätzern	235
12.6	Methoden zur Herleitung von Schätzfunktionen	236
12.7	Ausreißer und robuste Schätzer	237
12.8	Robuste Maße der zentralen Tendenz	239
12.9	Robuste Maße der Streuung	241
12.10	Beispiel zum gestutzten Mittelwert und zur robusten Standardabweichung	243
12.11	Masking, Swamping und Efficacy Loss	245
12.12	Übungsaufgaben	246
13	Konfidenzintervalle	247
13.1	Schätzgenauigkeit	247
13.2	Prinzip des Konfidenzintervalls	247
13.3	Konfidenzintervall des Mittelwerts	249
13.4	Konfidenzintervall des Medians	252
13.5	Konfidenzintervall der Standardabweichung	254
13.6	Konfidenzintervall eines Anteils	256
13.7	Konfidenzintervall des Korrelationskoeffizienten	258
13.8	Darstellung von Konfidenzintervallen	259
13.9	Übungsaufgaben	262
14	Prinzip des statistischen Tests	264
14.1	Der statistische Test ist ein Entscheidungsverfahren	264
14.2	Nullhypothese und die zugehörige Alternative	264
14.3	Der statistische Test ist eine Wahrscheinlichkeitsrechnung	265
14.4	Beispiel für einen einfachen statistischen Test (Einstichprobentest bei normalverteilter Zielgröße)	267
14.5	α -Fehler und β -Fehler	268
14.6	Die Power eines statistischen Tests	269
14.7	Wahl des Signifikanzniveaus	272
14.8	Interpretation von Signifikanz und Nicht-Signifikanz	274
14.9	Rechnen eines Tests	275
14.10	Auswahl des Testverfahrens	277
14.11	Übungsaufgaben	279
15	Chi-Quadrat-Test und andere Tests für qualitative Zielgrößen	281
15.1	Allgemeines zum χ^2 -Test	281
15.2	χ^2 -Anpassungstest	282
15.3	Beispiel zum χ^2 -Anpassungstest: Häufigkeit nosokomialer Infektionen	284
15.4	χ^2 -Unabhängigkeitstest	287
15.5	Beispiel zum χ^2 -Unabhängigkeitstest: Rezidivrate nach Operation einer Leistenhernie	288
15.6	Was tun bei kleinen Häufigkeiten?	290
15.7	Exakter Fisher-Test	291
15.8	Binomialtest, Poisson-Test	291
15.9	Übungsaufgaben	293

16	Logrank-Test	296
16.1	Voraussetzungen und Anwendungen	296
16.2	Rechengang	296
16.3	Beispiel: Postoperative Überlebenszeit	297
16.4	Übungsaufgaben	300
17	Rangtests	302
17.1	Voraussetzungen, Anwendungen und Bezeichnungen	302
17.2	Wilcoxon-Test für zwei Parallelgruppen	303
17.3	Wilcoxon-Test für Wertepaare	307
17.4	Kruskal-Wallis-Test	311
17.5	Friedman-Test	312
17.6	Rangtests sind Omnibustests	314
17.7	Exakte und approximative Tests	316
17.8	Bindungskorrektur	317
17.9	Wiederholung für alle Tests	318
17.10	Übungsaufgaben	319
18	t-Test	321
18.1	Normalverteilungsannahme versus verteilungsfreie Auswertung	321
18.2	Idee des t-Tests	321
18.3	t-Test für zwei Parallelgruppen	322
18.4	Beispiel zum t-Test für zwei Parallelgruppen: Geburtsgewicht von Mädchen und Jungen	323
18.5	t-Test für Wertepaare	324
18.6	t-Test für den Korrelationskoeffizienten	326
18.7	Übungsaufgaben	327
19	Einfache Varianzanalyse	328
19.1	Allgemeines zur Varianzanalyse	328
19.2	Einfache Varianzanalyse in anschaulicher Darstellung	330
19.3	Einfache Varianzanalyse in formaler Darstellung	333
19.4	Fixe und zufällige Einflussgrößen	338
19.5	Schätzung von Varianzkomponenten	340
19.6	Übungsaufgaben	343
20	Faktorielle Varianzanalyse	345
20.1	Zwei Einflussgrößen gleichzeitig betrachten	345
20.2	Wechselwirkungen (Interaktionen)	346
20.3	Zweifache Varianzanalyse	348
20.4	Beispiel für eine zweifache Varianzanalyse: Primär- und Erhaltungstherapie	352
20.5	Kombinierte und hierarchische Einflussgrößen	354
20.6	Wiederholungen als Einflussgröße	357
20.7	Verbundene Versuchsanordnung mit mehr als zwei Behandlungen	359
20.8	Drei- und mehrfache Varianzanalyse	361
20.9	Welche Angaben benötigt ein Computerprogramm?	362
20.10	Beispiel Entzündungsparameter nach Operation	363
20.11	Beispiel Schlagvolumen des Herzens vor und nach Bypass-Operation	366
20.12	Beispiel Schwelle des Stapediusreflexes	368
20.13	Beispiel Ringversuch von Laboratorien	370
20.14	Übungsaufgaben	372

21	Multiple Regression	376
21.1	Grundlagen	376
21.2	Multiple lineare Regression für eine stetige Zielgröße	379
21.3	Logistische Regression für eine alternative Zielgröße	381
21.4	Cox-Regression für Überlebenszeiten	384
21.5	Qualitative freie Variable und ihre Codierung	385
21.6	Wechselwirkungen	389
21.7	Multikollinearität	390
21.8	Variablenselektion	390
21.9	Residuen, Güte eines Regressionsmodells (goodness of fit)	392
21.10	Validierung von Regressionsmodellen	395
21.11	Übungsaufgaben	397
22	Multiples Testen	399
22.1	Gespräch zwischen Kliniker und Statistiker	399
22.2	Gedankenexperiment: Wahrscheinlichkeit für mindestens eine Signifikanz	399
22.3	Wie viele Tests sind an einem Datenmaterial möglich?	400
22.4	Wahrscheinlichkeit für mindestens eine Signifikanz bei explorativer Datenanalyse	401
22.5	Lokales versus multiples α -Risiko	403
22.6	Konfirmatorisches und orientierendes Testen	403
22.7	Aufteilen des Signifikanzniveaus nach Bonferroni	405
22.8	Holm-Prozedur	407
22.9	A priori geordnete Hypothesen	411
22.10	Prinzip des Abschluss-tests	412
22.11	Übungsaufgaben	415
23	Allgemeine versus spezielle Hypothesen	418
23.1	Mehrere Zielgrößen	418
23.2	Vergleiche bei mehr als zwei Gruppen	418
23.3	Dunnnett-t-Test, Tukey-Verfahren, Scheffé-Test	419
23.4	Unabhängige Vergleiche (orthogonale Kontraste) bei ≥ 3 Gruppen oder Zeitpunkten	420
23.5	Beispiel zu orthogonalen Kontrasten	424
23.6	Zeitliche Verläufe	426
23.7	Anzahl der Tests versus Power oder die „Informations-Salami“	428
23.8	Möglichkeiten, die Anzahl der Tests klein zu halten	429
23.9	Anmerkung zu den Freiheitsgraden	430
23.10	Übungsaufgaben	431
24	Äquivalenztests	433
24.1	Fragestellung und zweiseitige Äquivalenz	433
24.2	Zerlegung der Äquivalenz in zwei einseitige Tests auf Unterschiede	435
24.3	Beispiel für einen zweiseitigen Äquivalenztest	437
24.4	Einseitige Äquivalenz, Test auf Nicht-Unterlegenheit	438
24.5	Beispiel für einen Test auf Nicht-Unterlegenheit	440
24.6	Fallzahl bei Äquivalenz	441
24.7	Übungsaufgaben	442
25	Fallzahlbestimmung	444
25.1	Notwendigkeit der Fallzahlplanung	444
25.2	Wovon hängt die erforderliche Fallzahl ab?	445
25.3	Welche Angaben werden benötigt?	447
25.4	Beispiele zur Fallzahlberechnung, Powerberechnung und zur Berechnung des erkennbaren Unterschieds	448

25.5	Sequenzielle Versuchspläne für laufende Auswertung	452
25.6	Gruppensequenzielle Auswertungen	457
25.7	Eingebaute Pilotstudie	459
25.8	Adaptive Fallzahlplanung	459
25.9	Fallzahl für Konfidenzintervalle	461
25.10	Übungsaufgaben	463
26	Fehlende Werte	464
26.1	Warum fehlen Beobachtungen und Werte?	464
26.2	Muster der fehlenden Werte	465
26.3	Konsequenzen fehlender Werte	465
26.4	Auswertung ohne Ersetzen der fehlenden Werte	467
26.5	Ersetzen fehlender Werte (Imputation)	467
26.6	Sensitivitätsanalyse (sensitivity analysis)	470
26.7	Übungsaufgaben	470
27	Meta-Analysen	472
27.1	Zweck	472
27.2	Arten von Meta-Analysen	473
27.3	Plan einer Meta-Analyse	474
27.4	Medizinische Kriterien für die in die Meta-Analyse aufzunehmenden Studien	475
27.5	Methodische Kriterien für die in die Meta-Analyse aufzunehmenden Studien	476
27.6	Literatursuche	476
27.7	Bewertung der Aussagekraft der selektierten Studien	477
27.8	Statistische Methoden zur Zusammenfassung der Studienergebnisse	478
27.9	Darstellung der Ergebnisse einer Meta-Analyse	482
27.10	Publication Bias	483
27.11	Interpretation, Aussagekraft und Grenzen von Meta-Analysen	486
27.12	Übungsaufgaben	487
28	Medizinische Statistik — Mathematik oder Orakel?	488
28.1	Verschiedene Wahrheiten?	488
28.2	Fehlerquellen	489
28.3	Fahrlässigkeit und Fälschung	490
28.4	Der gute Verkäufer: Anpreisen der Vorzüge, Verschleiern der Mängel	491
28.5	Simpsons Paradoxon	492
28.6	Beispiele für tückische Interpretation	495
28.7	Horoskope und Orakel	499
28.8	Medizin und Mathematik	500
28.9	Und die Moral von der Geschichte	501
29	Weitere Aufgaben	502
29.1	Infektionsalarm?	502
29.2	Kongressvortrag	502
29.3	Sex-Ratio in einem Isolat	503
29.4	Blutdrucksenkung mit drei Dosen	503
29.5	Zielgrößen bei rheumatoider Arthritis	504
29.6	Verzögerung des Wiederanstiegs des intraokularen Drucks	504
29.7	Zielgröße und Auswertung bei Morbus Huntington	505
29.8	Schädigung von Leberzellen durch Ischämie oder durch Re-Perfusion?	506

29.9	Kinder mit nur einer funktionsfähigen Niere	506
29.10	Nachhaltige Wirksamkeit einer Kneipp- und einer Schroth-Kur bei essentieller Hypertonie	506
29.11	Rauschgiftkonsum zu Lebzeiten	507
29.12	Denksport beim Würfelspiel	508
30	Mathematische Fachausdrücke und Formeln verstehen	509
31	Statistiksoftware	515
32	Lösungen zu den Übungsaufgaben	517
33	Danksagung und persönliche Worte	580
34	Literaturhinweise	582
35	Sachwortregister	590