

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Statistische Vergleichbarkeit</b>	<b>19</b>
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
<b>2</b>	<b>Typen von Studien</b>	<b>37</b>
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
<b>3</b>	<b>Durchführung von Studien</b>	<b>57</b>
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

<b>4</b>	<b>Merkmalstypen und Skalen</b> .....	<b>82</b>
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
<b>5</b>	<b>Häufigkeiten und Häufigkeitsverteilung</b> .....	<b>91</b>
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
<b>6</b>	<b>Wahrscheinlichkeit</b> .....	<b>108</b>
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
<b>7</b>	<b>Statistische und epidemiologische Kenngrößen</b> .....	<b>126</b>
7.1	Mittelwert, Median, Modus .....	126
7.2	Quantile (= Fraktile) .....	129
7.3	Streu Maße .....	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

<b>8</b>	<b>Gestalten von Tabellen, Abbildungen und Schemata</b>	<b>150</b>
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
<b>9</b>	<b>Korrelation und einfache lineare Regression</b>	<b>170</b>
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
<b>10</b>	<b>Überlebenszeitanalyse</b>	<b>188</b>
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
<b>11</b>	<b>Normalverteilung und andere theoretische Verteilungen</b>	<b>210</b>
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

<b>12</b>	<b>Schätzen</b> .....	<b>229</b>
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
<b>13</b>	<b>Konfidenzintervalle</b> .....	<b>247</b>
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
<b>14</b>	<b>Prinzip des statistischen Tests</b> .....	<b>264</b>
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	$\alpha$ -Fehler und $\beta$ -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
<b>15</b>	<b>Chi-Quadrat-Test und andere Tests für qualitative Zielgrößen</b> .....	<b>281</b>
15.1	Allgemeines zum $\chi^2$ -Test .....	281
15.2	$\chi^2$ -Anpassungstest .....	282
15.3	Beispiel zum $\chi^2$ -Anpassungstest: Häufigkeit nosokomialer Infektionen .....	284
15.4	$\chi^2$ -Unabhängigkeitstest .....	287
15.5	Beispiel zum $\chi^2$ -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

<b>16</b>	<b>Logrank-Test</b> .....	<b>296</b>
16.1	Voraussetzungen und Anwendungen .....	296
16.2	Rechengang .....	296
16.3	Beispiel: Postoperative Überlebenszeit .....	297
16.4	Übungsaufgaben .....	300
<b>17</b>	<b>Rangtests</b> .....	<b>302</b>
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
<b>18</b>	<b>t-Test</b> .....	<b>321</b>
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
<b>19</b>	<b>Einfache Varianzanalyse</b> .....	<b>328</b>
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
<b>20</b>	<b>Faktorielle Varianzanalyse</b> .....	<b>345</b>
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

<b>21</b>	<b>Multiple Regression</b> .....	<b>376</b>
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
<b>22</b>	<b>Multiples Testen</b> .....	<b>399</b>
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 $\alpha$ -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 Abschlusstests .....	412
22.11	Übungsaufgaben .....	415
<b>23</b>	<b>Allgemeine versus spezielle Hypothesen</b> .....	<b>418</b>
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 $\geq 3$ 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
<b>24</b>	<b>Äquivalenztests</b> .....	<b>433</b>
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
<b>25</b>	<b>Fallzahlbestimmung</b> .....	<b>444</b>
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
<b>26</b>	<b>Fehlende Werte</b>	<b>464</b>
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
<b>27</b>	<b>Meta-Analysen</b>	<b>472</b>
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
<b>28</b>	<b>Medizinische Statistik — Mathematik oder Orakel?</b>	<b>488</b>
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
<b>29</b>	<b>Weitere Aufgaben</b>	<b>502</b>
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
<b>30</b>	<b>Mathematische Fachausdrücke und Formeln verstehen .....</b>	<b>509</b>
<b>31</b>	<b>Statistiksoftware .....</b>	<b>515</b>
<b>32</b>	<b>Lösungen zu den Übungsaufgaben .....</b>	<b>517</b>
<b>33</b>	<b>Danksagung und persönliche Worte .....</b>	<b>580</b>
<b>34</b>	<b>Literaturhinweise .....</b>	<b>582</b>
<b>35</b>	<b>Sachwortregister .....</b>	<b>590</b>