

# Biometrie

Vorlesung

Querschnittsfach

Epidemiologie, Medizinische Biometrie und Medizinische Informatik

Münster

Sommersemester 2026

# Andreas Faldum

Univ.-Prof. Dr. rer. nat. et med. habil.  
Diplom-Mathematiker und Arzt

Geschäftsführender Direktor des Instituts für Biometrie und Klinische Forschung

[faldum.andreas@ukmuenster.de](mailto:faldum.andreas@ukmuenster.de)  
<http://ibkf.uni-muenster.de>

# Dennis Görlich

Dr. rer. nat.

Diplom-Bioinformatiker

Accredited Professional Statistician® (ASA)

Institut für Biometrie und Klinische Forschung

[dennis.goerlich@ukmuenster.de](mailto:dennis.goerlich@ukmuenster.de)

<http://ibkf.uni-muenster.de>

## ibkf.uni-muenster.de



### **Geschäftsf. Direktor:**

Univ.-Prof. Dr. rer. nat. et med. habil. Andreas Faldum  
Schmeddingstraße 56  
48149 Münster

Telefon: +49 (0)2 51 / 83 - 5 06 60

Fax: +49 (0)2 51 / 83 - 5 52 77

E-Mail: [✉ faldum.andreas@ukmuenster.de](mailto:faldum.andreas@ukmuenster.de)

Instituts-E-Mail: [✉ ibkf@uni-muenster.de](mailto:ibkf@uni-muenster.de)

[📄 Publikationsliste des Instituts](#)

[📺 Video "20 Fragen an einen Biometriker"](#)



# Lehre

- Vorlesung der Medizinischen Biometrie (Pflichtvorlesung zum Querschnittsfach Epidemiologie, Biometrie und Med. Informatik) (V - 1 SWS) Blockveranstaltung
- Praktikum der Medizinischen Biometrie
- Seminar über Neuere Methoden der Biometrie
- Statistik mit SPSS
- Veranstaltungen für Studierende der Experimentellen Medizin
- Methodik Klinischer Studien
- Systems Medicine - Systembiologische Methoden in der Medizin

## Beratung

### Statistische Beratung für Promotions- und Habilitationsarbeiten sowie Vorträge und Veröffentlichung

Eine Beratung erfolgt nur nach Vorliegen eines vollständig ausgefüllten Anmeldeformulars. Der/die Ratsuchende muss (persönlich oder telefonisch) Herrn Oleg Choubine (Tel.: (0251) 83-55272 oder [✉ beratung-ibkf@ukmuenster.de](mailto:beratung-ibkf@ukmuenster.de)) zur Terminabsprache kontaktieren.

Eine telefonische Erst- oder "Kurz"-Beratung erfolgt nicht.

#### Antragsformular zur statistischen Beratung

**Mit dem Firefox-Explorer gibt es im Moment Probleme bei Ausfüllen des Beratungsformulars! Bitte benutzen Sie, wenn möglich Google Chrome, Microsoft Edge oder den Internetexplorer.**

Das hier verlinkte [Dokument](#) beschreibt, welche inhaltlichen und technischen Bedingungen klinische Datensätze erfüllen sollen, um möglichst problemlose statistische Analysen zu ermöglichen.

Der Umgang von Wissenschaftler/innen mit Patientendaten unterliegt strikten Regelungen, welche natürlich auch an der Medizinischen Fakultät berücksichtigt werden. Dabei bedarf es aus datenschutzrechtlichen Gründen für Wissenschaftler/innen im Zugriff auf patientenbezogene Daten im Rahmen eines Forschungsprojektes bzw. Promotion/Habilitation/Veröffentlichung besonderer Regelungen, wenn die/der Wissenschaftler/in zu den Patienten in keinem direkten Behandlungszusammenhang steht.

Deshalb bitten wir Sie das Dokument "Datenschutzerklärung zur biometrischen Beratung", das dem Anmeldeformular angefügt ist, auszufüllen und zur Beratung mitzubringen. Hier wird es dann von unseren Wissenschaftlern abgezeichnet und entsprechend der Aufbewahrungsfrist archiviert.



### Anmeldung zur biometrischen Beratung



Institut für Biometrie und Klinische Forschung  
Schmeddingstraße 56  
48149 Münster  
Anspruchspartner:  
Herr Oleg Choubine  
Tel.: (0251) 83-55272  
E-Mail:  
beratung-ibkf@ukmuenster.de

Bitte füllen Sie das Anmeldeformular vollständig aus.

**!** Nachdem Sie das ausgefüllte Formular persönlich oder per E-Mail an das IBKF übermittelt haben, kontaktieren Sie bitte Herrn Oleg Choubine unter den oben angegebenen Kontaktdaten oder persönlich zur Terminabsprache!

Beachten Sie bitte auch die weiteren Hinweise auf <https://campus.uni-muenster.de/ibkf/beratung/>!

Hiermit melde ich mich zu einer biometrischen Beratung an.

Name, Vorname \_\_\_\_\_

Email \_\_\_\_\_ Telefon \_\_\_\_\_

Datum \_\_\_\_\_ Unterschrift \_\_\_\_\_

Datenschutzhinweis  
Ihre personenbezogenen Daten (Name, Email, Telefonnummer) werden im Rahmen der beantragten Beratung von uns elektronisch gespeichert und verarbeitet. Ihre Kontaktdaten benötigen wir für die Kommunikation mit Ihnen im Rahmen der Beratung. Bitte geben Sie wenn möglich Ihre dienstlichen Kontaktdaten an. Mit Ihrer Unterschrift willigen Sie in die Verarbeitung und Speicherung Ihrer Daten am IBKF ein.

Leiter:in des Forschungsprojektes / ggf. Betreuer:in der Dissertation:

Name, Vorname \_\_\_\_\_ FB 5 der WWU (Medizinische Fakultät)

\_\_\_\_\_ Anderer Fachbereich der WWU

Institut bzw. Klinik \_\_\_\_\_ Einrichtung außerhalb der WWU

Titel des Forschungsprojektes

\_\_\_\_\_

Zutreffendes bitte ankreuzen (Mehrfachnennungen möglich):

<input type="checkbox"/> Dissertation	<input type="checkbox"/> Klinische Studie	<input type="checkbox"/> Tierversuch
<input type="checkbox"/> Grundlagen-/Translazionale Forschung	<input type="checkbox"/> Veröffentlichung	<input type="checkbox"/> Sonstiges: _____

Aktueller Stand des Projektes:

<input type="checkbox"/> Planung / Antragstellung	<input type="checkbox"/> Durchführung / Datenerhebung	<input type="checkbox"/> Auswertung	<input type="checkbox"/> Publikation
---	---	-------------------------------------	--------------------------------------

Finanzierung des Projektes (bei Drittmitteln inkl. Angabe des Mittelgebers):

\_\_\_\_\_

Die biometrische Beratung erstreckt sich auf:

- Studienplanung (z.B. Wahl des Studiendesigns, Formulierung der Fragestellung, Fallzahl-schätzung). Falls eine Fallzahl-schätzung durchgeführt werden soll, bringen Sie bitte alle verfügbaren Informationen über den vermuteten Ausgang der Studie mit, d.h. z.B. Angaben zur Streuung der Messungen und zum erwarteten Therapieeffekt.
- Auswahl geeigneter statistischer Verfahren für die statistische Auswertung.
- Diskussion und Interpretation der Ergebnisse.

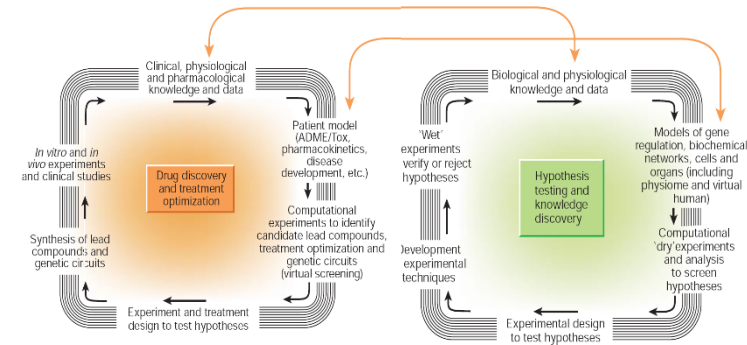
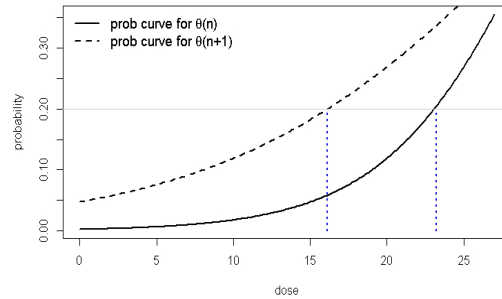
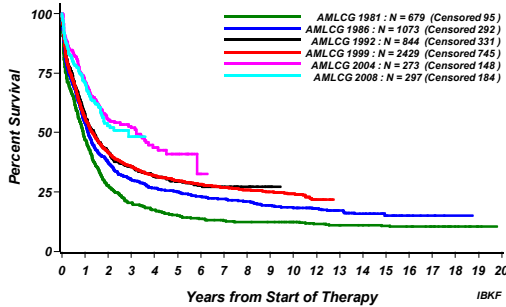
# Studienkooperationen

- 5-ALA
- ABParo
- ADAM
- Aided
- AXADIA
- BARGRU
- BARGRU-II
- BIBF 1120 in AML
- B-NHL 2013
- ClaiMS
- ELIAS
- EPIS-AKI
- ES-RiP
- Fabry Disease
- GD2+ IL18 CART
- GenderVasc
- Glacé-Trial
- HandiCAP
- InMediValue
- ISRT 20 Gy
- NOA 11-Studie
- OptAHF
- oVID
- PREDICT-IVI
- PREVENT-JIA
- PSA-Inform
- RICH-TRIAL
- RIT in GBM
- SOLKID-GNR
- SoLKID-Studie
- TOSYMA
- TRABTRAP
- WIN-SAB

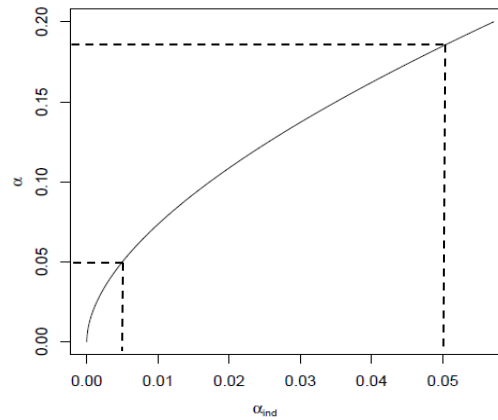
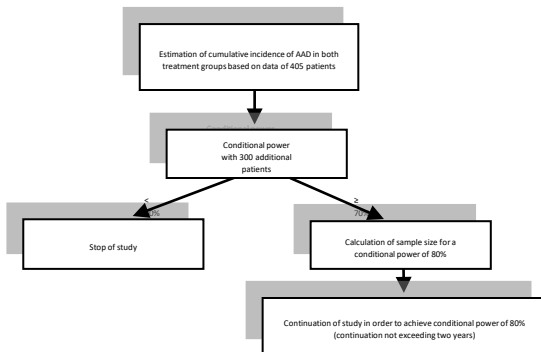
# Biometrisches Zentrum für Kinderkrebsstudien

- AT/RT
- Kraniopharyngeom
- EU-RHAB-Register
- EWING
- HIT-HGG
- LOGGIC
- Neuroblastome
- Neuropsychologie
- PNET
- RB-Registry
- T-HAPLO-SCT for SCD
- YCMB-LR

# Methodische Forschungsprojekte



## IBKF: Biometrische Forschung + Kooperation in medizinischen Projekten



**Hyperparameters**

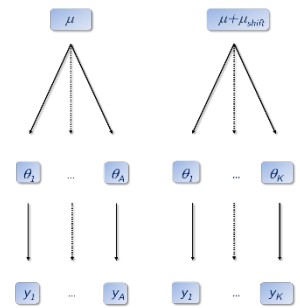
$\mu \sim N(0, 10^6)$   
 $\mu_{shift} \sim N(0, 10^6)$   
 $\tau^2 \sim \Gamma^{-1}(0.001, 0.001)$   
 $\tau \sim HM(0, 1)$   
 $r \sim U(0, 100)$   
 $r \sim HC(0, 1)$

**Parameter model**

$\theta_s | \mu, \tau \sim N(\mu, \tau^2)$   
 $\theta_k | \mu, \mu_{shift}, \tau \sim N(\mu + \mu_{shift}, \tau^2)$

**Data model**

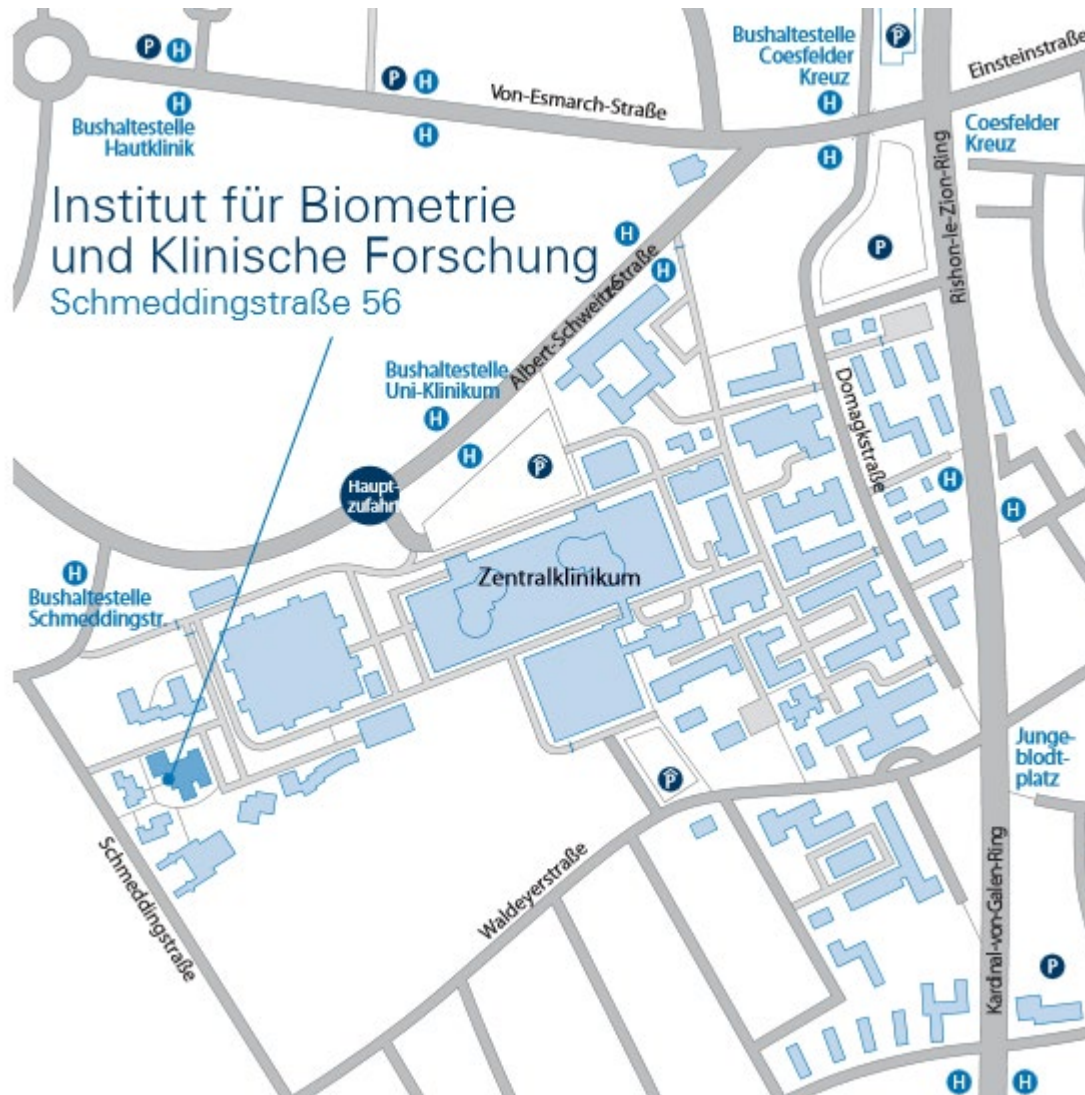
$y_s | \mu, \tau \sim N(\theta_s, \sigma_s^2)$   
 $y_k | \mu, \mu_{shift}, \tau \sim N(\theta_k, \sigma_k^2)$



# Vorlesung und Praktikum

- Vorlesung
  - 9 Stunden
- Praktikum
  - 4 Doppelstunden
  - Anwesenheitspflicht
- Leistungskontrolle
  - Single-Choice-Prüfungsfragen
  - Stoff der Klausur:

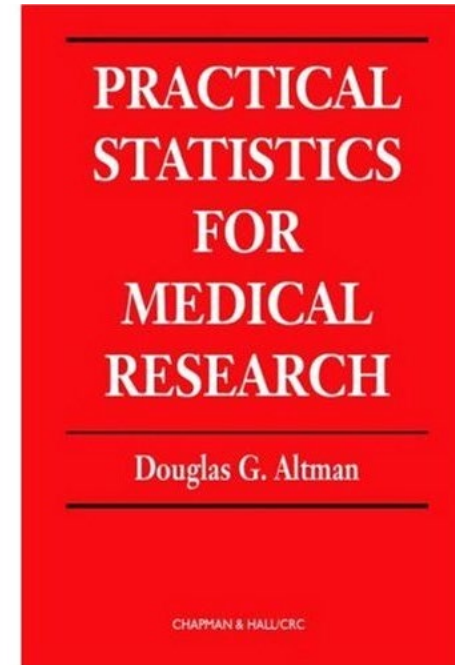
Vorlesung und Praktikum + Praktikum



# Vorlesungsinhalt

- Deskriptive Statistik
- Überlebenszeiten
- Statistisches Testen
  - Prinzipien
  - Spezielle Tests
  - Multiples Testen
- Fallzahlplanung / Adaptive Designs
- Regressionsmodelle
  - Logistische Regression
  - Coxregression

## Literatur



- [Trampisch, H.J., Windeler, J. und Ehle, B.:](#) Medizinische Statistik. 2. Auflage Springer Berlin 2000.
- [Altman, D.G.:](#) Practical Statistics for Medical Research. 1. Auflage Chapman & Hall London 1990.

# Biometrie in der medizinischen Forschung?

- **Woher kommt** unser medizinischen **Wissen**?
- Wie kann ich den **Vorteil** einer **neuen Therapie beweisen**?
- **Halbwertszeit** d. Erlernen ist klein, **wird kleiner**
- **½ Millionen Fachartikel** pro Jahr
- **Es gibt viel zu tun**: Krebs, AIDS, Chron. Polyarthritits, MS, ...
- **Sprache** der wissenschaftlichen Medizin = **Biometrie**

## Docetaxel plus Prednison oder Mitoxantron plus Prednison bei Prostatakarzinom im fortgeschrittenen Stadium

*Docetaxel plus Prednisone or Mitoxantrone plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer*

Ian F. Tannock, and others

•**Hintergrund** Mitoxantron plus Prednison wirkt schmerzlindernd und verbessert die Lebensqualität bei Männern mit fortgeschrittenem hormonrefraktärem Prostatakarzinom, aber es verbessert nicht das Überleben. Wir verglichen eine derartige Behandlung mit Docetaxel plus Prednison bei Männern mit dieser Erkrankung.

•**Methoden** Von März 2000 bis einschließlich Juni 2002 erhielten 1006 Männer mit metastasierendem hormonrefraktärem Prostatakarzinom 5 mg Prednison zweimal täglich und wurden auf die Gabe von 12 mg Mitoxantron/m<sup>2</sup> Körperoberfläche in dreiwöchigem Abstand, 75 mg Docetaxel/m<sup>2</sup> in dreiwöchigem Abstand bzw. 30 mg Docetaxel/m<sup>2</sup> wöchentlich über 5 von jeweils 6 Wochen randomisiert. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben. Sekundäre Endpunkte waren Schmerzen, die PSA-Spiegel (prostataspezifisches Antigen) und die Lebens-

jeweils 6 Wochen randomisiert. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben. Sekundäre Endpunkte waren Schmerzen, die PSA-Spiegel

Was ist „randomisiert“?  
Warum wird randomisiert?

Was ist ein primärer Endpunkt?  
Warum betrachtet man primäre und sekundäre Endpunkte?

•**Ergebnisse** Im Vergleich zu den Männern der Mitoxantron-Gruppe ergab sich für die Männer der Gruppe, die Docetaxel im Abstand von 3 Wochen erhalten hatte, eine Hazard Ratio für Tod von 0,76 (95%- Konfidenzintervall 0,62 bis 0,94;  $p=0,009$  im stratifizierten Log-Rank-Test);

Hazard-Ratio  
Konfidenzintervall  
 $p=0,009$   
Log-Rank-Test

# Biometrie in der medizinischen Forschung!

- **Aktiv:**
  - Promotion
  - Habilitation
  - Wissenschaftler
- **Passiv:**
  - Prüfarzt
  - Fachzeitschriften
  - Pharmareferent
  - Patienten – Laienartikel



**Beispiel:  
NB 2004  
Studie**

Neuroblastom  
Stadium 4S

# Beispiel: NB 2004 Studie

## Tumor linker Grenzstrang



## NB 2004 – Neuroblastomstudie bei Kindern

- Maligner Tumor des **sympathischen Nervensystems**
- **Häufigster solider Tumor im Kindesalter** (7,3% der Malignome)  
**1 Fall/ 100000 Kinder** unter 15 Jahren pro Jahr
- Symptome: **Schmerz, Fieber, tastbarer Bauchtumor, Diarrhö**
- Prognose: **vor 25 Jahren** nur **48%** der Kinder  
**heute 75%** der Kinder **nach 5 Jahren am Leben**
- NB 2004: **Deutschlandweite Therapieoptimierungsstudie**
- Studienleitung: **Prof. Berthold, Prof. Simon, PD Hero (Köln)**
- Rasche **Metastasierung** aber auch **Spontanheilungen** möglich

## Studienidee – NB 2004

- Risikostratifizierte Therapie nach
  - Alter: < 1, 1 – 2, 2 – 21 Jahre
  - Laktatdehydrogenase (LDH): normal vs. erhöht
  - MYCN: Onkogen amplifiziert ja vs. nein, Chrom. 2
  - 1p (neu): normal vs. deletiert oder imbalanciert
- Beobachtungsgruppe: Wait and see für erweiterte Gruppe
- Mittlere Risikogruppe: Intensivierung der Therapie
- Hochrisikogruppe: beste Chemotherapie der Vorgängerstudie NB 97 ± neuer Chemotherapiezyklus (wirksam bei Rezidiven)
- Genexpressionsprofile aller Tumore

# Vorlesungsinhalt

- **Deskriptive Statistik**
- Überlebenszeiten
- Statistisches Testen
  - Prinzipien
  - Spezielle Tests
  - Multiples Testen
- Fallzahlplanung / Adaptive Designs
- Regressionsmodelle
  - Logistische Regression
  - Coxregression

# Deskriptive Statistik

- Grundbegriffe
- kategoriale Variablen
- stetige Variablen
- Zusammenhang 2er Variablen

INRG a 08-11-15d.sav [DatenSet2] - IBM SPSS Statistics Daten-Editor

Datei Bearbeiten Ansicht Daten Transformieren Analysieren Direktmarketing Diagramme Extras Fenster Hilfe

11 : fer\_In 3,63230910262554

	nummer	ferritin	LDH	mycn	aber_1p	alter	fer_In	ldh_In	inss	var
1	3213	1435	934	nein	ja	2,7	5,0	2,2	4	
2	3254	1239	524	nein	ja	3,6	4,8	1,7	4	
3	3203	730	970	nein	ja	4,7	4,3	2,3	4	
4	2789	665	1064	nein	ja	5,0	4,2	2,4	4	
5	3172	481	713	nein	ja	2,7	3,9	2,0	4	
6	3296	461	2036	ja	ja	2,5	3,8	3,0	4	
7	3120	427	1058	nein	ja	4,6	3,8	2,4	4	
8	3304	417	2069	ja	ja	1,6	3,7	3,0	4	
9	1309	404	8251	nein	ja	1,9	3,7	4,4	3	
10	3342	390	394	ja	ja	5,2	3,7	1,4	4	
11	3247	377	507	nein	ja	3,2	3,6	1,6	4	
12	3242	368	2530	ja	ja	3,0	3,6	3,2	3	
13	3312	332	1811	ja	ja	2,2	3,5	2,9	4	
14	3335	274	2851	ja	ja	3,2	3,3	3,4	4	
15	3256	265	2700	ja	ja	1,9	3,3	3,3	4	
16	3294	263	2822	ja	ja	1,7	3,3	3,3	4	
17	3273	256	1584	ja	ja	1,7	3,2	2,8	4	
18	3306	205	632	ja	ja	1,8	3,0	1,8	4	
19	3319	177	2470	ja	ja	1,6	2,9	3,2	4	
20	3157	172	.	nein	ja	2,3	2,9	.	4	
21	2838	152	4090	ja	ja	1,2	2,7	3,7	4	

# Studieneinheiten

- **Beobachtungseinheit**
  - Definition: **kleinste Einheit**, die beobachtet wird
  - NB 2004: An einem Neuroblastom erkrankte/r **PatientIn**
- **Grundgesamtheit**
  - Definition: Alle **potentiellen Beobachtungseinheiten**
  - NB 2004: Alle an einem **Neuroblastom** erkrankte **PatientInnen** unter 21 Jahren
- **Stichprobe**
  - Definition: Alle **untersuchten Beobachtungseinheiten**
  - NB 2004: **Teilnehmer** der NB 2004 **Studie**

## Studieneinheiten

- Beobachtungseinheit
  - Definition: kleinste Einheit, die beobachtet wird
  - NB 2004: An einem Neuroblastom erkrankte/r PatientIn
- Grundgesamtheit
  - Definition: Alle potentiellen Beobachtungseinheiten
  - NB 2004: Alle an einem Neuroblastom erkrankte PatientInnen unter 21 Jahren
- Stichprobegröße, -umfang

Anzahl der untersuchten Beobachtungseinheiten =  
Fallzahl

# Merkmale

## Bekannte Risikofaktoren der NB 2004 Studie

- LDH: in U/l
- Alter: in Tagen
- International Neuroblastoma Staging System (INSS): Stadium 1 - 4
- MYCN-Amplifikation: ja oder nein

## Merkmal = Variable

- Definition: Jede an einer Beobachtungseinheit erhobene Eigenschaft
- NB 2004: LDH, Alter, INSS, MYCN

# Merkmale

## Bekannte Risikofaktoren der NB 2004 Studie

- LDH: in U/l
- Alter: in Tagen
- International Neuroblastoma Staging System (INSS): Stadium 1 - 4
- MYCN-Amplifikation: ja oder nein

## Ausprägung

- Definition: Jeder mögliche Merkmalswert
- NB 2004: 350 U/l, 183 Tage, Stadium 4, MYCN-amplifiziert

# Merkmale

## Bekannte Risikofaktoren der NB 2004 Studie

- LDH: in U/l stetig
- Alter: in Tagen diskret
- International Neuroblastoma Staging System (INSS):  
Stadium 1 - 4 ordinal
- MYCN-Amplifikation: ja oder nein nominal: binär

## Merkmalstyp

- Definition: **Klasse** von **Ausprägungen**
- **Quantitativ**: stetig, diskret
- **Qualitativ = kategorial**: nominal, ordinal

## Merkmaltypen

- **Quantitativ: Geordnete Werte, Vielfache einer Einheit**
  - **Stetig:** Prinzipiell sind **alle Zwischenwerte beobachtbar**  
Beispiele: Gewicht, Größe, Blutdruck
  - **Diskret:** **Nicht alle Zwischenwerte** sind möglich, z.B. **Anzahl**  
Beispiele: Leukozytenanzahl, Zahl der Geburten
- **Kategorial: wenige Ausprägungen, ungleichmäßige Zuwächse**
  - **Nominal:** Ausprägungen **ohne Ordnung**  
Beispiele: Blutgruppe, Haarfarbe, Wohnort
  - **Ordinal:** **geordnete** Ausprägungen  
Beispiele: Schweregrad, Schmerzstärke, Schulnoten
  - Sonderfall mit 2 Kategorien: **binär = dichotom**

# Deskriptive Statistik

- Grundbegriffe
- **kategoriale Variablen**
- stetige Variablen
- Zusammenhang 2er Variablen

## INSS-Stadium

Relative Häufigkeit:

Absolute Häufigkeit / Gesamtzahl  
mit einer beobachteten  
Ausprägung

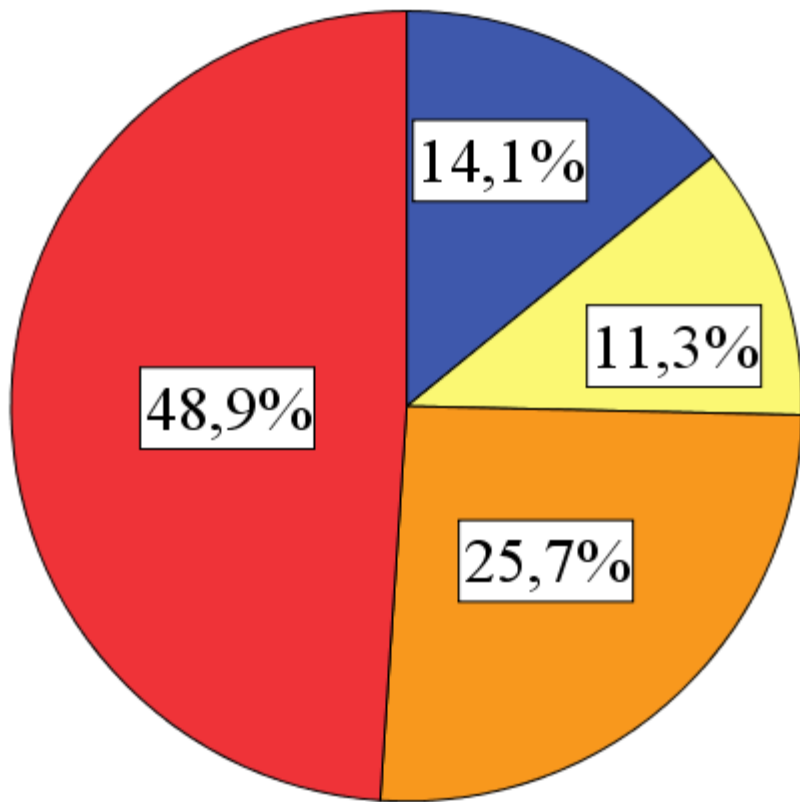
	Häufigke	Prozent	Gültige Prozente
Gültig 1	356	10,6	14,1
2	284	8,5	11,3
3	649	19,4	25,7
4	1235	36,9	48,9
Gesamt	2524	75,5	100,0
Fehlend System	821	24,5	
Gesamt	3345	100,0	

Faustregel:

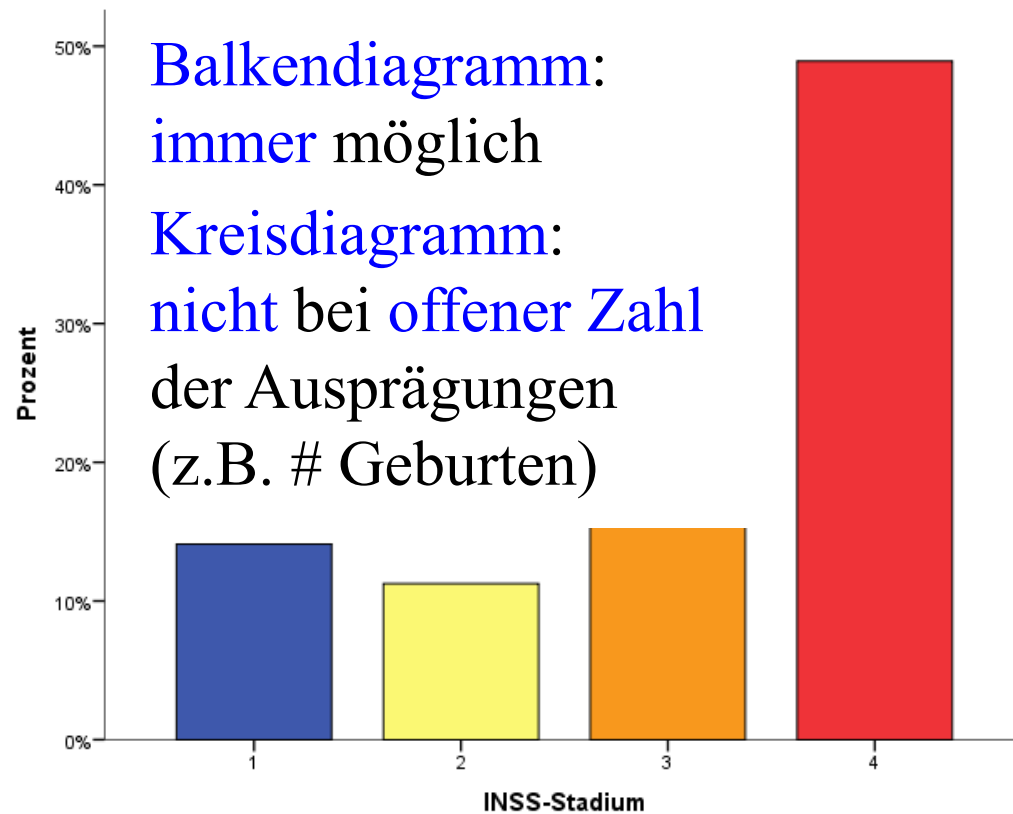
- Gesamtzahl  $\leq 30$ :  
keine Prozentzahl
- $30 < \text{Gesamtzahl} \leq 300$ :  
Prozentzahl ohne  
Nachkommastelle
- $300 < \text{Gesamtzahl} \leq 3000$ :  
Prozentzahl mit  
1 Nachkommastelle
- ...
- Fehlende Werte angeben!

# INSS-Stadium

## Kreisdiagramm



## Balkendiagramm



# Deskriptive Statistik

- Grundbegriffe
- kategoriale Variablen
- **stetige Variablen**
- Zusammenhang 2er Variablen

## Lagemaße bei stetigen Variablen

- Frage: Um welchen Wert konzentrieren sich die Daten?
- Mittelwert:
$$\bar{x} = \frac{1}{n} \cdot \sum_{i=1}^n x_i$$
  - schätzt den Erwartungswert  $\mu$
  - Summe aller Werte / Anzahl der beobachteten Werte
  - reagiert empfindlich auf extreme Werte
- Median:
  - Zentrum der geordneten Werte  $x_{(1)}, x_{(2)}, \dots, x_{(n)}$
  - $x_{((n+1)/2)}$  für ungerade  $n$  &  $(x_{(n/2)} + x_{(n/2+1)})/2$  für gerade  $n$
  - robust bei extremen Werten
- Modalwert = Modus: häufigster beobachteter Wert

## Beispiel für Lagemaße bei stetigen Variablen

- Messwerte: 2, 10, 2, 7, 14, (85)  $\bar{x} = \frac{1}{n} \cdot \sum_{i=1}^n x_i$
- Mittelwert:
  - ohne Extremwert (85):  $(2+10+2+7+14)/5 = 35/5 = 7$
  - mit Extremwert (85):  $(2+10+2+7+14+85)/6 = 120/6 = 20$
  - reagiert empfindlich auf extreme Werte
- Median
  - geordneten Werte  $x_{(1)}, x_{(2)}, \dots, x_{(n)}$ : 2, 2, 7, 10, 14, (85)
  - ohne Extremwert (85): 7
  - mit Extremwert (85):  $(7 + 10) / 2 = 8,5$
- Modalwert = Modus: 2 (weniger wichtig)

## Lagemaße bei stetigen Variablen

- **Minimum:**
  - kleinste beobachtete Ausprägung
  - fällt monoton mit Stichprobenumfang  $\Rightarrow$  ungünstiges Maß
- **Maximum:**
  - größte beobachtete Ausprägung
  - steigt monoton mit Stichprobenumfang  $\Rightarrow$  ungünstiges Maß
- Messwerte: 2, 10, 2, 7, 14, (85)  
Minimum = 2,  
Maximum = 14 (85),

## Lagemaße bei stetigen Variablen

### 1. Quartil Q1:

- mindestens 25% der Werte sind kleiner oder gleich
- mindestens 75% der Werte sind größer oder gleich

### 2. Quartil Q2:

- mindestens 50% der Werte sind kleiner oder gleich
- mindestens 50% der Werte sind größer oder gleich

### 3. Quartil Q3:

- mindestens 75% der Werte sind kleiner oder gleich
- mindestens 25% der Werte sind größer oder gleich
- Werte auf den Quartilen werden in beide Richtungen mitgezählt

## Lagemaße bei stetigen Variablen

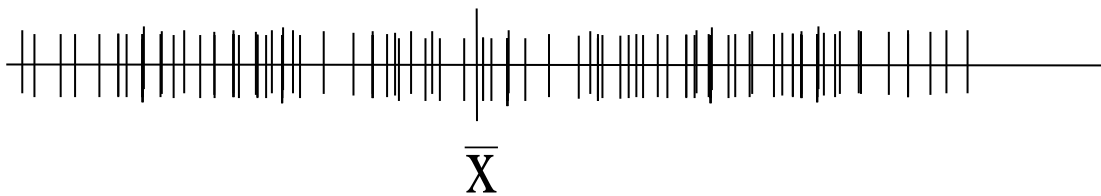
- **Konzept** der Quartile:
  - **Median**: teilt Beobachtungen **50% : 50%** auf
  - **Quartile**: teilen Beobachtungen **~ 25% : 25% : 25% : 25%**
- **Messwerte**: 3, 8, 4, 11, 10, 1, 7, 12, 9, 2, 5, 6
  - **Geordnete** Messwerte: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12
  - **Median** =  $(6 + 7) / 2 = 6,5$
  - **Q1 = 3,5; Q2 = 6,5; Q3 = 9,5** oder
  - **Q1 = 3; Q2 = 6,2; Q3 = 10** oder ...
- **Quartile** sind **nicht eindeutig** aber **robust bei Extremwerten**

## Streuungsmaße bei stetigen Variablen

- Frage: **Wie weit liegen die Werte auseinander?**
- **Varianz (Var):** Quadratische Abweichungen vom Mittelwert

$$\text{Var} = \frac{\sum (\text{Einzelwert} - \text{Mittelwert})^2}{\text{Stichprobenumfang} - 1}$$

- **Standardabweichung (std) =  $\sqrt{\text{Var}}$**



std **groß**



std **klein**

## Streuungsmaße bei stetigen Variablen

- Frage: Wie weit liegen die Werte auseinander?
- Varianz (Var): Quadratische Abweichungen vom Mittelwert

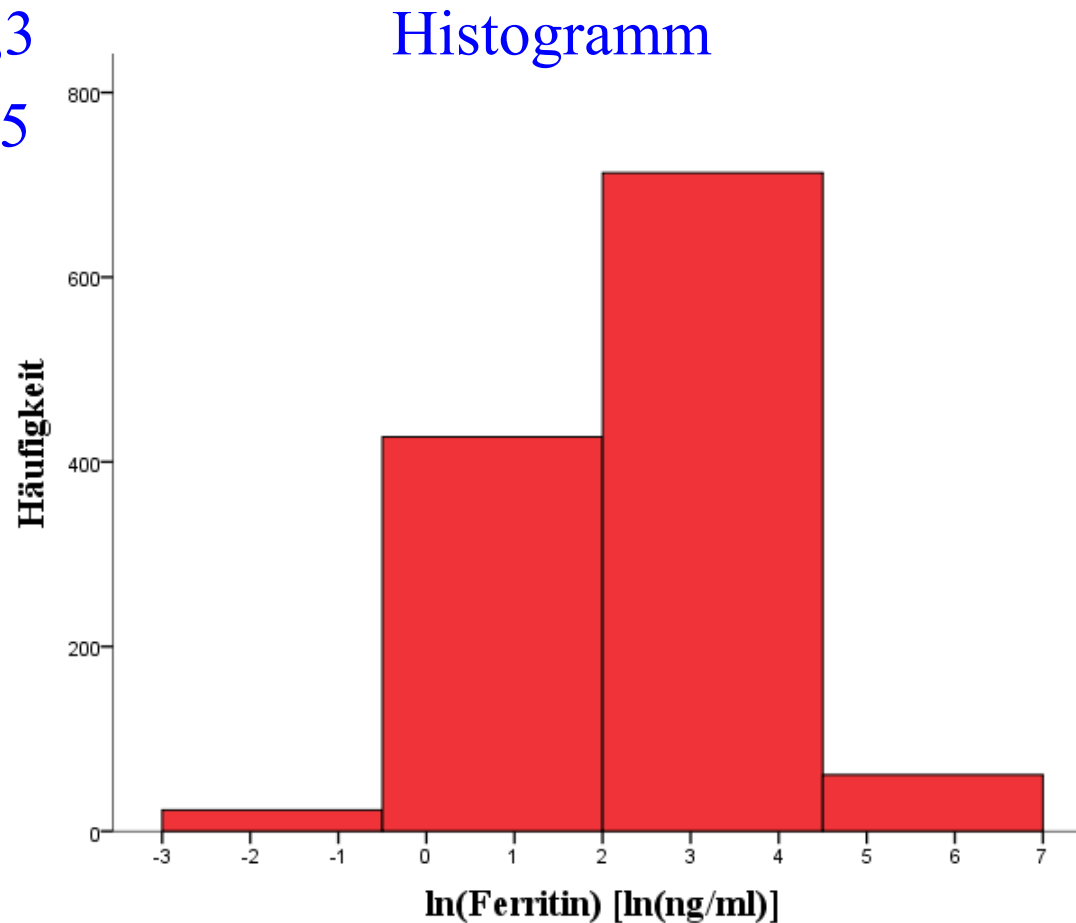
$$\text{Var} = \frac{\sum (\text{Einzelwert} - \text{Mittelwert})^2}{\text{Stichprobenumfang} - 1}$$

- Standardabweichung (std) =  $\sqrt{\text{Var}}$
- Varianz und Standardabweichung: reagieren **empfindlich** auf **extreme Werte**, da mittelwertbasiert & Mittelwert empfindlich
- Alternativ: - **Spannweite: Maximum – Minimum**  
- **Interquartilsabstand: 3. Quartil – 1. Quartil**

# Neuroblastom - logarithmiertes Serum Ferritin (ng/ml)

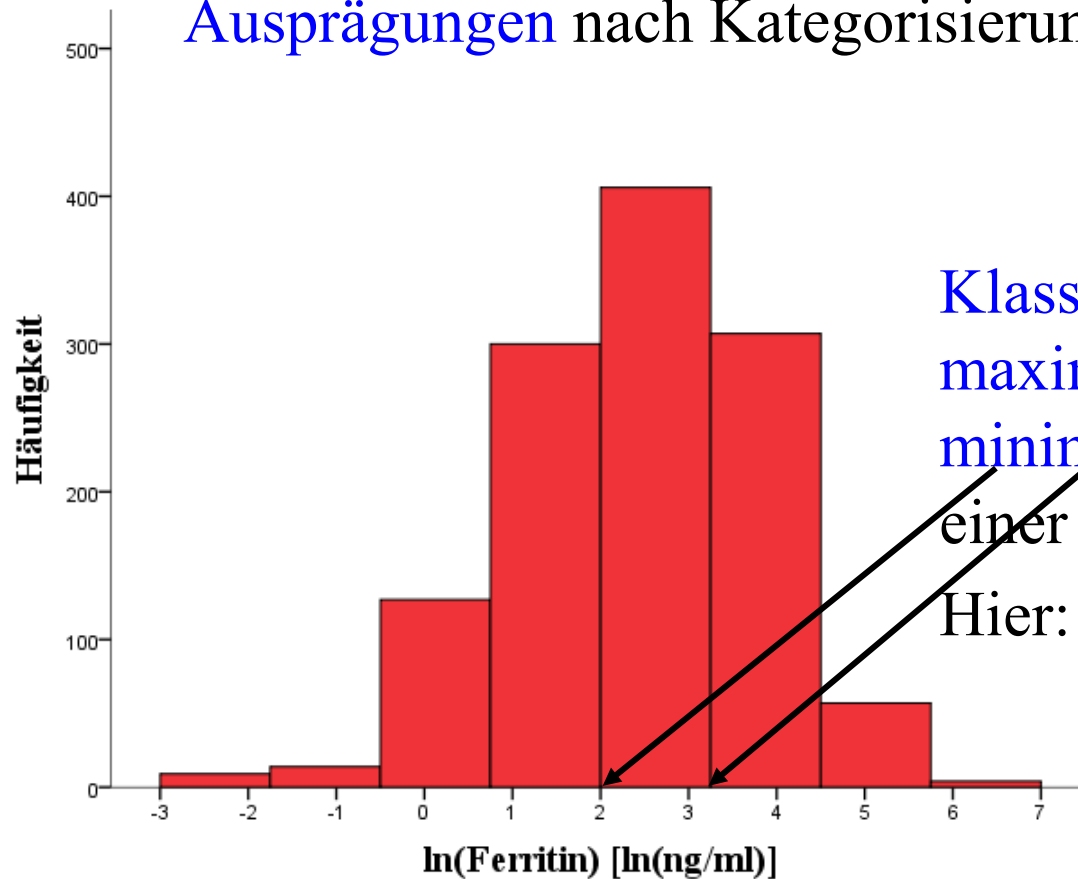
Minimum: -2,3

Maximum: 6,5



# Neuroblastom - logarithmiertes Serum Ferritin (ng/ml)

Klassenzahl = 8 = Zahl der möglichen  
Ausprägungen nach Kategorisierung

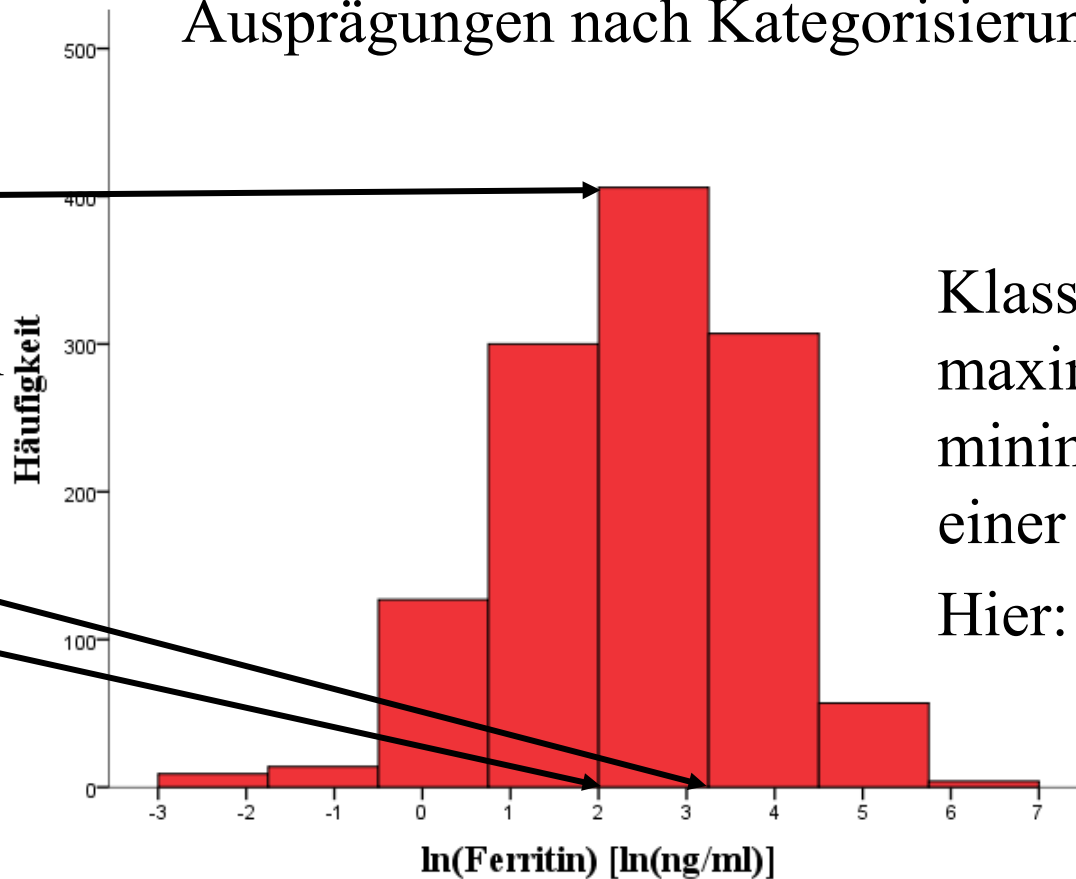


Klassenbreite =  
maximaler –  
minimaler Wert  
einer Kategorie  
Hier: 1,25 ln(ng/ml)

# Neuroblastom - logarithmiertes Serum Ferritin (ng/ml)

Klassenzahl = 8 = Zahl der möglichen Ausprägungen nach Kategorisierung

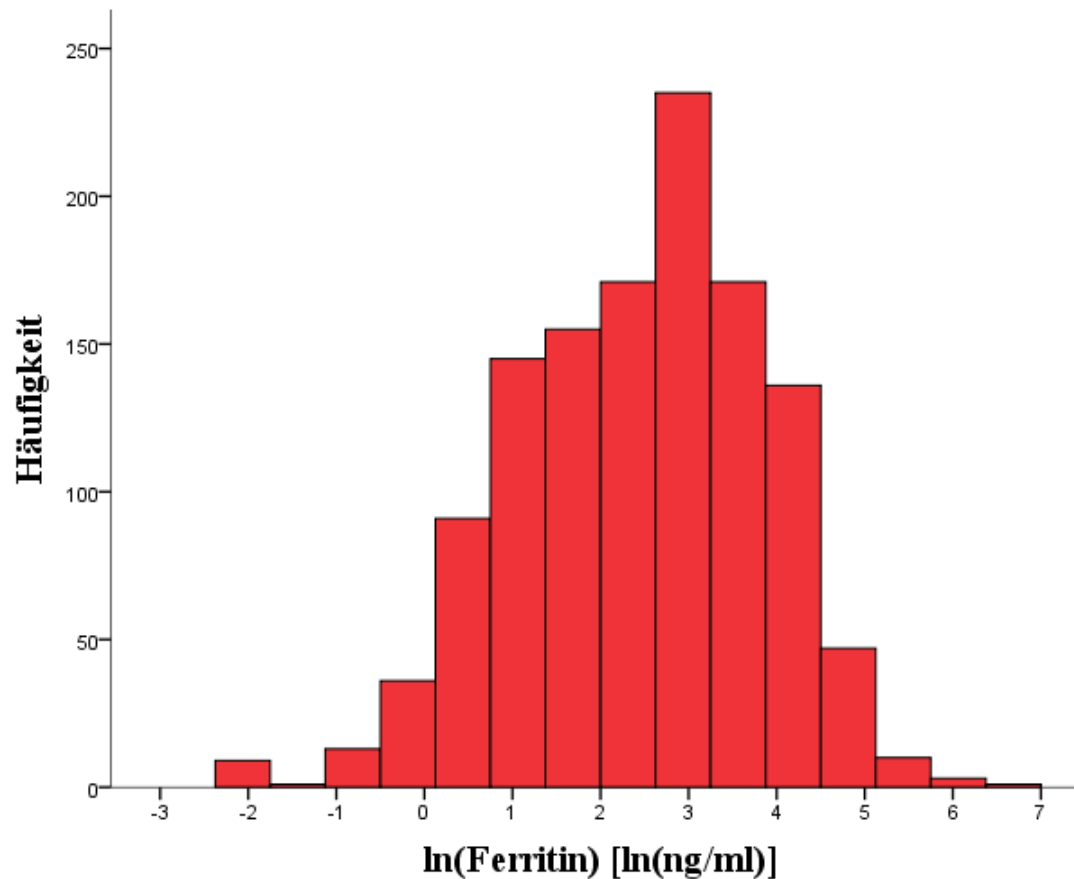
Ca. 400  
Patienten mit  
logarithmiertem  
Serum Ferritin-  
wert zwischen  
2,00 und 3,25  
ln(ng/ml)



Klassenbreite =  
maximaler –  
minimaler Wert  
einer Kategorie  
Hier: 1,25 ln(ng/ml)

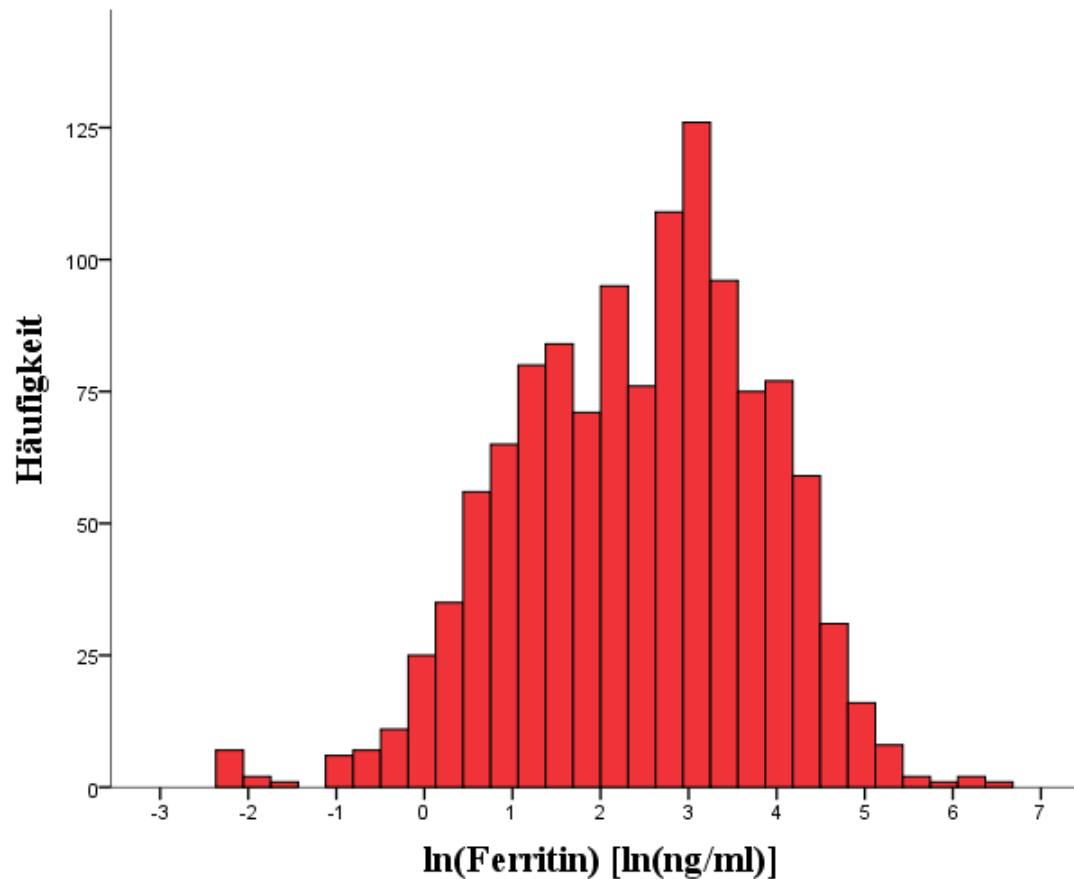
# Neuroblastom - logarithmiertes Serum Ferritin (ng/ml)

Klassenzahl = 16



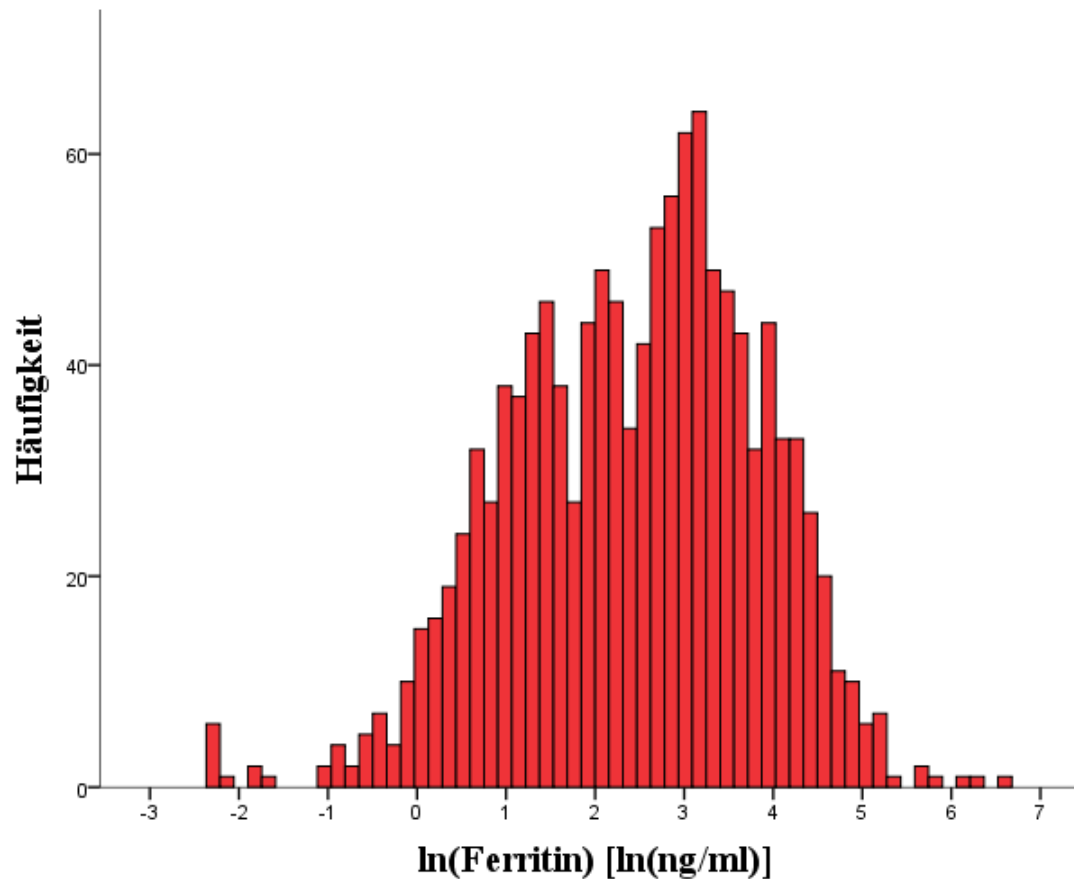
# Neuroblastom - logarithmiertes Serum Ferritin (ng/ml)

Klassenzahl = 32



# Neuroblastom - logarithmiertes Serum Ferritin (ng/ml)

Klassenzahl = 64

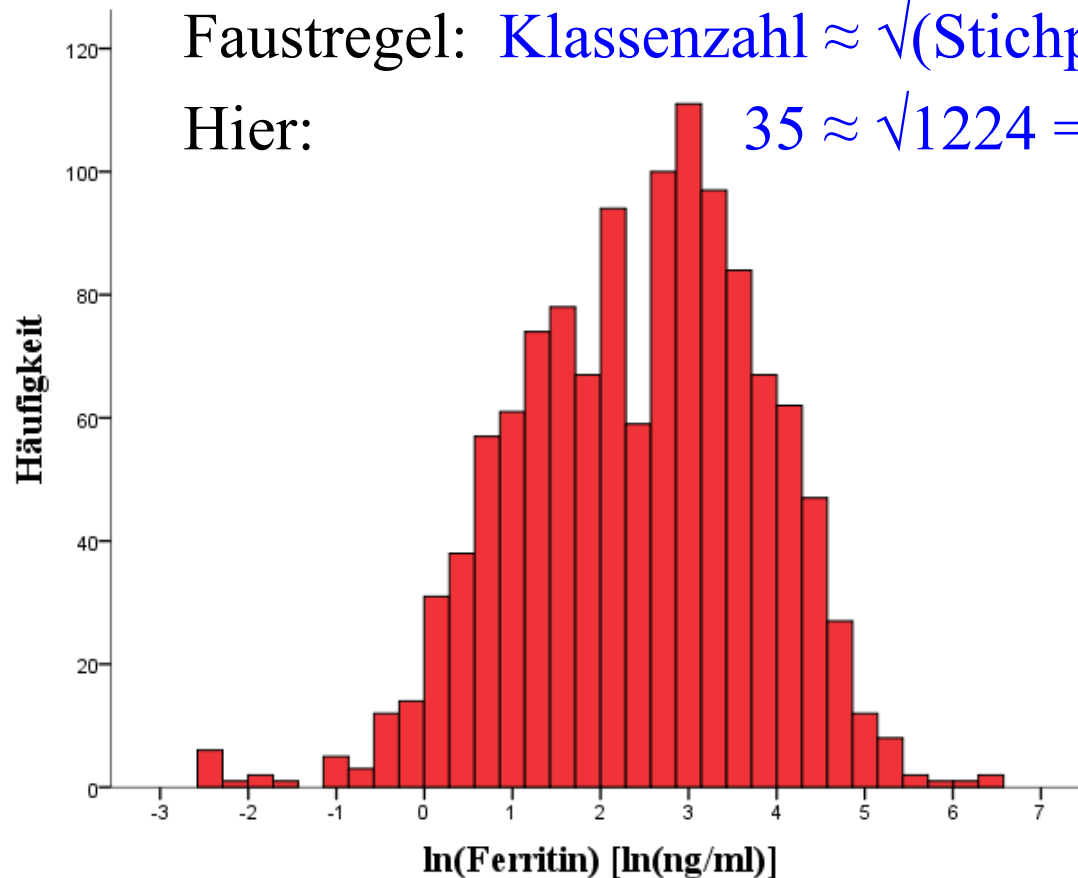


# Neuroblastom - logarithmiertes Serum Ferritin (ng/ml)

Klassenzahl = 35

Faustregel:  $\text{Klassenzahl} \approx \sqrt{(\text{Stichprobenumfang})}$

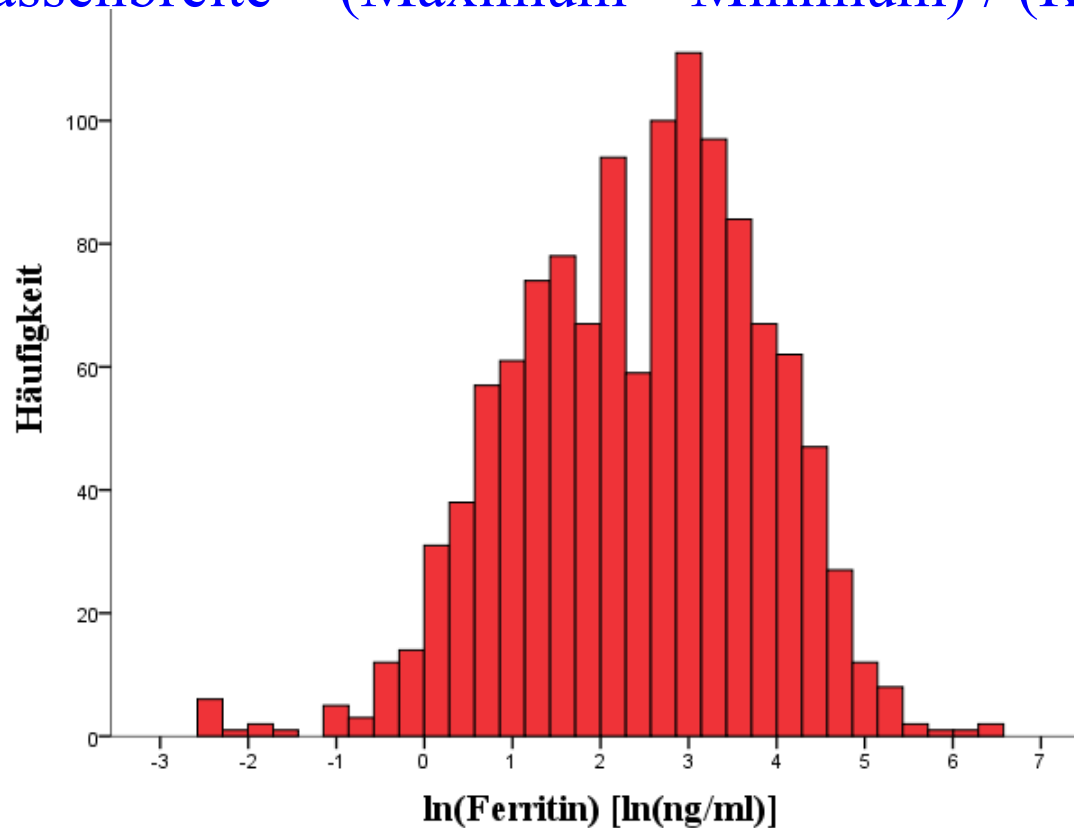
Hier:  $35 \approx \sqrt{1224} = 34,99$



# Neuroblastom - logarithmiertes Serum Ferritin (ng/ml)

Klassenzahl = 35

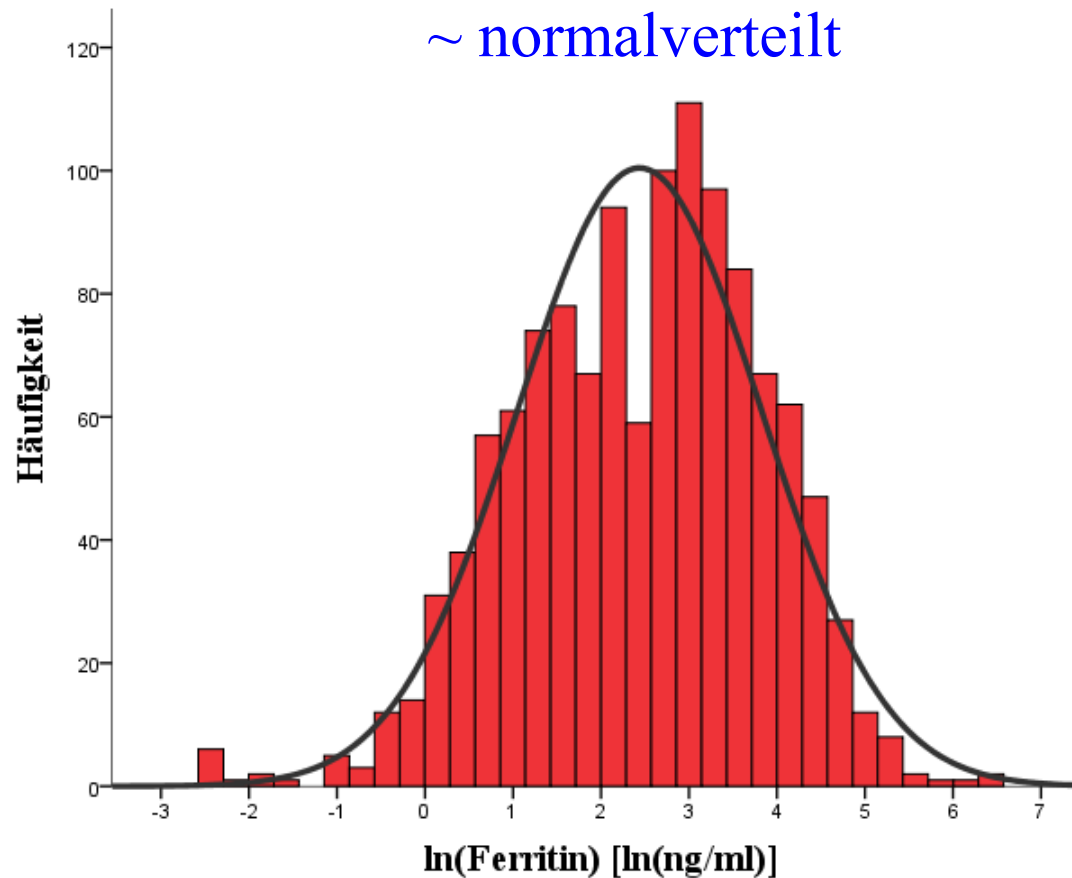
Faustregel:  $\text{Klassenbreite} \approx (\text{Maximum} - \text{Minimum}) / (\text{Klassenzahl} - 1)$



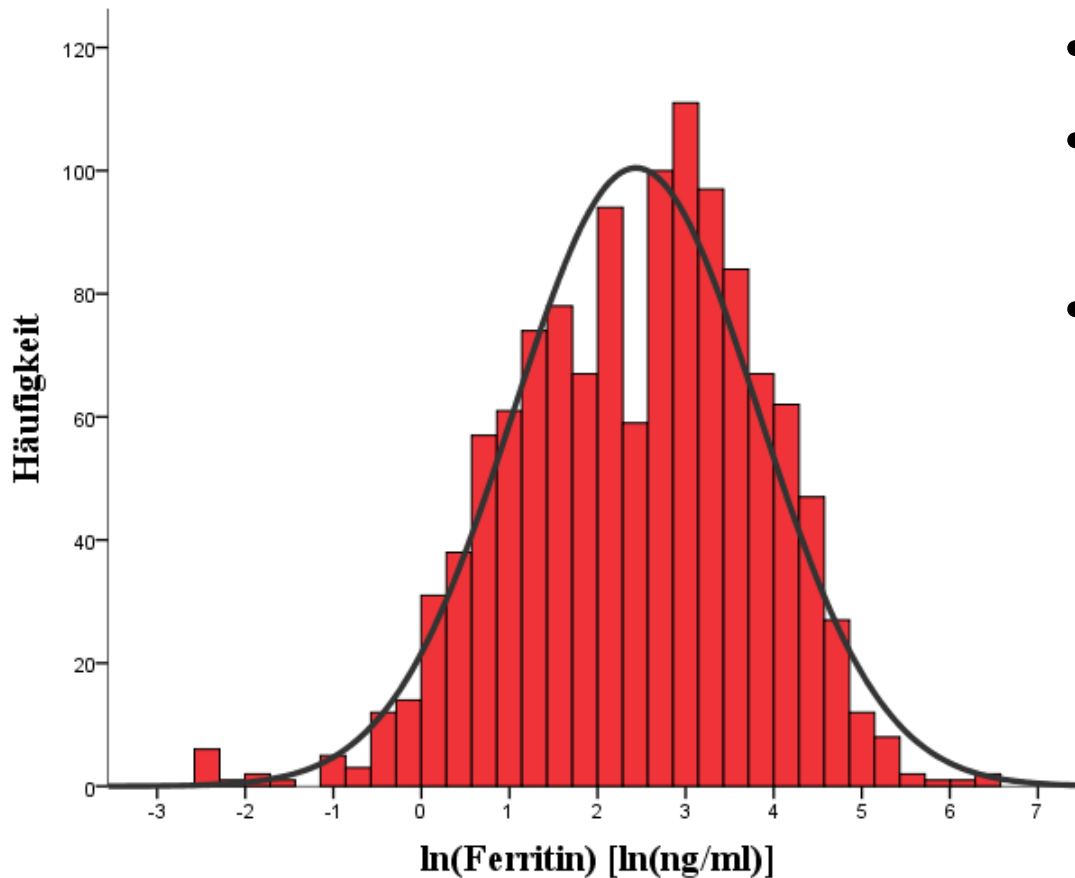
# Neuroblastom - logarithmiertes Serum Ferritin (ng/ml)

symmetrisch

~ normalverteilt



# Neuroblastom - logarithmiertes Serum Ferritin (ng/ml)



## Normalverteilung:

- eingipflig, symmetrisch, u.a.
- schöne Eigenschaften bzgl. **Auswertbarkeit**
- bei **großen Fallzahlen** Methoden der **Normalverteilung** anwendbar

$$f(x) = \frac{1}{\sigma \cdot \sqrt{2\pi}} \cdot e^{-\frac{1}{2} \left( \frac{x-\mu}{\sigma} \right)^2}$$

# Normalverteilung

$\mu$ : Erwartungswert

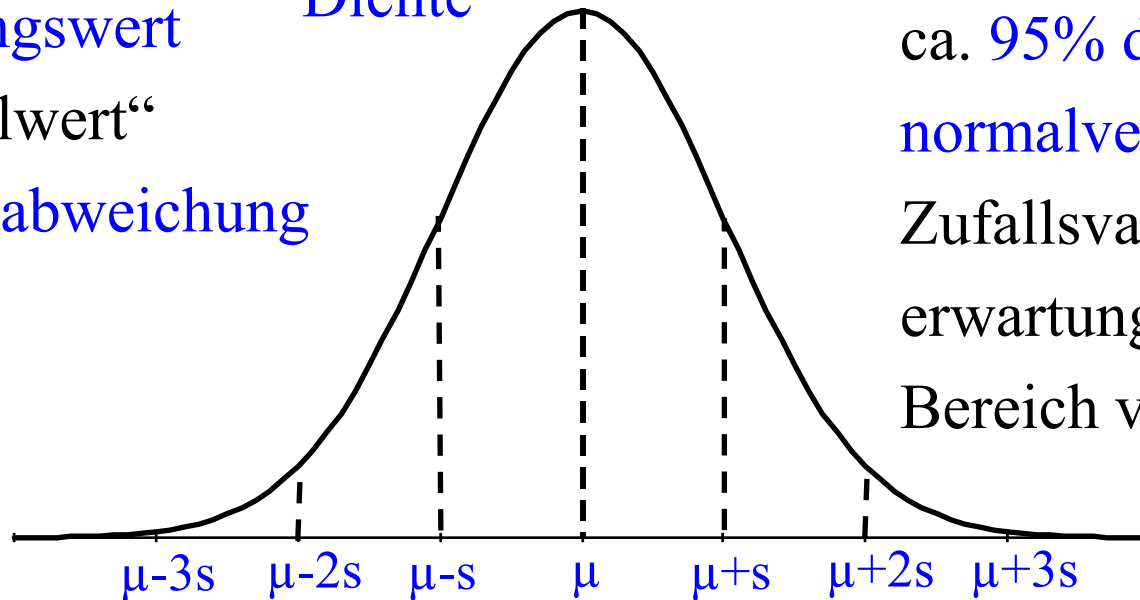
= „Mittelwert“

$\sigma$ : Standardabweichung

Dichte

ca. 95% der Werte einer  
normalverteilten

Zufallsvariablen liegen  
erwartungsgemäß im  
Bereich von  $\mu \pm 1,96 \cdot \sigma$ .



Flächenanteile

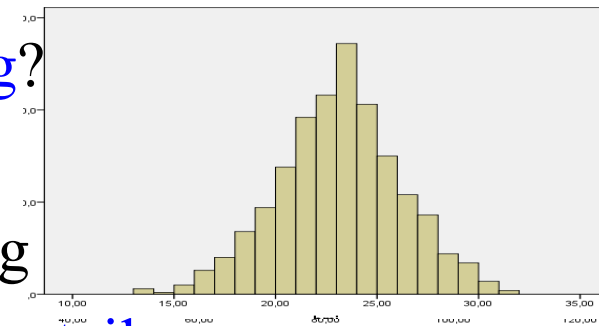
68,3%

95,5%

99,7%

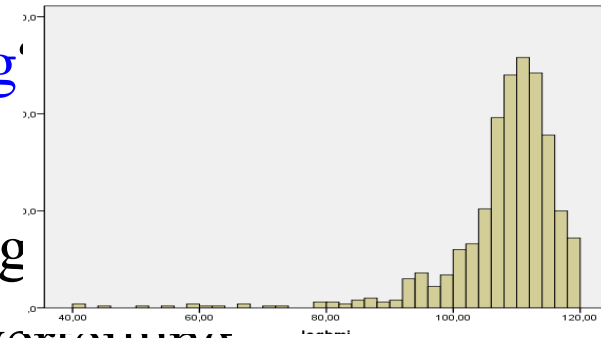
# Verteilungsmaße und -formen bei stetigen Variablen

- Frage: Streben die Werte in eine Richtung?
- Schiefe (g):
  - $g = 0$ : perfekt symmetrische Verteilung  
z.B. Gaußverteilung = Normalverteilung
  - $-1 \leq g \leq +1$ : akzeptable symmetrische Verteilung  
Mittelwert  $\approx$  Median
  - $g < -1$ : Verteilung ist linksschief = rechtsgipflig  
Mittelwert  $\ll$  Median
  - $g > +1$ : Verteilung ist rechtsschief = linksgipflig  
Mittelwert  $\gg$  Median



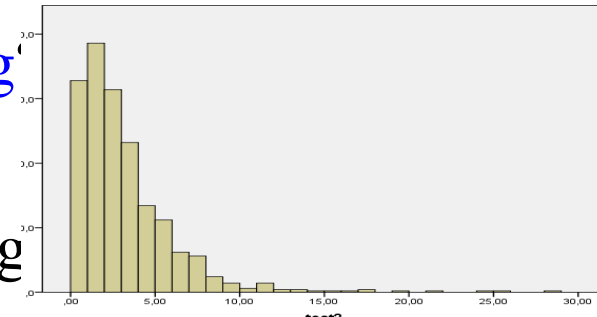
# Verteilungsmaße und -formen bei stetigen Variablen

- Frage: **Streben die Werte in eine Richtung**
- **Schiefe (g):**
  - $g = 0$ : perfekt symmetrische Verteilung  
z.B. Gaußverteilung = Normalverteilung
  - $-1 \leq g \leq +1$ : akzeptable symmetrische Verteilung  
Mittelwert  $\approx$  Median
  - $g < -1$ : Verteilung ist **linksschief** = **rechtsgipflig**  
**Mittelwert  $\ll$  Median**
  - $g > +1$ : Verteilung ist **rechtsschief** = **linksgipflig**  
**Mittelwert  $\gg$  Median**



# Verteilungsmaße und -formen bei stetigen Variablen

- Frage: **Streben die Werte in eine Richtung**
- **Schiefe (g):**
  - $g = 0$ : perfekt symmetrische Verteilung  
z.B. Gaußverteilung = Normalverteilung
  - $-1 \leq g \leq +1$ : akzeptable symmetrische Verteilung  
Mittelwert  $\approx$  Median
  - $g < -1$ : Verteilung ist linksschief = rechtsgipflig  
Mittelwert  $\ll$  Median
  - $g > +1$ : Verteilung ist **rechtsschief** = **linksgipflig**  
**Mittelwert  $\gg$  Median**

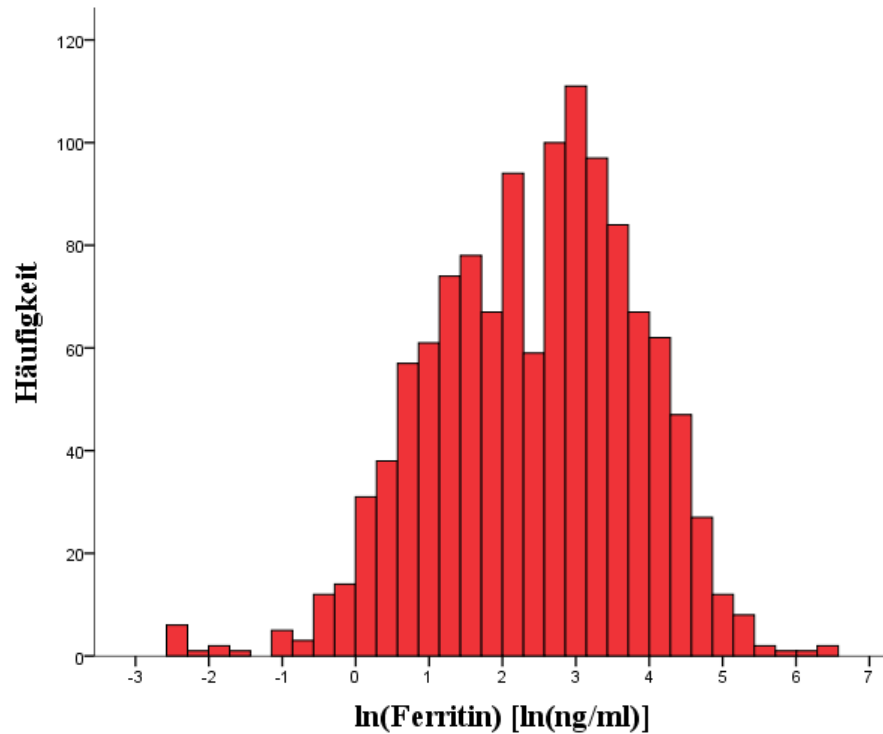


## Welche Maße wann publizieren?

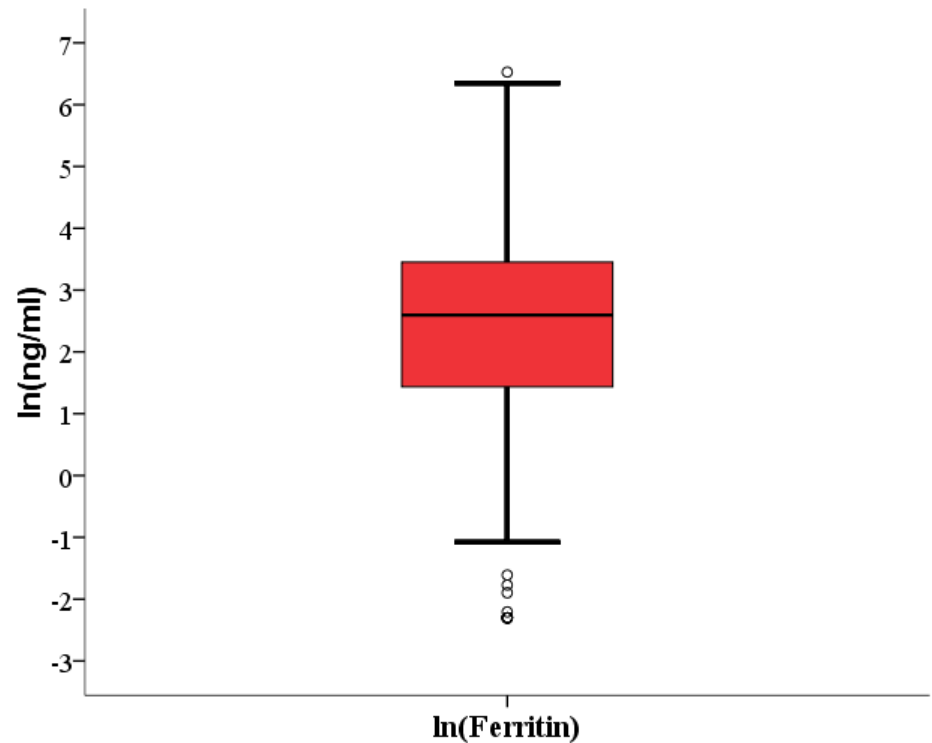
<i>Ausnahmen bestätigen die Regel!</i>	$ \text{Schiefe}  \leq 1$	$ \text{Schiefe}  > 1$
Mittelwert	sinnvoll	oft unsinnig
Varianz, Standardabweichung	sinnvoll	oft unsinnig
Median	sinnvoll	sinnvoll
Quartile, Interquartilsabstand	sinnvoll	sinnvoll
Minimum, Maximum, Spannweite	(sinnvoll)	(sinnvoll)

# Graphische Darstellung stetiger Variablen

## Histogramm



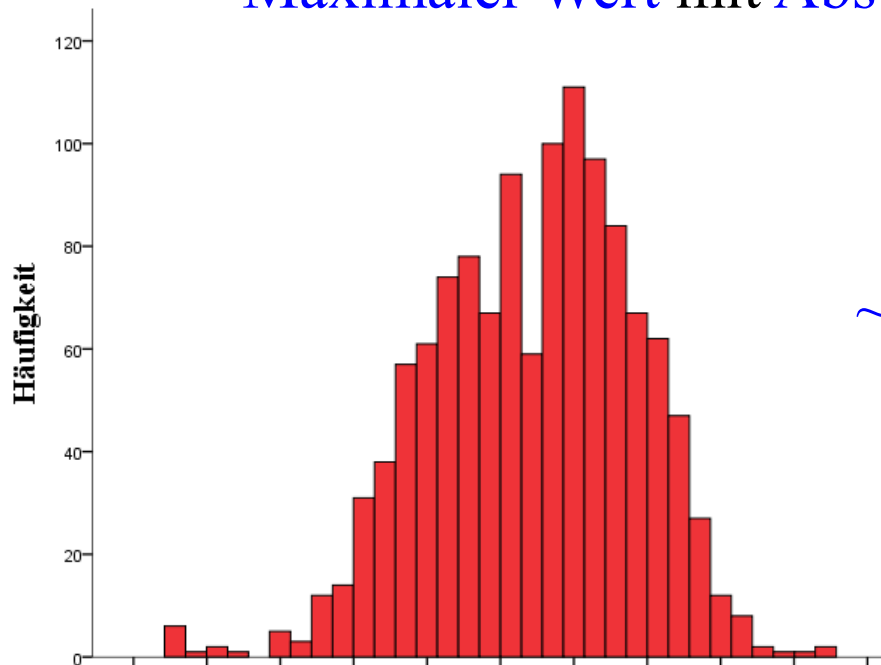
## Box-and-Whisker Plot



# Graphische Darstellung stetiger Variablen

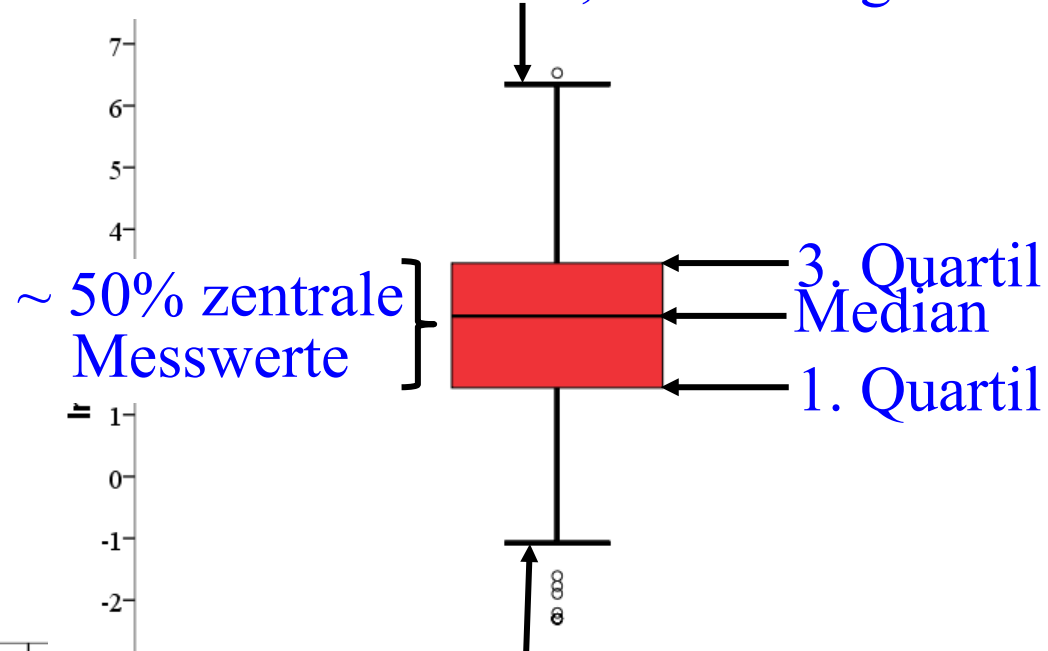
Histogramm

Maximaler Wert mit Abstand von der Box  $\leq 1,5 \cdot \text{Boxlänge}$



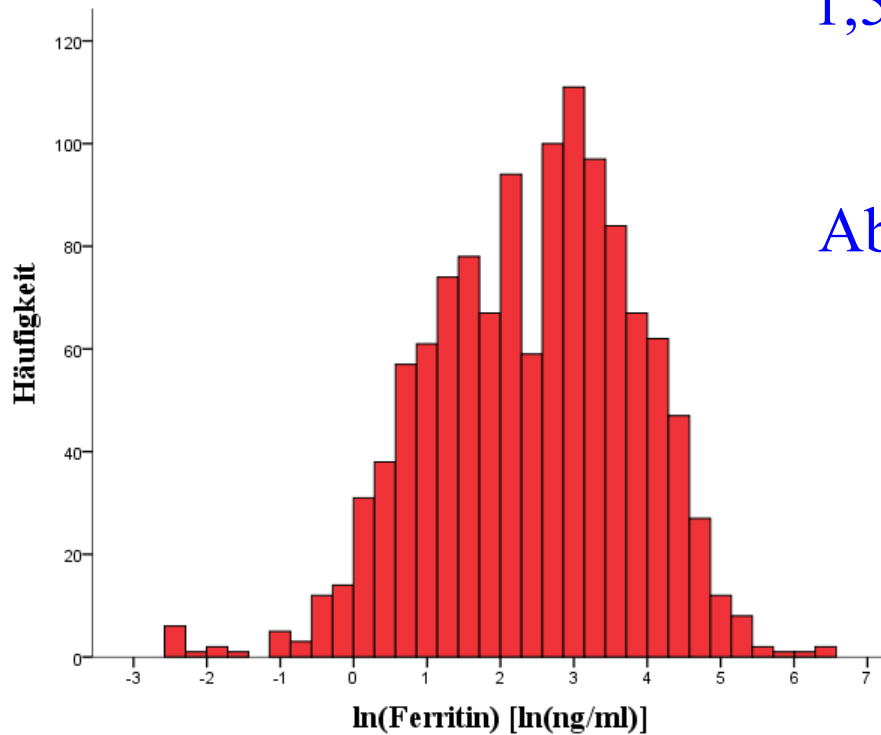
Minimaler Wert mit Abstand von der Box  $\leq 1,5 \cdot \text{Boxlänge}$

Box-and-Whisker Plot



# Graphische Darstellung stetiger Variablen

## Histogramm



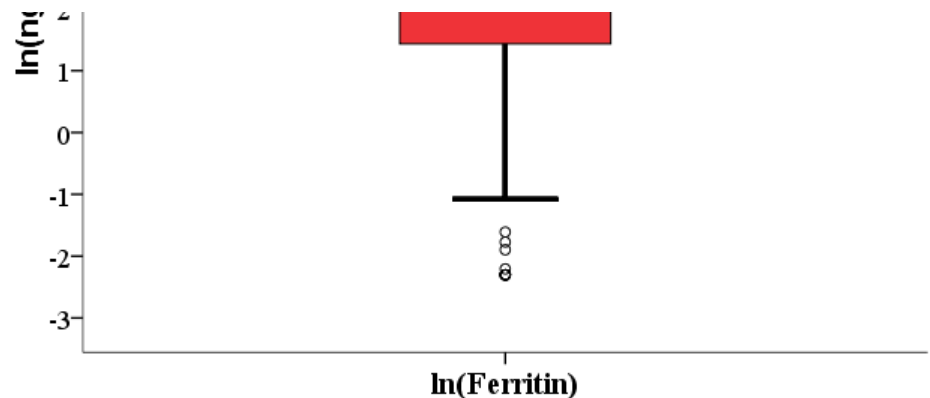
## Box-and-Whisker Plot

$1,5 \cdot \text{Boxlänge} < \text{Abstand von der Box} \leq$

$3 \cdot \text{Boxlänge}$ : Ausreißer o

$\text{Abstand von der Box} > 3 \cdot \text{Boxlänge}$ :

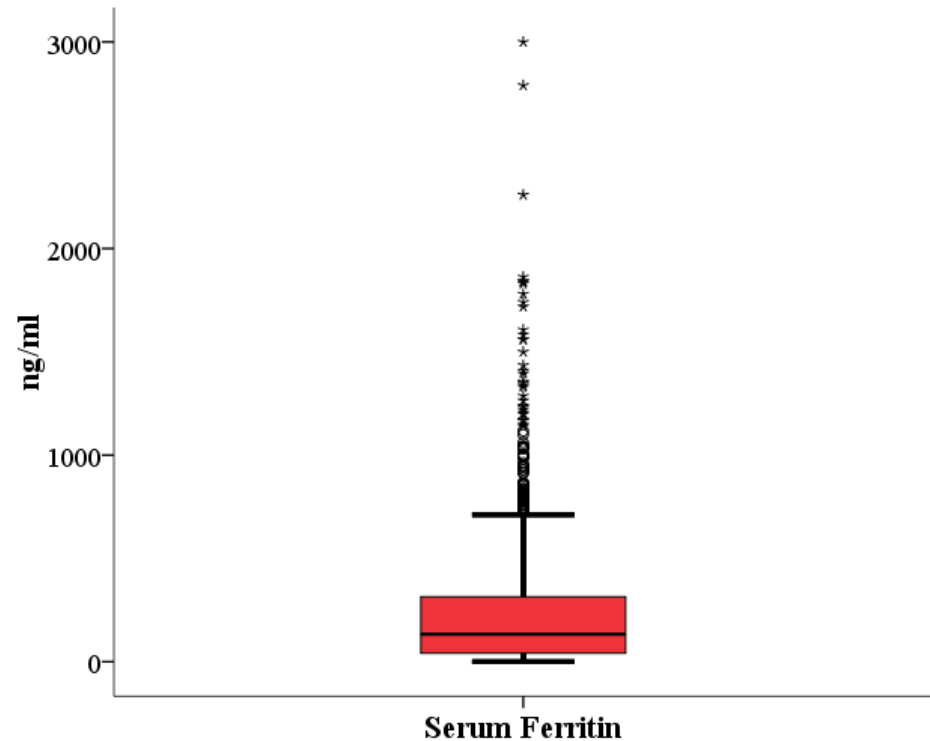
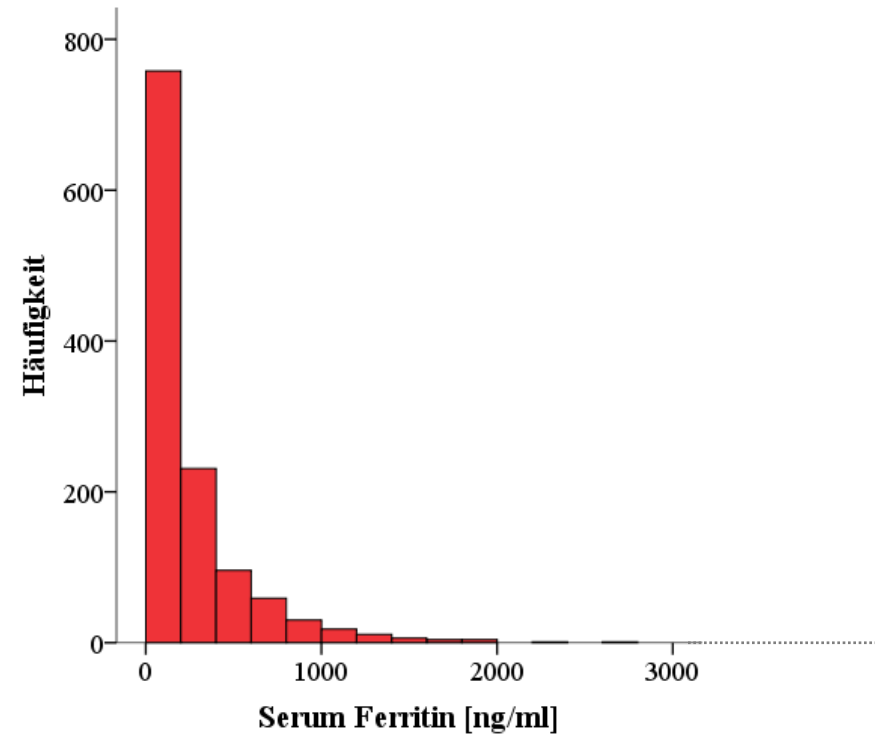
Extremwert \*



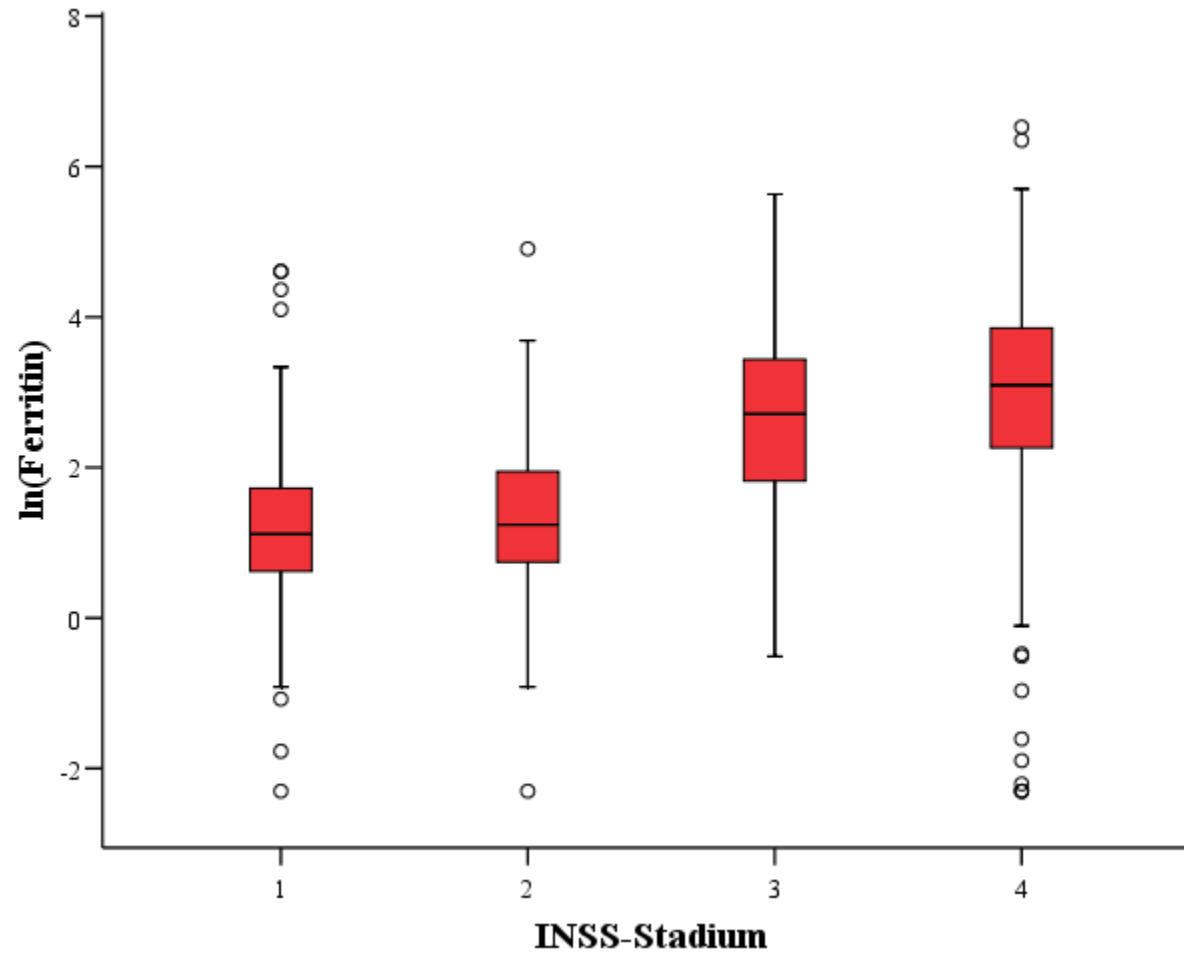
# Graphische Darstellung stetiger Variablen

## Histogramm

## Box-and-Whisker Plot



# Gruppiertes Boxplot

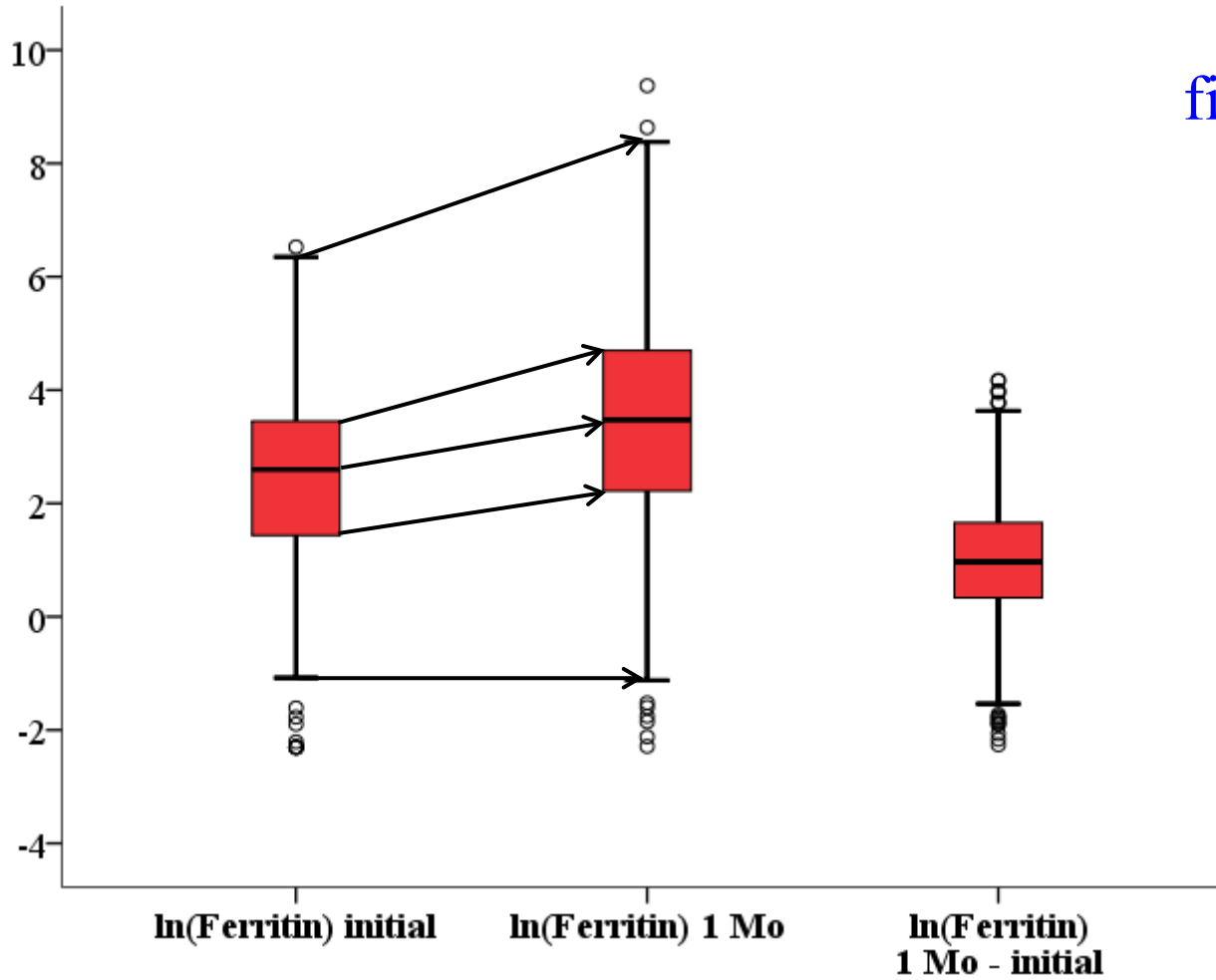


## Verbundenes Design

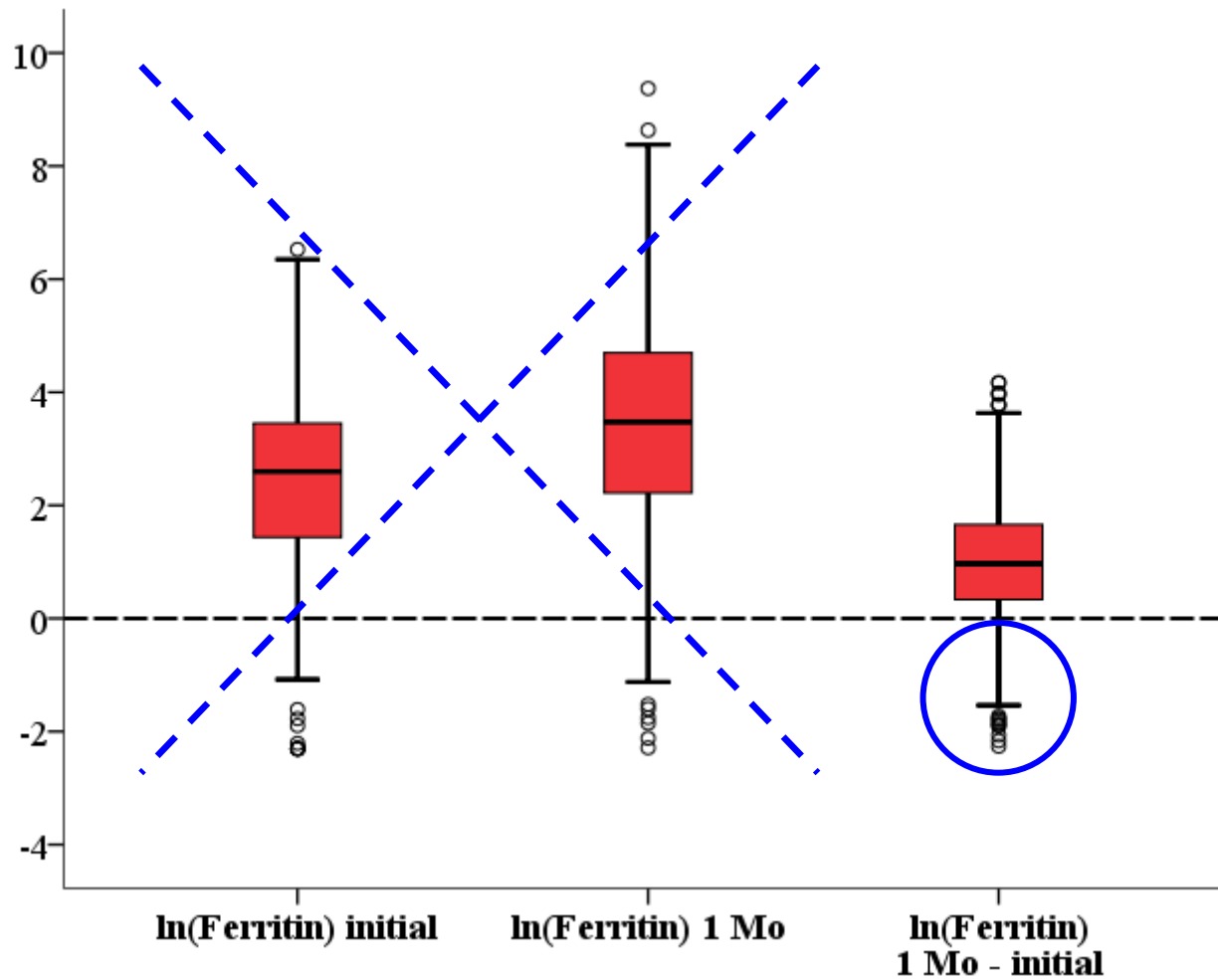
- **Verbundenes Design**
  - Dieselbe Beobachtungseinheit:  
z. B. **prä-** und **postoperativer Blutdruck**  
Unterschied eines Tests am **rechten** und **linken Auge**
  - Beobachtungspaare:  
**1 Fall** and **1 Kontrolle** mit **ähnlichen Eigenschaften**  
z. B. 1 leukämiekrankes Kind und 1 Kind gleichen Alters
  - Vorteil: **Reduktion** der **Variabilität**
- Vorgehensweise:  
**Boxplot** der **Differenzen** der gepaarten Werte **statt**  
**2 Einzelboxplots**

# Differenzen-Boxplot

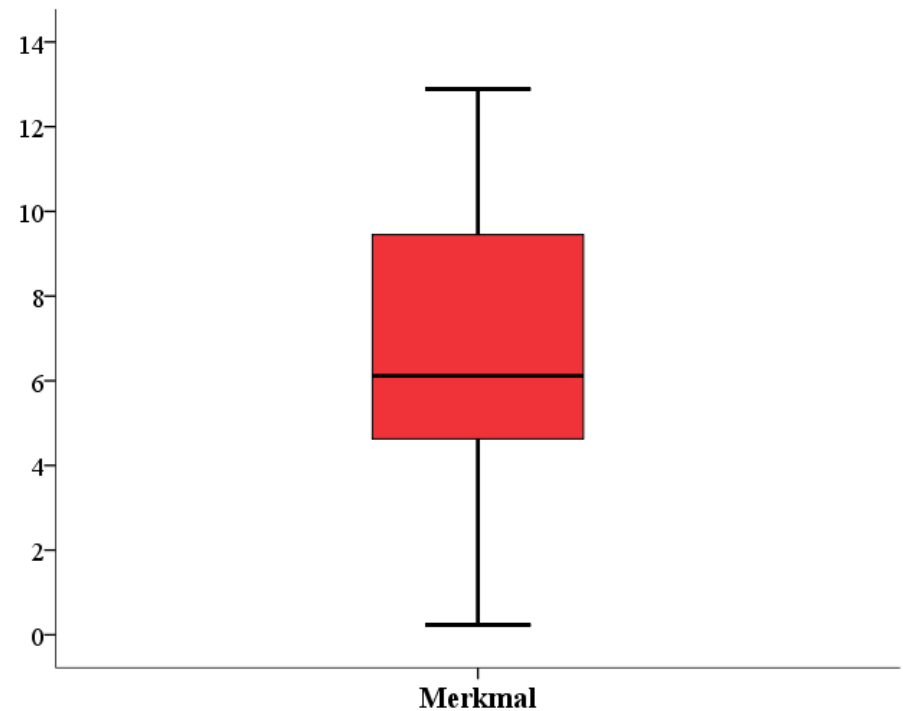
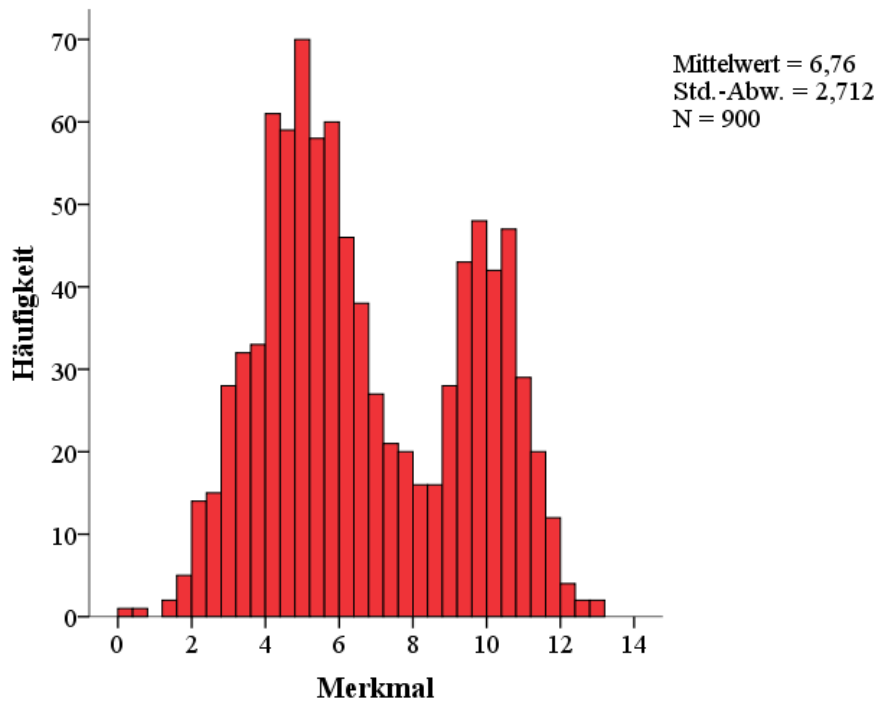
fiktiv



# Differenzen-Boxplot



# Histogramm vs. Boxplot



Boxplot zeigt nicht die **Zahl** der **Gipfel**

## Histogramm vs. Boxplot

- Vorteile des Histogramms gegenüber dem Boxplot:
  - informativer
  - mehrere Gipfel sind zu erkennen  
z.B. inhomogene Grundgesamtheit
- Nachteile des Histogramms gegenüber dem Boxplot:
  - willkürliche Wahl der Klassenzahl und –breite
  - mehrere Messreihen sind schwer vergleichbar
- Tendenz zugunsten des Boxplots
- Mittlerweile unüblich: Mittelwertsbalken + Standardfehler

# Deskriptive Statistik

- Grundbegriffe
- kategoriale Variablen
- stetige Variablen
- Zusammenhang 2er Variablen

## NB 2004 - Vergleich der Risikofaktoren

Folgende **Fragen** sollen geklärt werden:

1. Gibt es einen Zusammenhang zwischen **LDH** und **Ferritin**?
2. Hängen **MYCN**-Amplifikation und **1p**-Anomalie zusammen?
3. Kommt die **MYCN**-Amplifikation in einigen **INSS**-Stadien häufiger vor?
4. Unterscheidet sich die **Ferritin**-Konzentration in den verschiedenen **INSS**-Stadien?

## Vergleich der Risikofaktoren

Folgende Fragen sollen geklärt werden:

1. Gibt es einen Zusammenhang zwischen **LDH** und **Ferritin**?  
**stetig** vs. **stetig**
2. Hängen MYCN-Amplifikation und 1p-Anomalie zusammen?
3. Kommt die MYCN-Amplifikation in einigen INSS-Stadien häufiger vor?
4. Unterscheidet sich die Ferritin-Konzentration in den verschiedenen INSS-Stadien?

## Vergleich der Risikofaktoren

Folgende Fragen sollen geklärt werden:

1. Gibt es einen Zusammenhang zwischen LDH und Ferritin?  
stetig vs. stetig
2. Hängen MYCN-Amplifikation und 1p-Anomalie zusammen?  
binär vs. binär
3. Kommt die MYCN-Amplifikation in einigen INSS-Stadien häufiger vor?
4. Unterscheidet sich die Ferritin-Konzentration in den verschiedenen INSS-Stadien?

## Vergleich der Risikofaktoren

Folgende Fragen sollen geklärt werden:

1. Gibt es einen Zusammenhang zwischen LDH und Ferritin?  
stetig vs. stetig
2. Hängen MYCN-Amplifikation und 1p-Anomalie zusammen?  
binär vs. binär
3. Kommt die MYCN-Amplifikation in einigen INSS-Stadien häufiger vor?  
binär vs. > 2 Kategorien
4. Unterscheidet sich die Ferritin-Konzentration in den verschiedenen INSS-Stadien?

## Vergleich der Risikofaktoren

Folgende Fragen sollen geklärt werden:

1. Gibt es einen Zusammenhang zwischen LDH und Ferritin?  
stetig vs. stetig
2. Hängen MYCN-Amplifikation und 1p-Anomalie zusammen?  
binär vs. binär
3. Kommt die MYCN-Amplifikation in einigen INSS-Stadien häufiger vor?  
binär vs.  $> 2$  Kategorien
4. Unterscheidet sich die **Ferritin**-Konzentration in den verschiedenen **INSS**-Stadien?  
**stetig** vs.  $> 2$  Kategorien

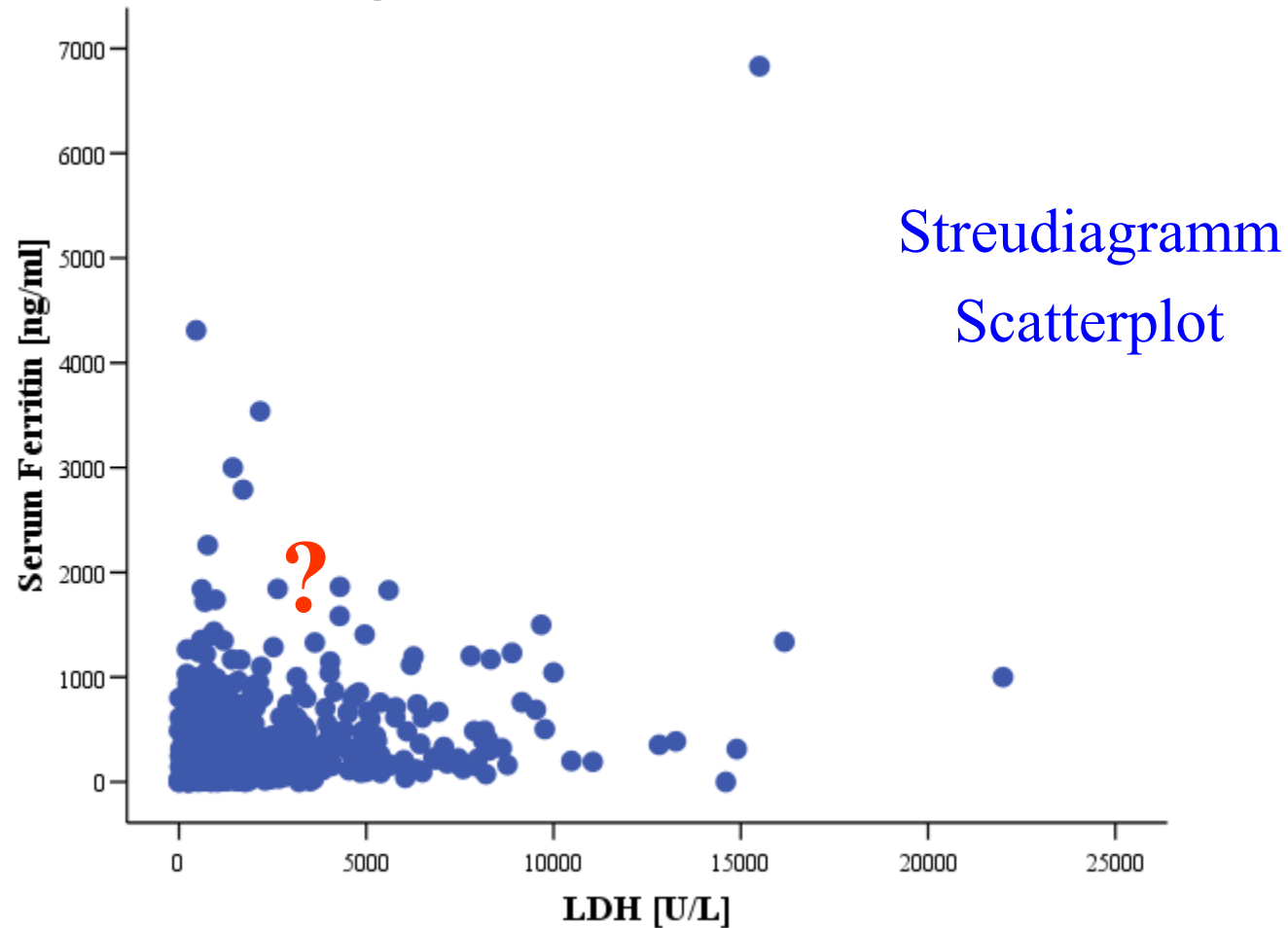
		kategorial		stetig	
		binär	> 2 Kategorien	normalverteilt	nicht normalverteilt
kategorial	binär			2 Boxplots / Histogramme 2*stetige Maßzahlen mit Mittelwert, Std.	2 Boxplots / Histogramme 2*stetige Maßzahlen ohne Mittelwert, Std.
	Kategorien > 2				
stetig	normal- verteilt			?	
	nicht norm.				

## Vergleich der Risikofaktoren

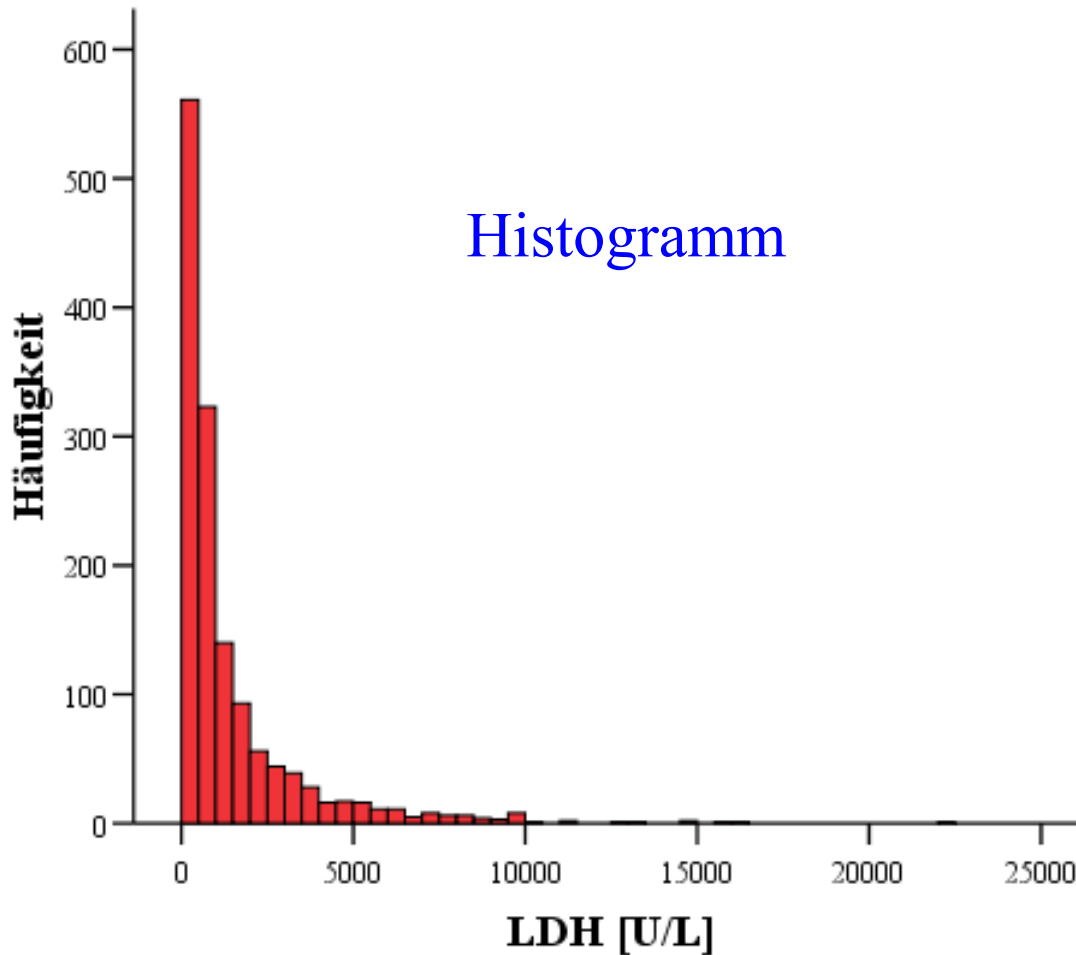
Folgende Fragen sollen geklärt werden:

1. Gibt es einen Zusammenhang zwischen **LDH** und **Ferritin**?
2. Hängen MYCN-Amplifikation und 1p-Anomalie zusammen?
3. Kommt die MYCN-Amplifikation in einigen INSS-Stadien häufiger vor?
4. Unterscheidet sich die Ferritin-Konzentration in den verschiedenen INSS-Stadien?

# Zusammenhang zwischen LDH und Ferritin

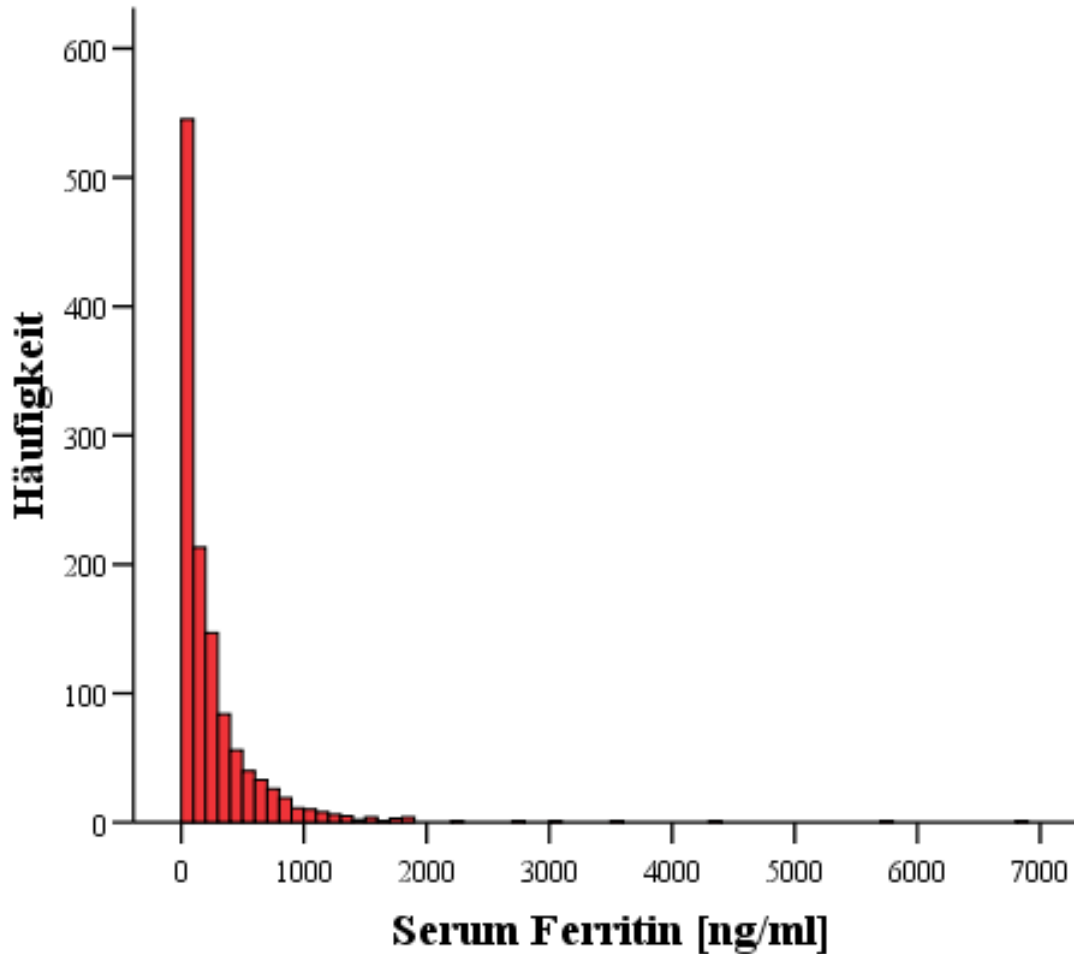


# LDH



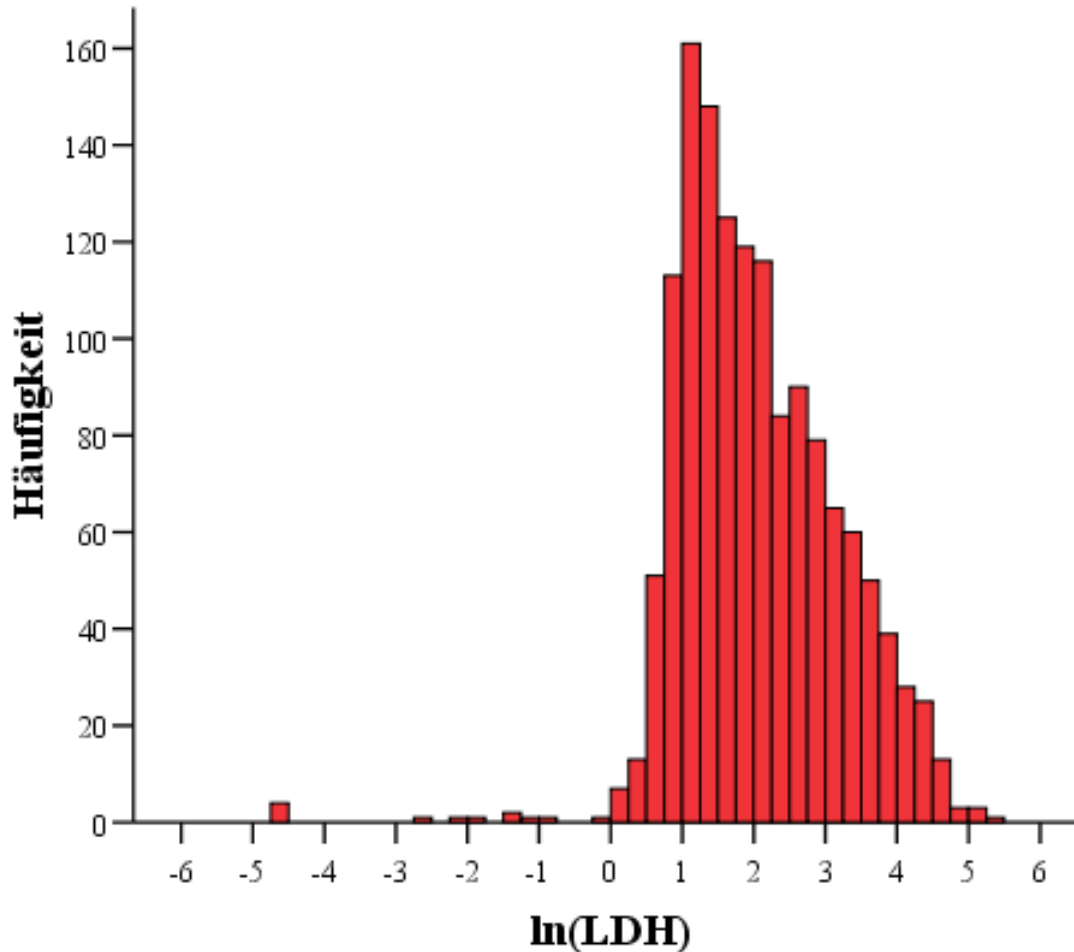
		<b>LDH [U/L]</b>
<b>N</b>	Gültig	1405
	Fehlend	1940
<b>Mittelwert</b>		1456
<b>Median</b>		669
<b>Standardabweichung</b>		2052
<b>Schiefe</b>		3
<b>Minimum</b>		0
<b>Maximum</b>		22000
<b>Perzentile</b>	25	344
	50	669
	75	1606

# Serum Ferritin



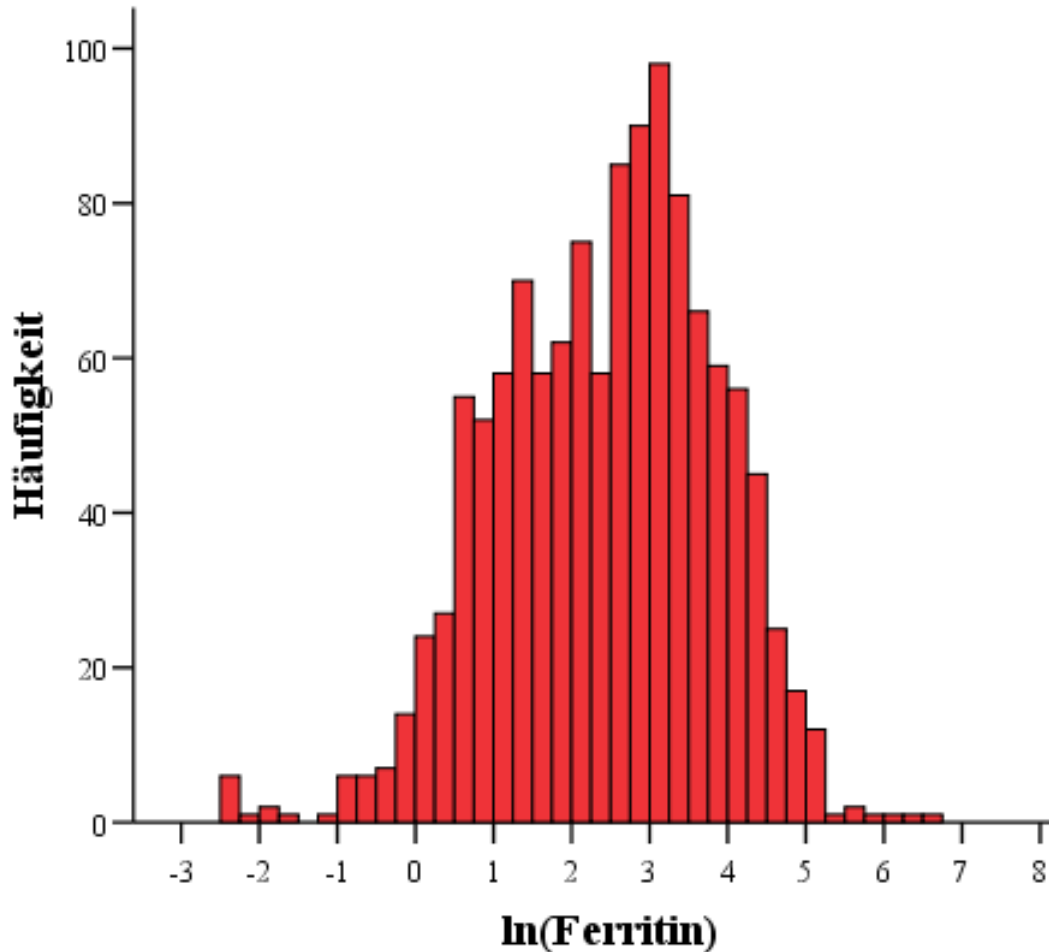
		<b>Serum Ferritin [ng/ml]</b>
<b>N</b>	Gültig	1224
	Fehlend	2121
<b>Mittelwert</b>		261
<b>Median</b>		133
<b>Standardabweichung</b>		432
<b>Schiefe</b>		7
<b>Minimum</b>		0
<b>Maximum</b>		6831
<b>Perzentile</b>	25	41
	50	133
	75	315

# Logarithmus von LDH



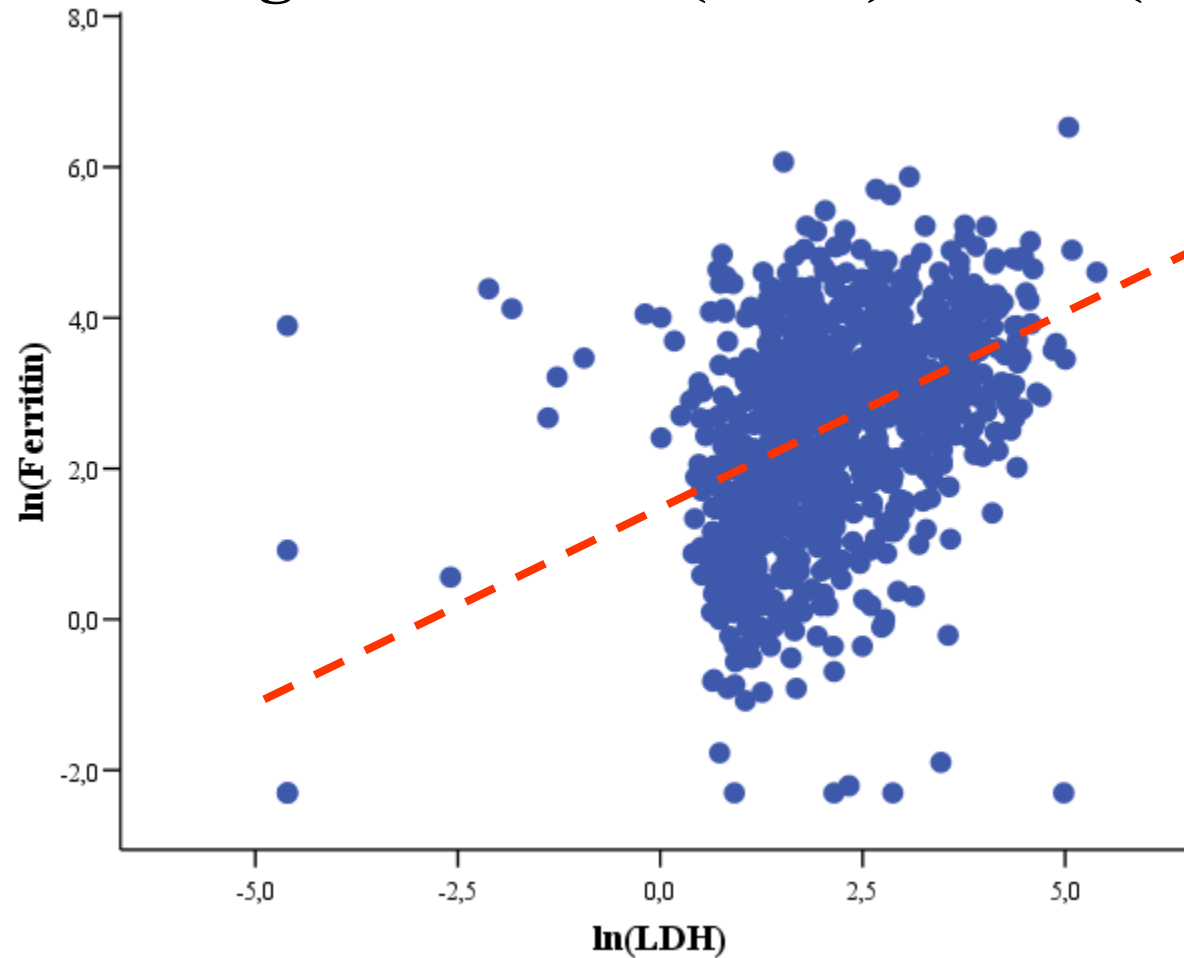
		$\ln(\text{LDH})$
<b>N</b>	Gültig	1405
	Fehlend	1940
<b>Mittelwert</b>		2,1
<b>Median</b>		1,9
<b>Standardabweichung</b>		1,1
<b>Schiefe</b>		-,3
<b>Minimum</b>		-4,6
<b>Maximum</b>		5,4
<b>Perzentile</b>	25	1,2
	50	1,9
	75	2,8

# Logarithmus von Ferritin

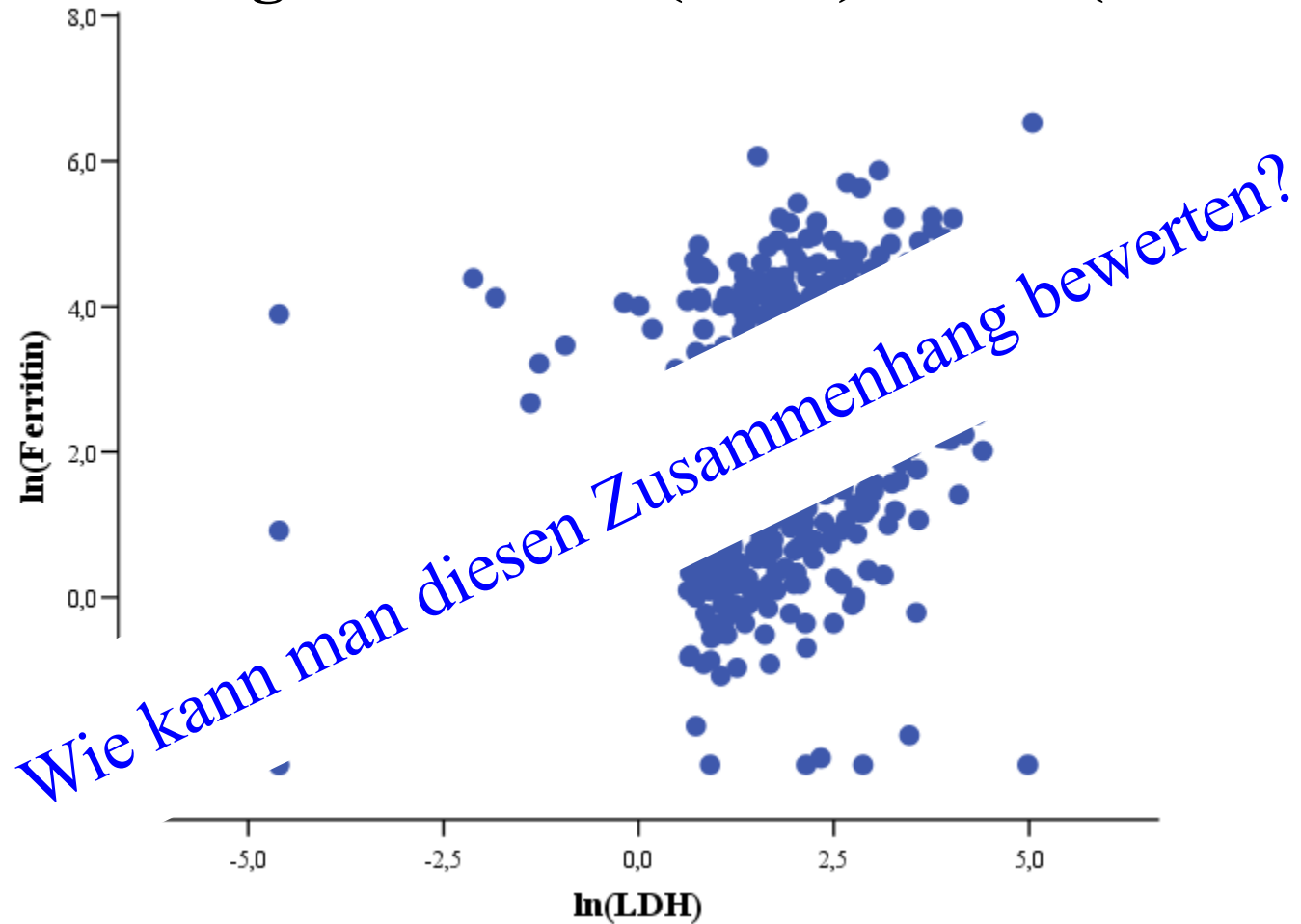


		ln(Ferritin)
<b>N</b>	Gültig	1224
	Fehlend	2121
<b>Mittelwert</b>		2,4
<b>Median</b>		2,6
<b>Standardabweichung</b>		1,4
<b>Schiefe</b>		-,3
<b>Minimum</b>		-2,3
<b>Maximum</b>		6,5
<b>Perzentile</b>	25	1,4
	50	2,6
	75	3,5

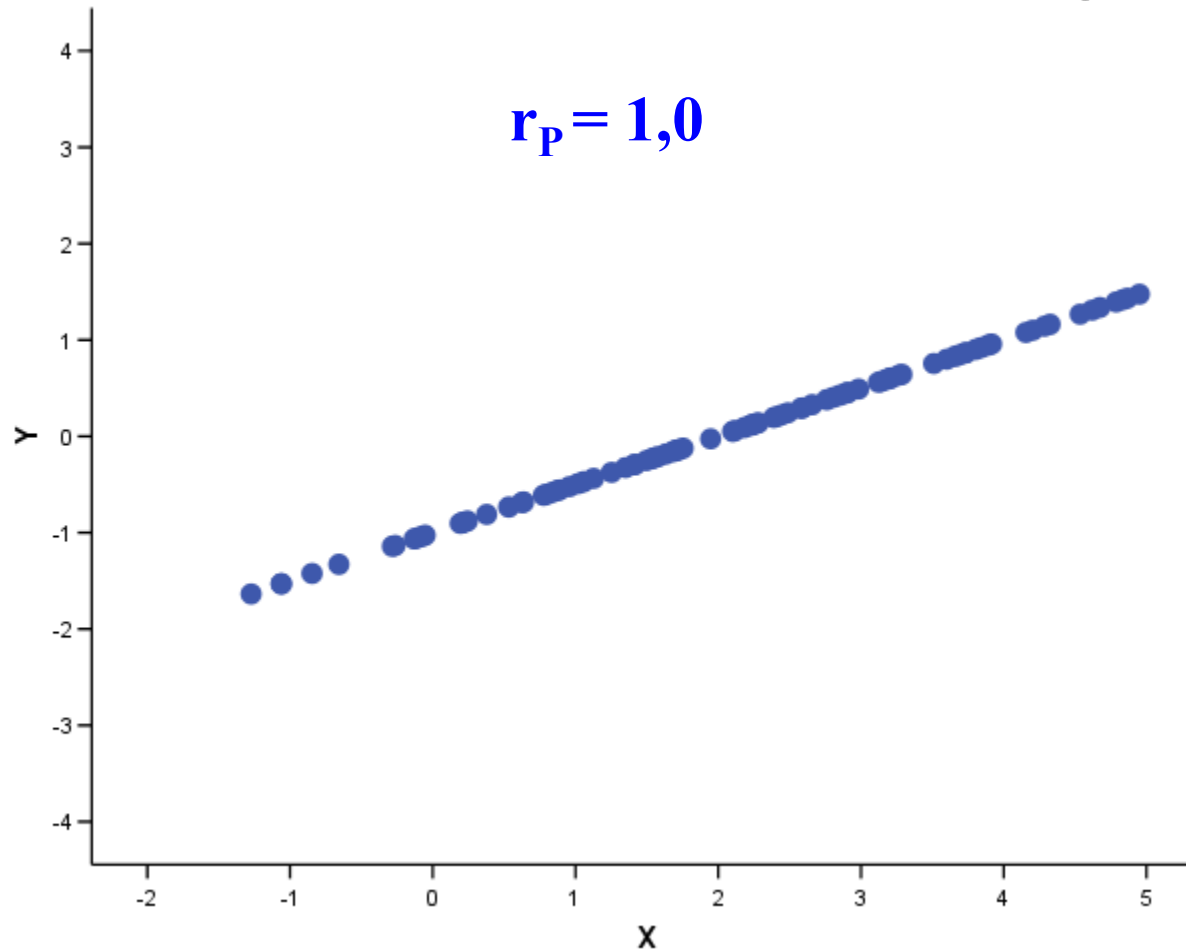
# Zusammenhang zwischen $\ln(\text{LDH})$ und $\ln(\text{Ferritin})$



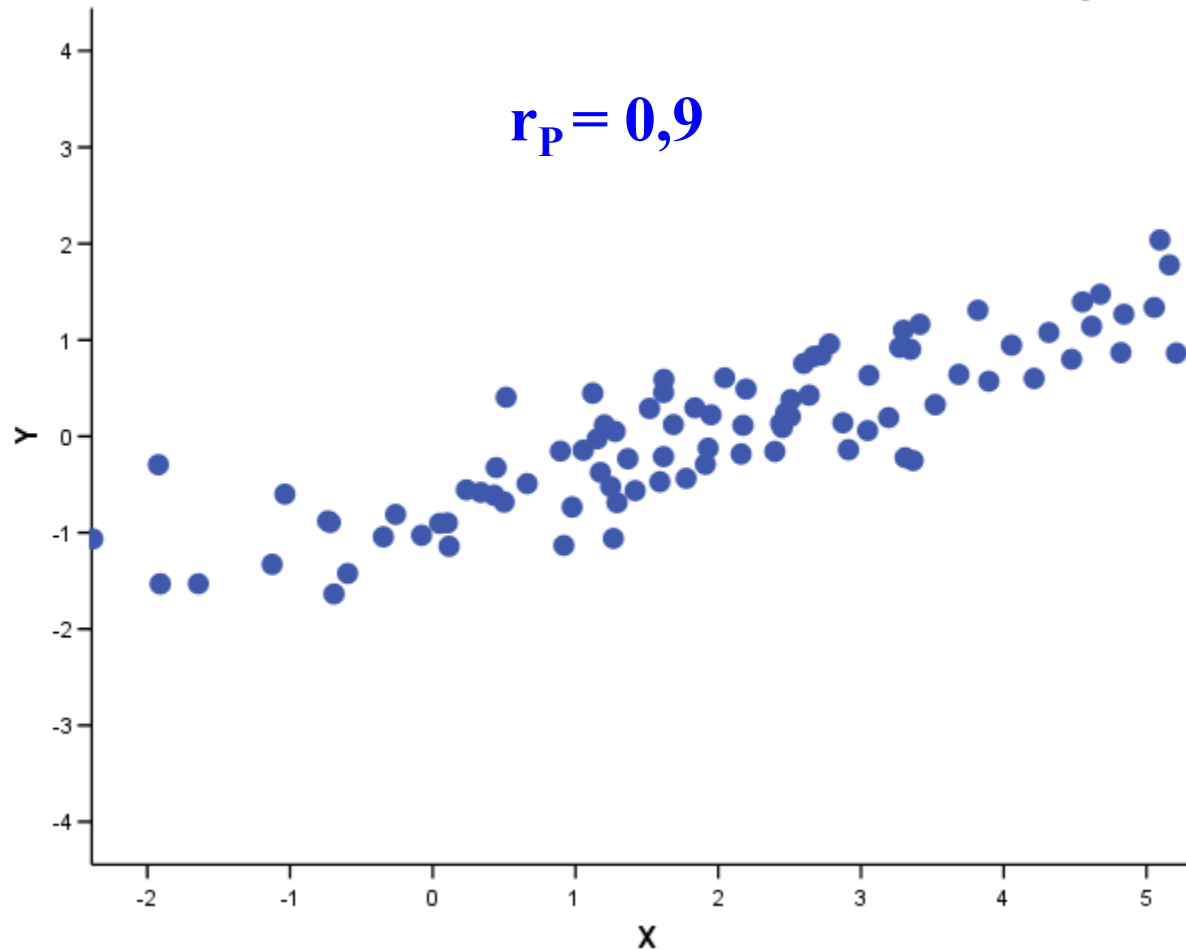
# Zusammenhang zwischen $\ln(\text{LDH})$ und $\ln(\text{Ferritin})$



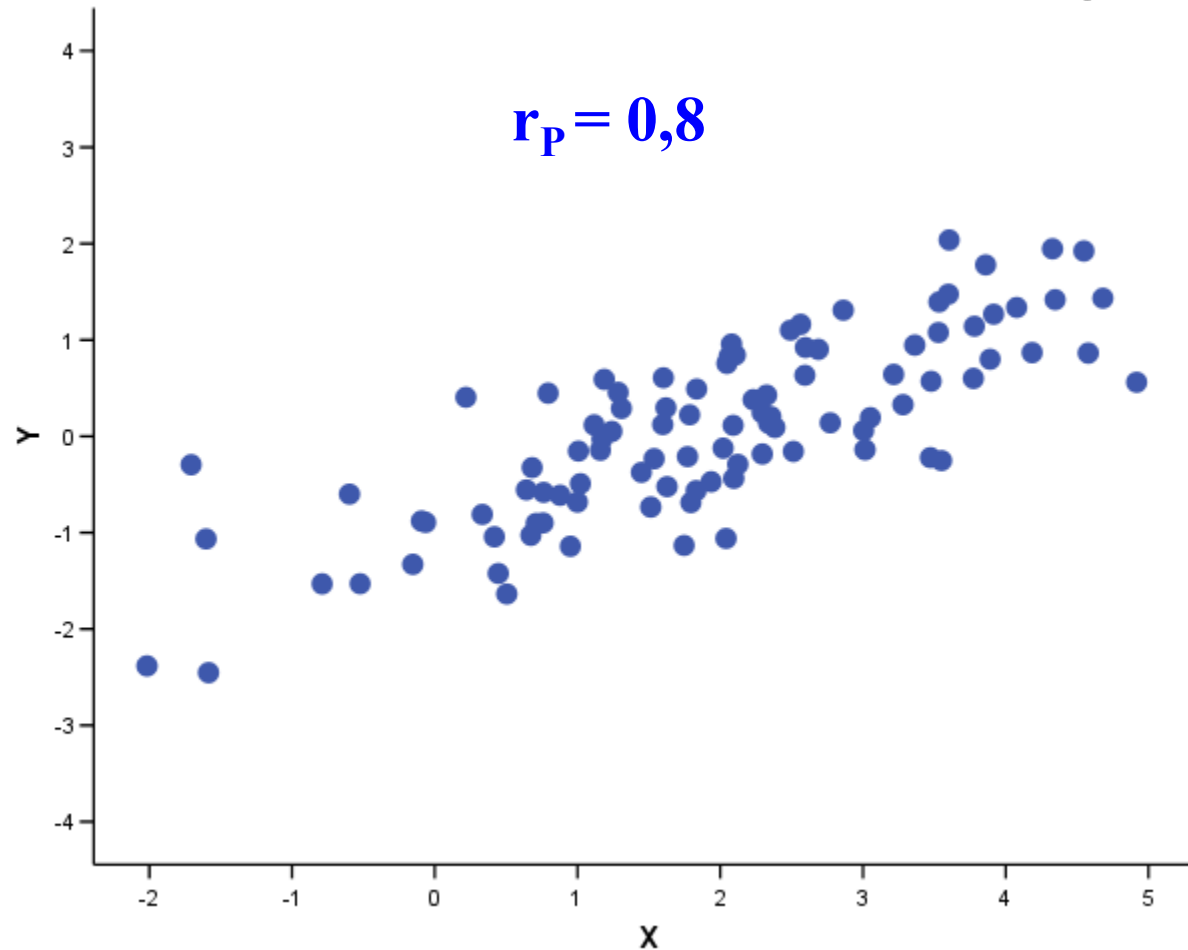
# Korrelationskoeffizient und Streudiagramm



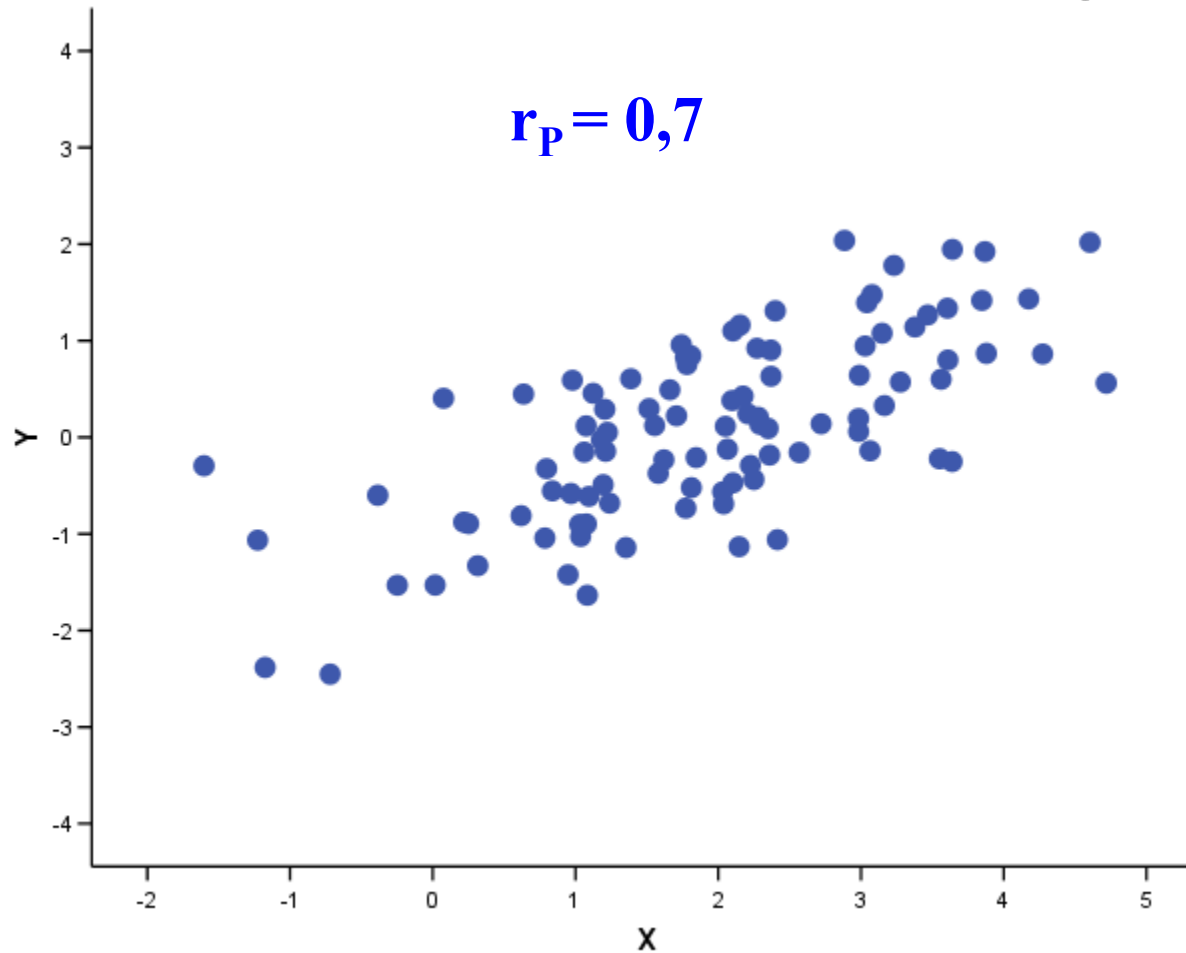
# Korrelationskoeffizient und Streudiagramm



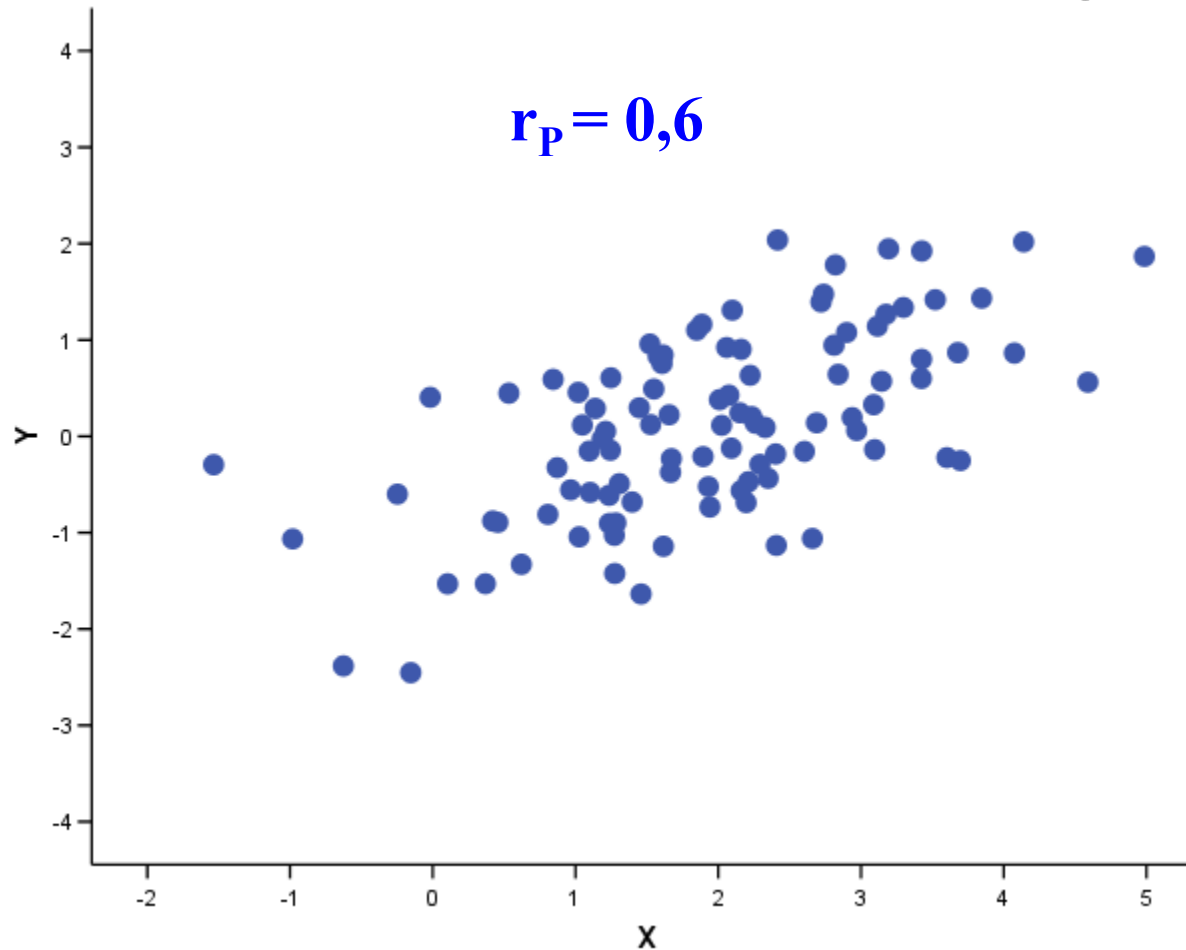
# Korrelationskoeffizient und Streudiagramm



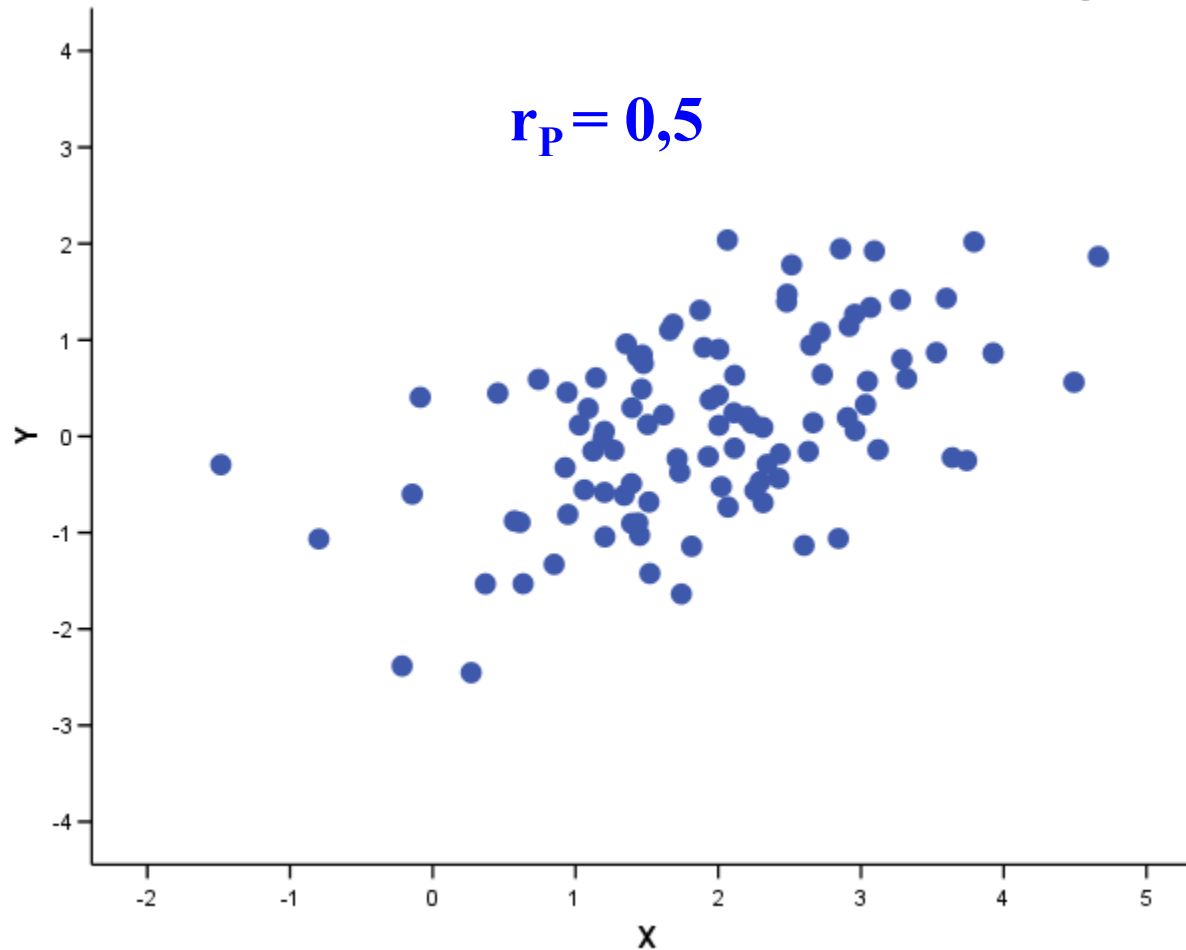
# Korrelationskoeffizient und Streudiagramm



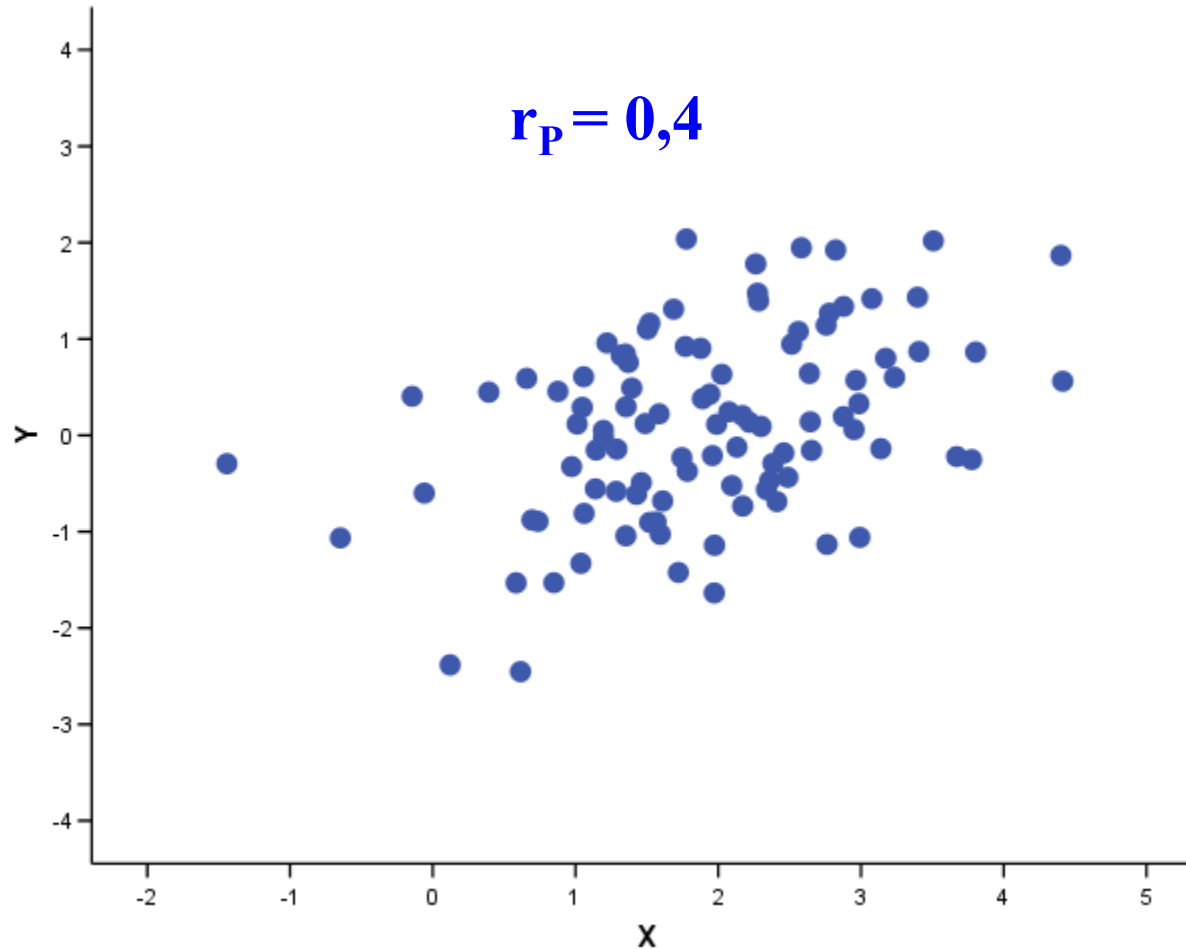
# Korrelationskoeffizient und Streudiagramm



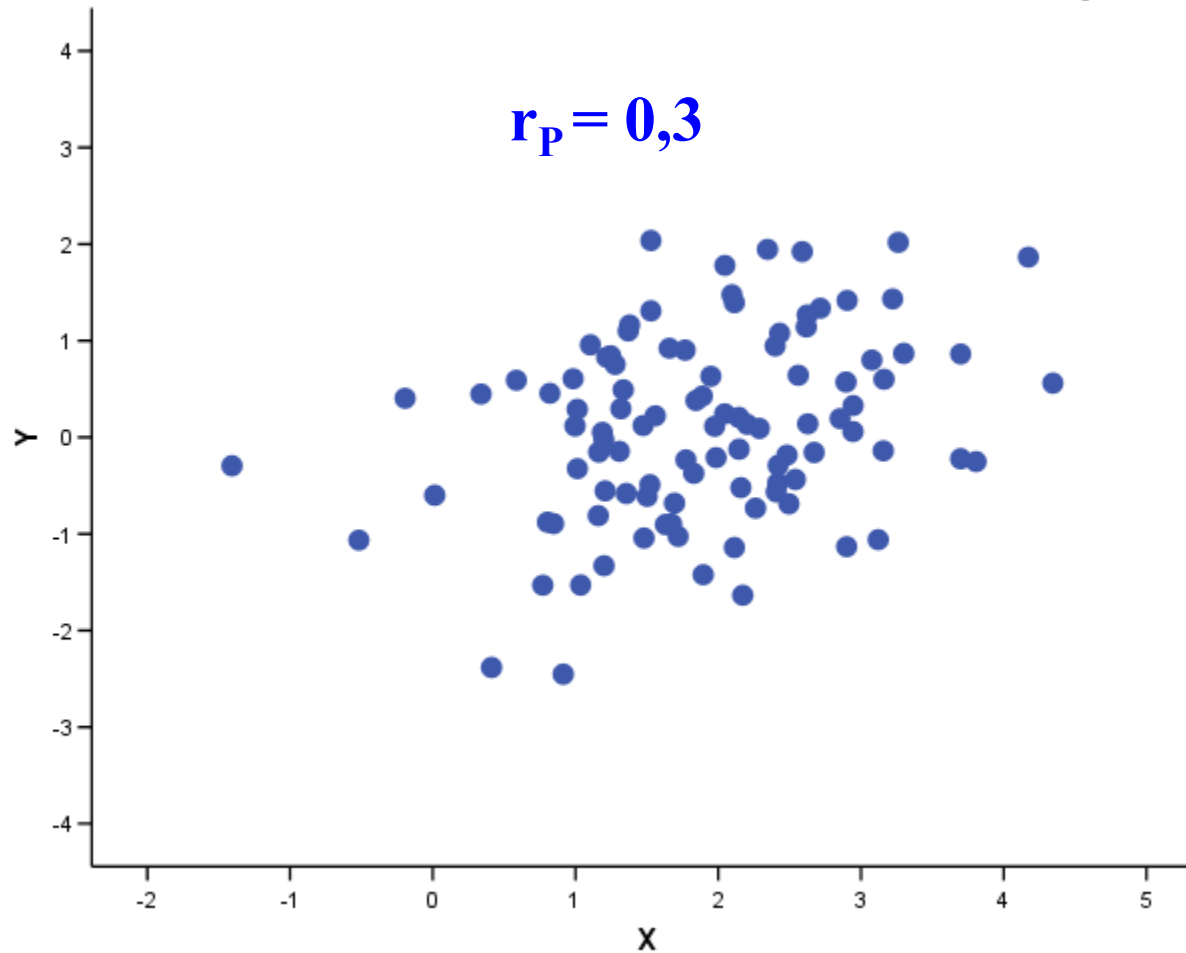
# Korrelationskoeffizient und Streudiagramm



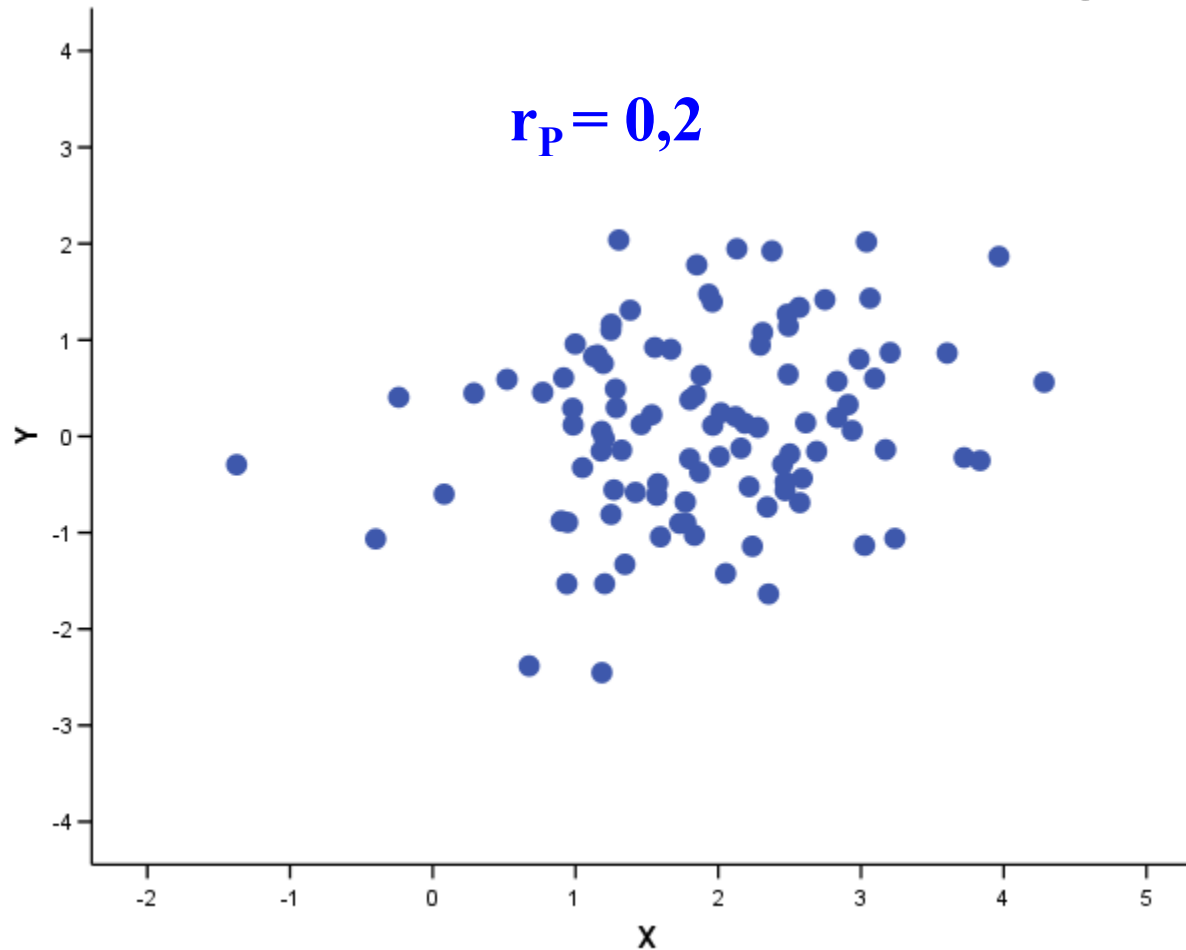
# Korrelationskoeffizient und Streudiagramm



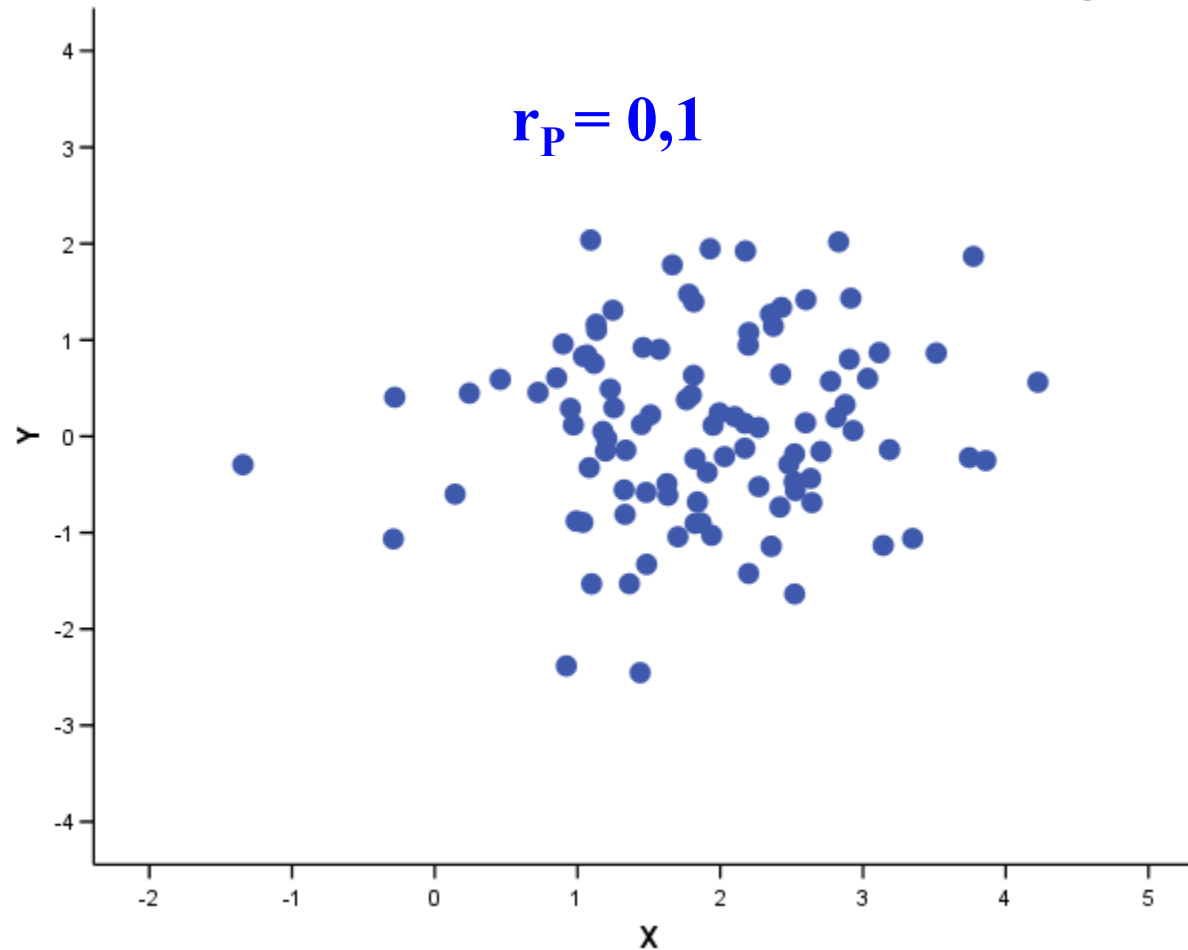
# Korrelationskoeffizient und Streudiagramm



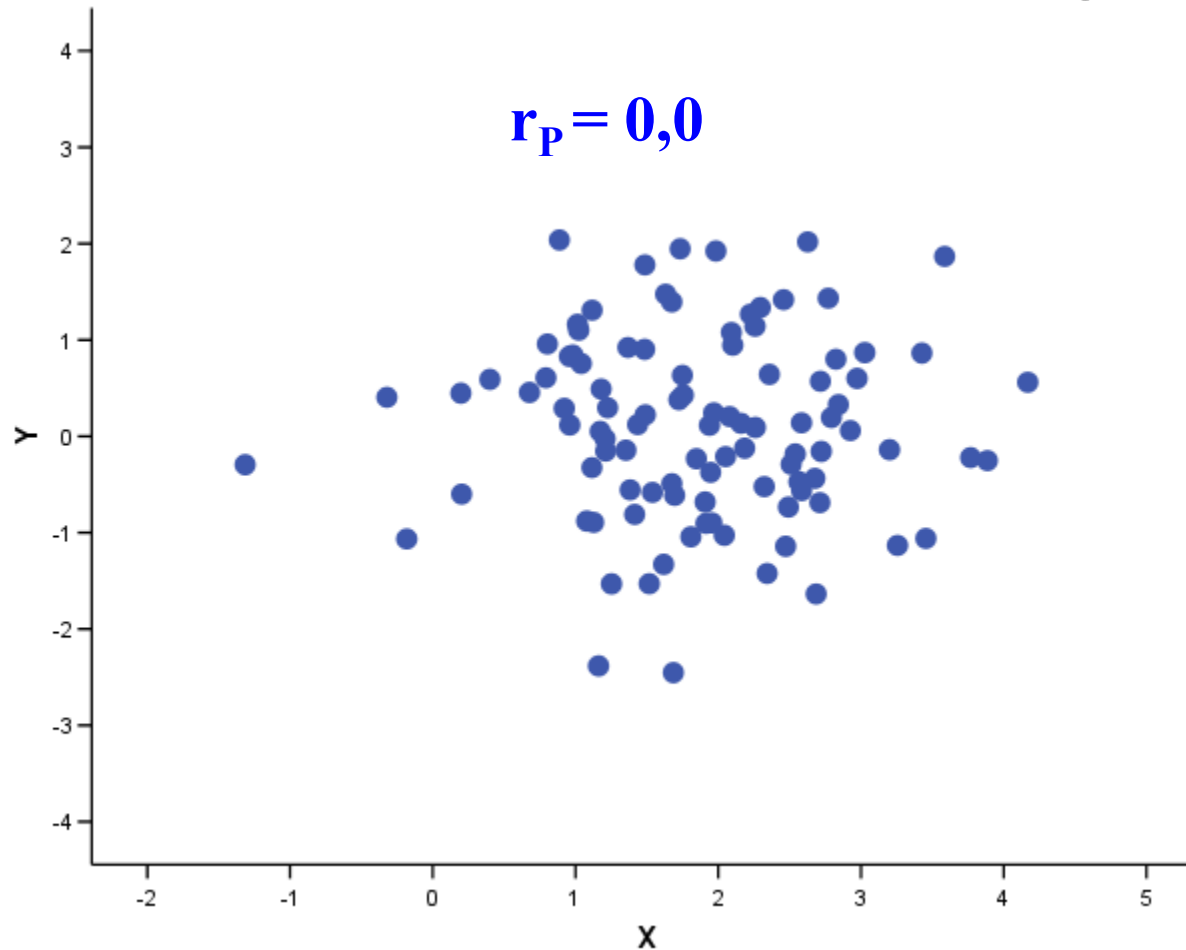
# Korrelationskoeffizient und Streudiagramm



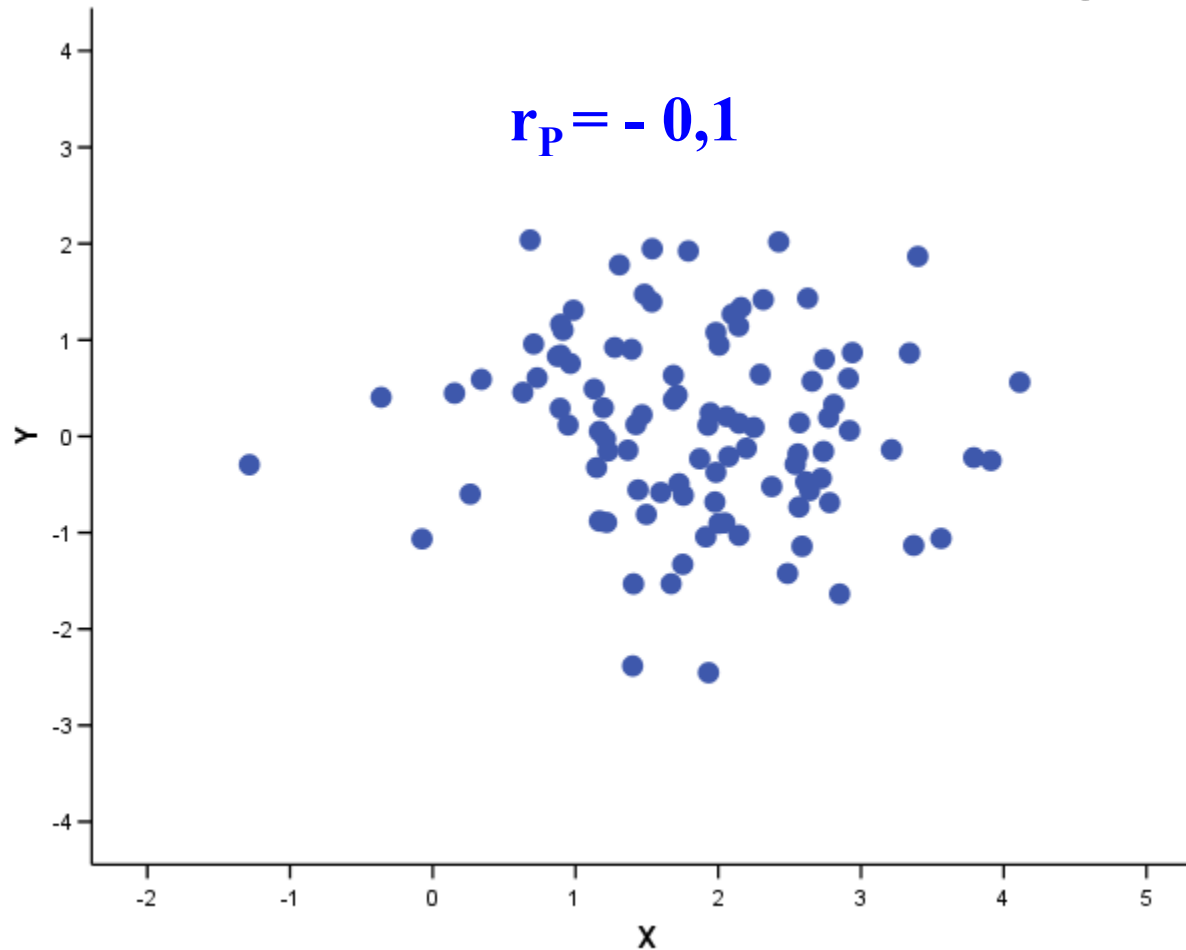
# Korrelationskoeffizient und Streudiagramm



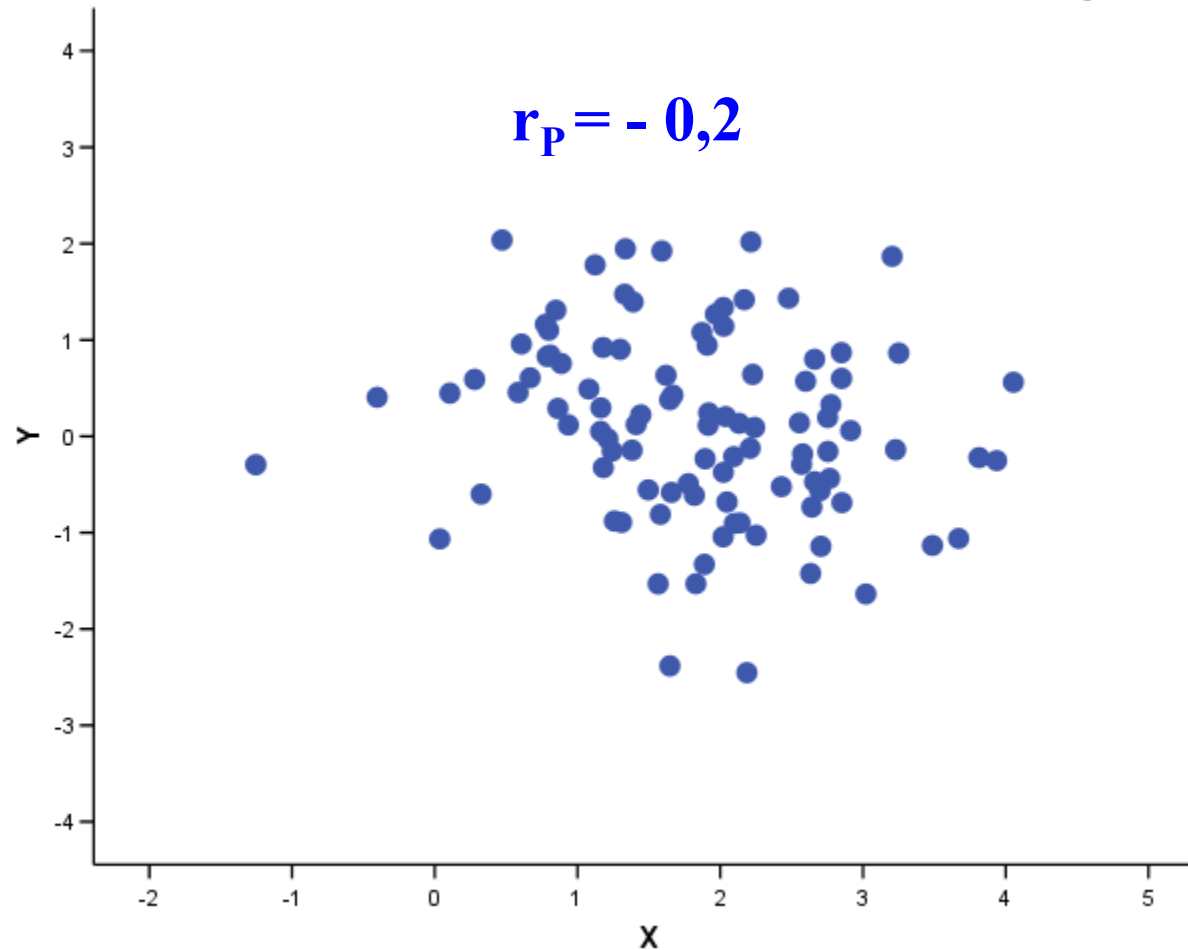
# Korrelationskoeffizient und Streudiagramm



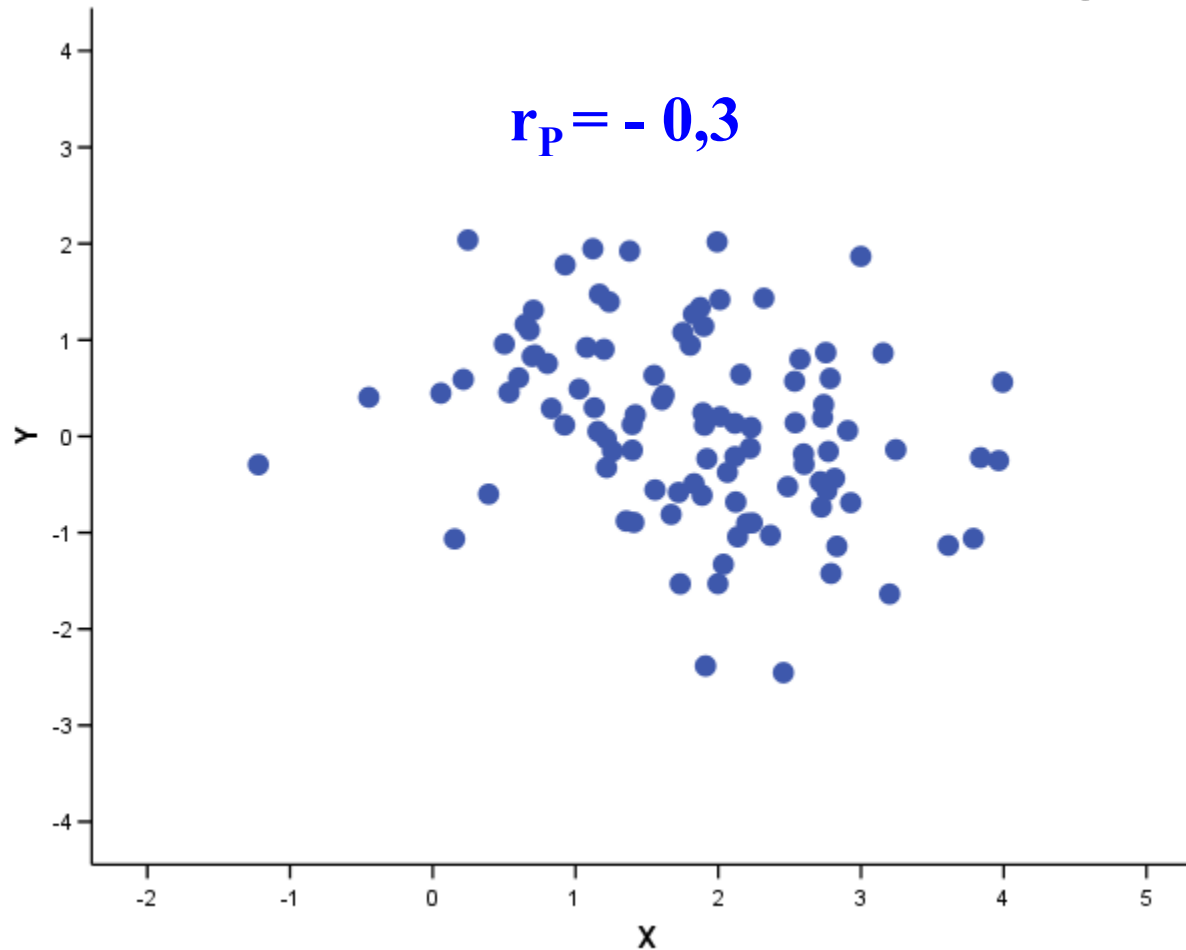
# Korrelationskoeffizient und Streudiagramm



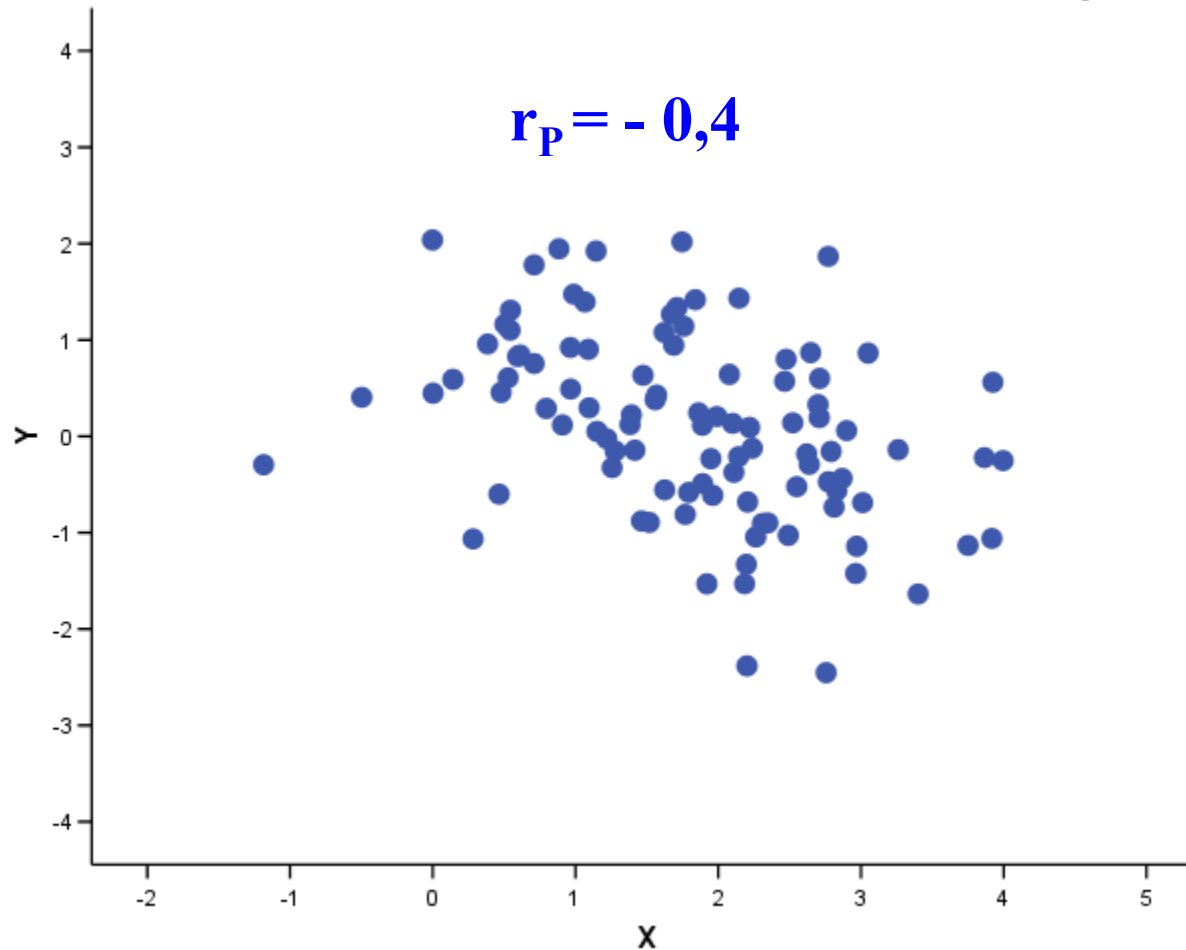
# Korrelationskoeffizient und Streudiagramm



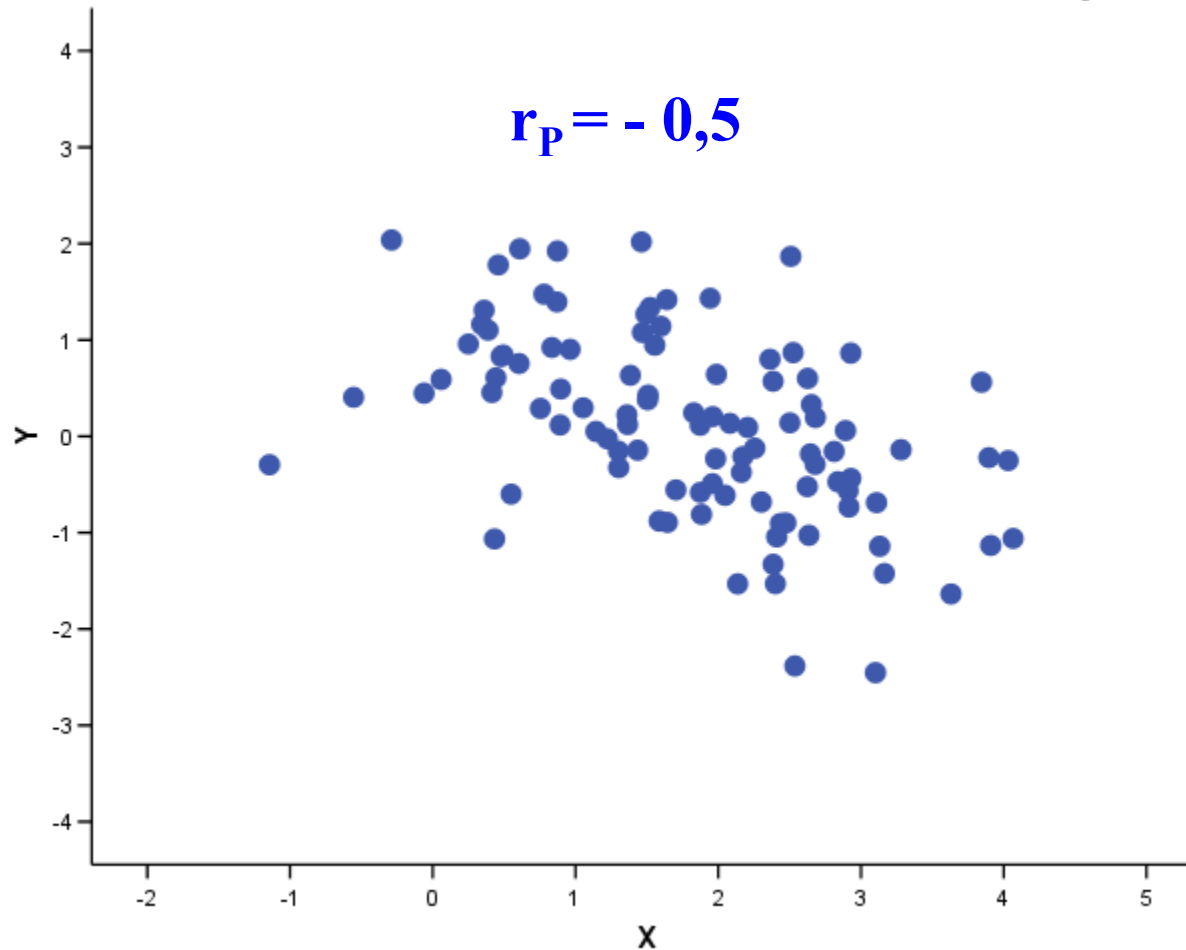
# Korrelationskoeffizient und Streudiagramm



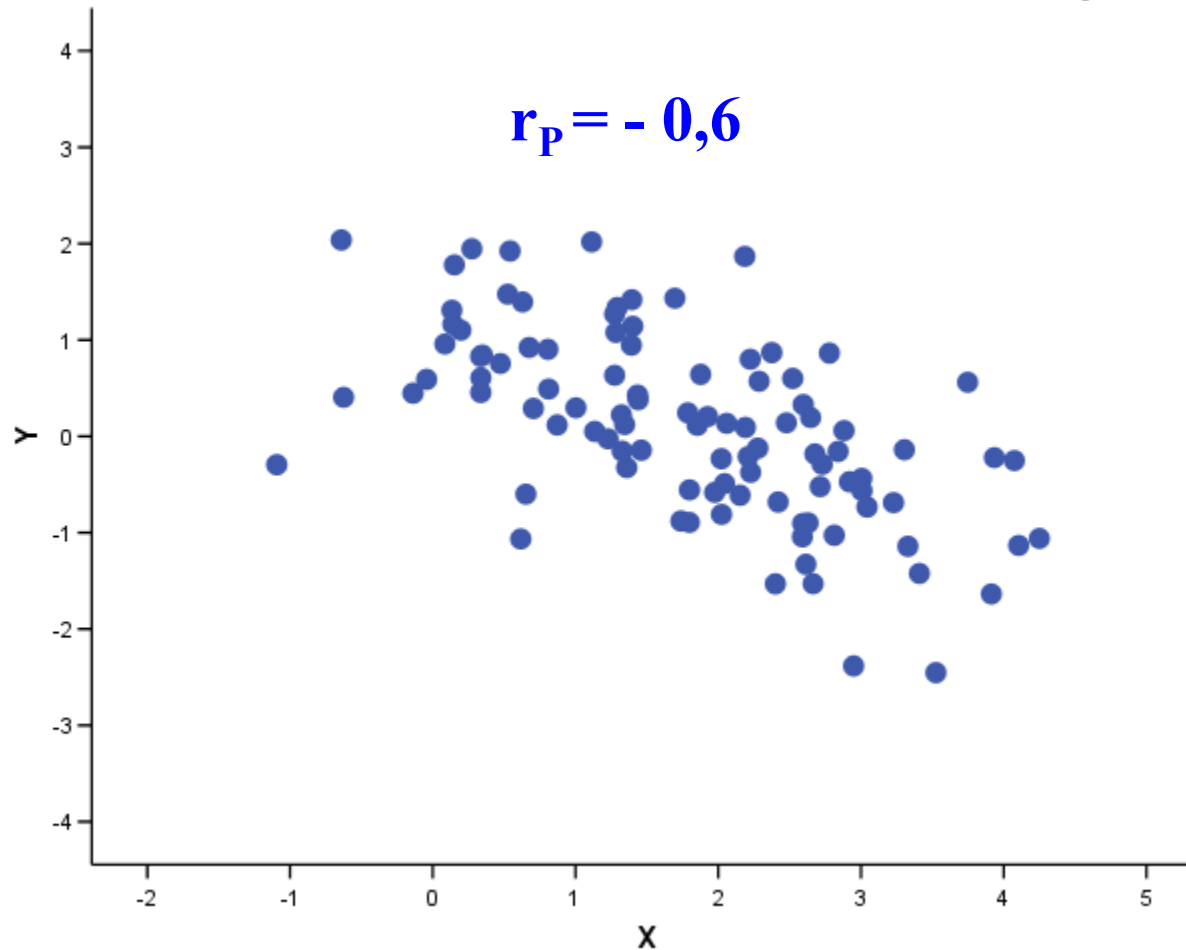
# Korrelationskoeffizient und Streudiagramm



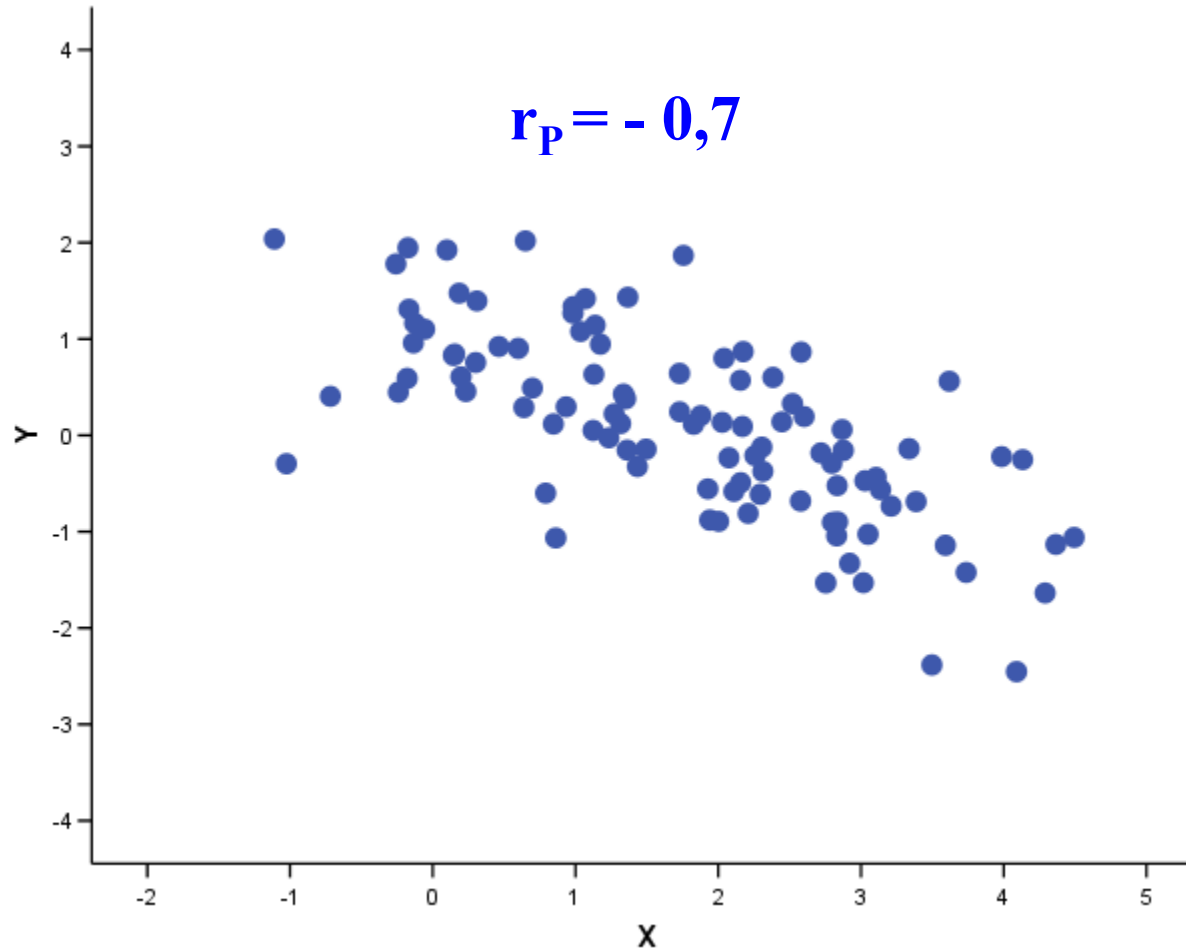
# Korrelationskoeffizient und Streudiagramm



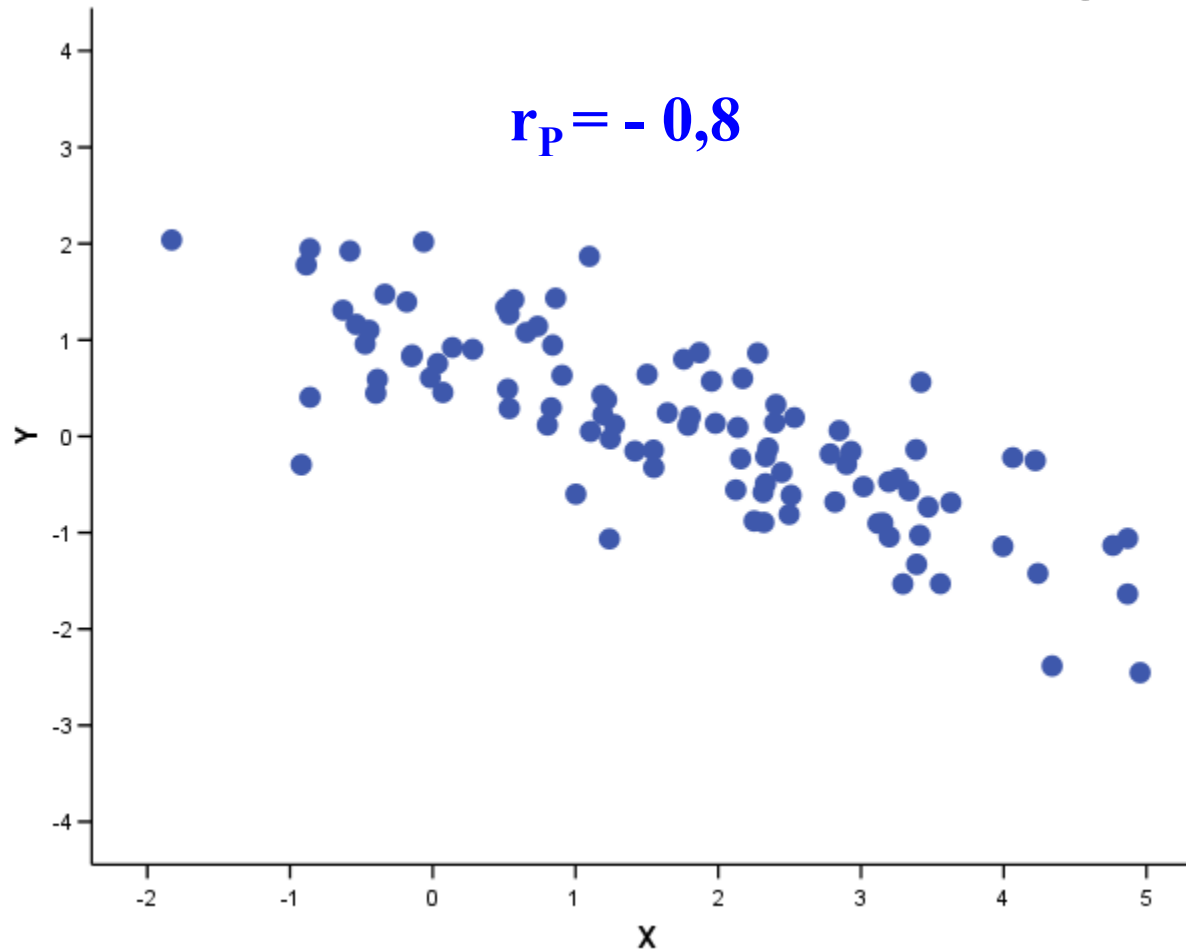
# Korrelationskoeffizient und Streudiagramm



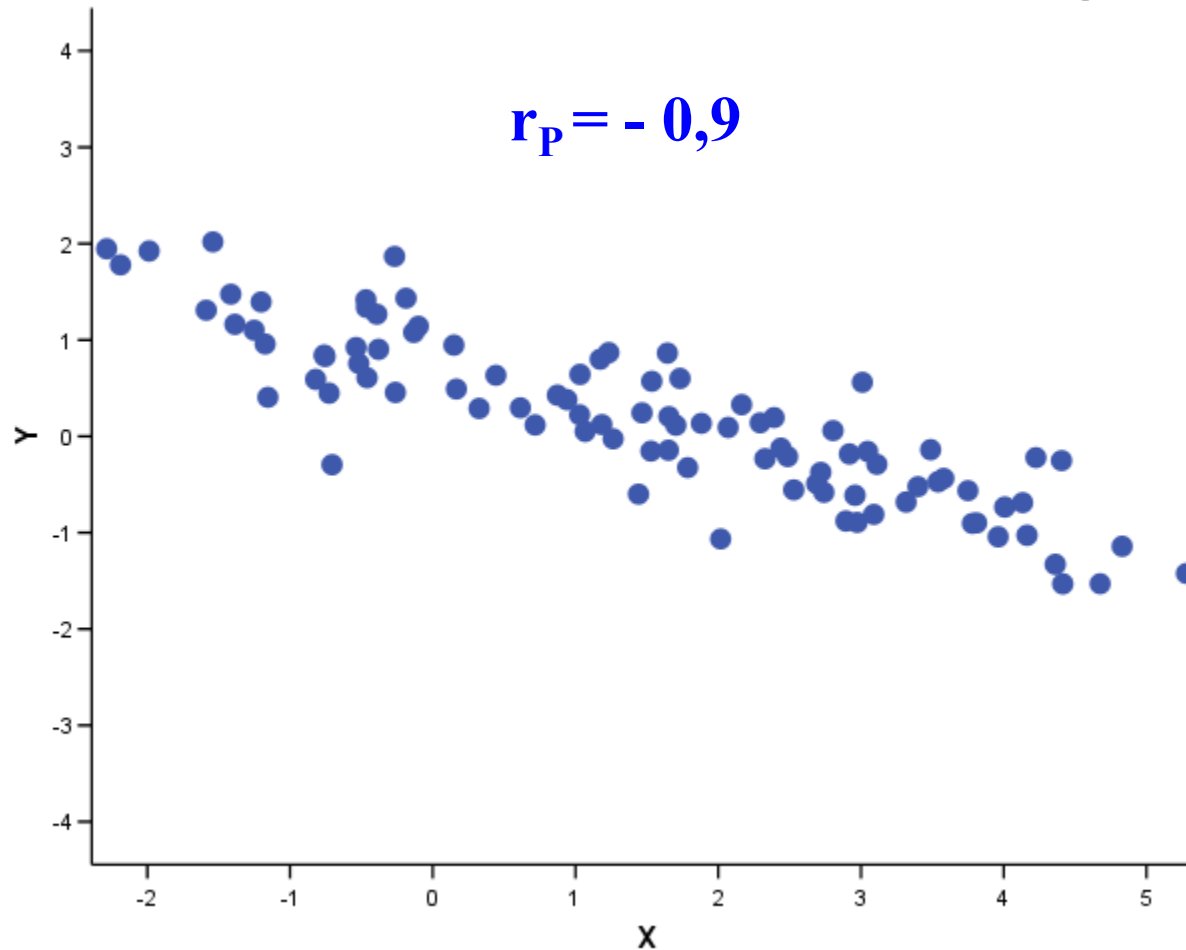
# Korrelationskoeffizient und Streudiagramm



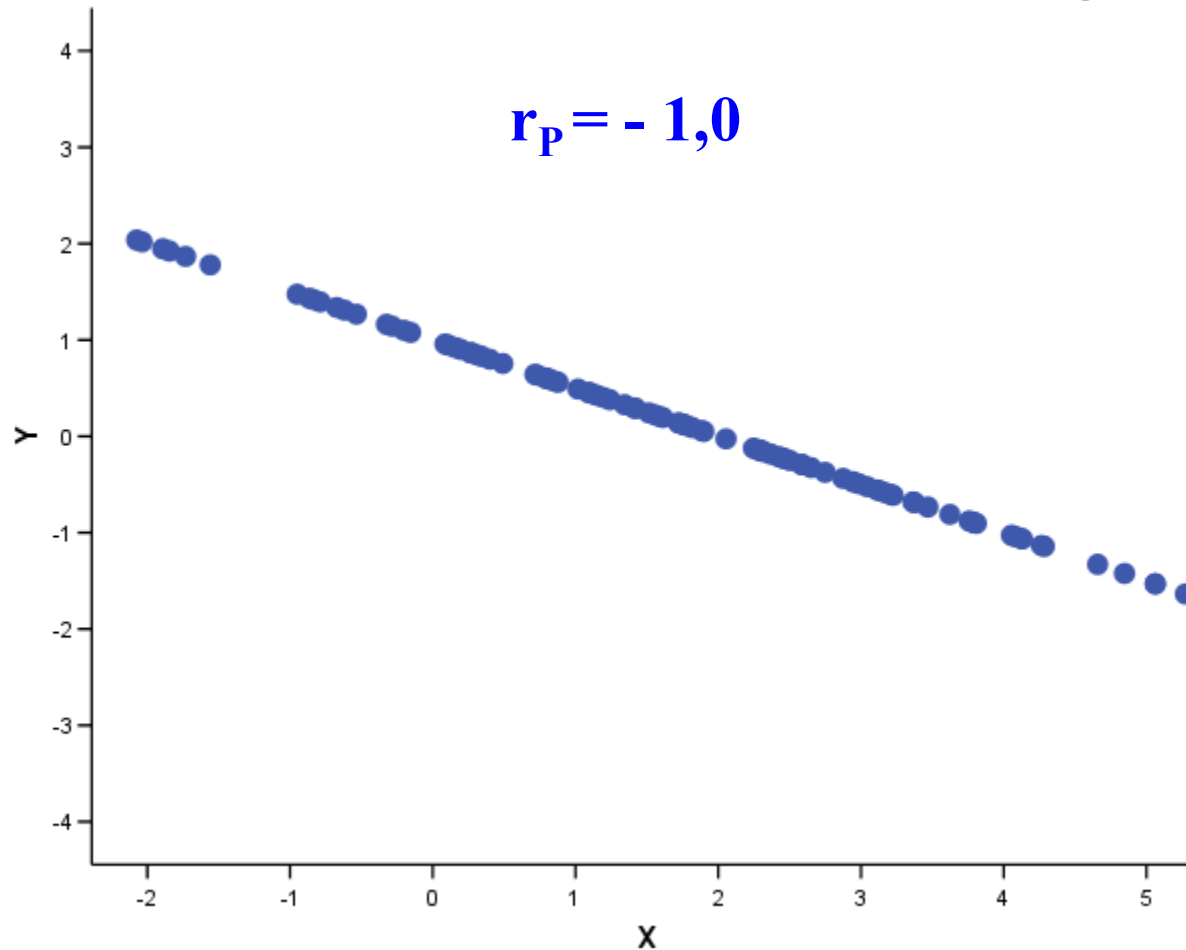
# Korrelationskoeffizient und Streudiagramm



# Korrelationskoeffizient und Streudiagramm



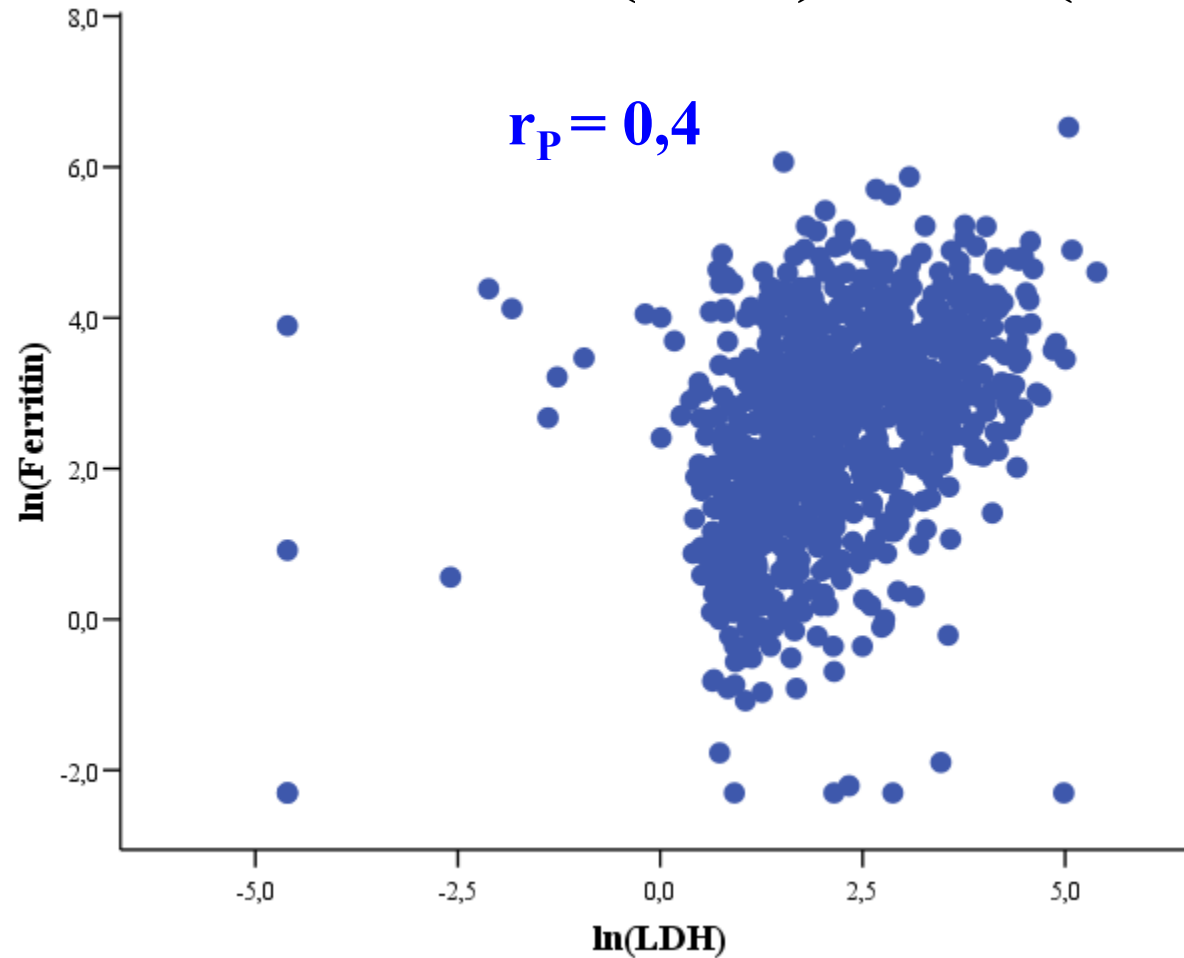
# Korrelationskoeffizient und Streudiagramm



## Korrelationskoeffizient nach Pearson $r_p$

- Vorzeichen von  $r_p$ : + bedeutet einen **positiven** und – bedeutet einen **negativen linearen Zusammenhang**
- $r_p = 1$ : Perfekter **positiver linearer Zusammenhang**, d.h. alle Punkte liegen auf einer **steigenden Geraden**
- $r_p = -1$ : Perfekter **negativer linearer Zusammenhang**, d.h. alle Punkte liegen auf einer **fallenden Geraden**
- $r_p = 0$ : **Kein linearer Zusammenhang**
- Je **höher  $|r_p|$**  ist, desto **deutlicher** ist der **lineare Zusammenhang**
- **Vertauschung von X und Y** ändert  $r_p$  **nicht**
- $r_p$  ist **nur** für zwei **normalverteilte** Merkmale **aussagekräftig**

# Korrelation zwischen $\ln(\text{LDH})$ und $\ln(\text{Ferritin})$

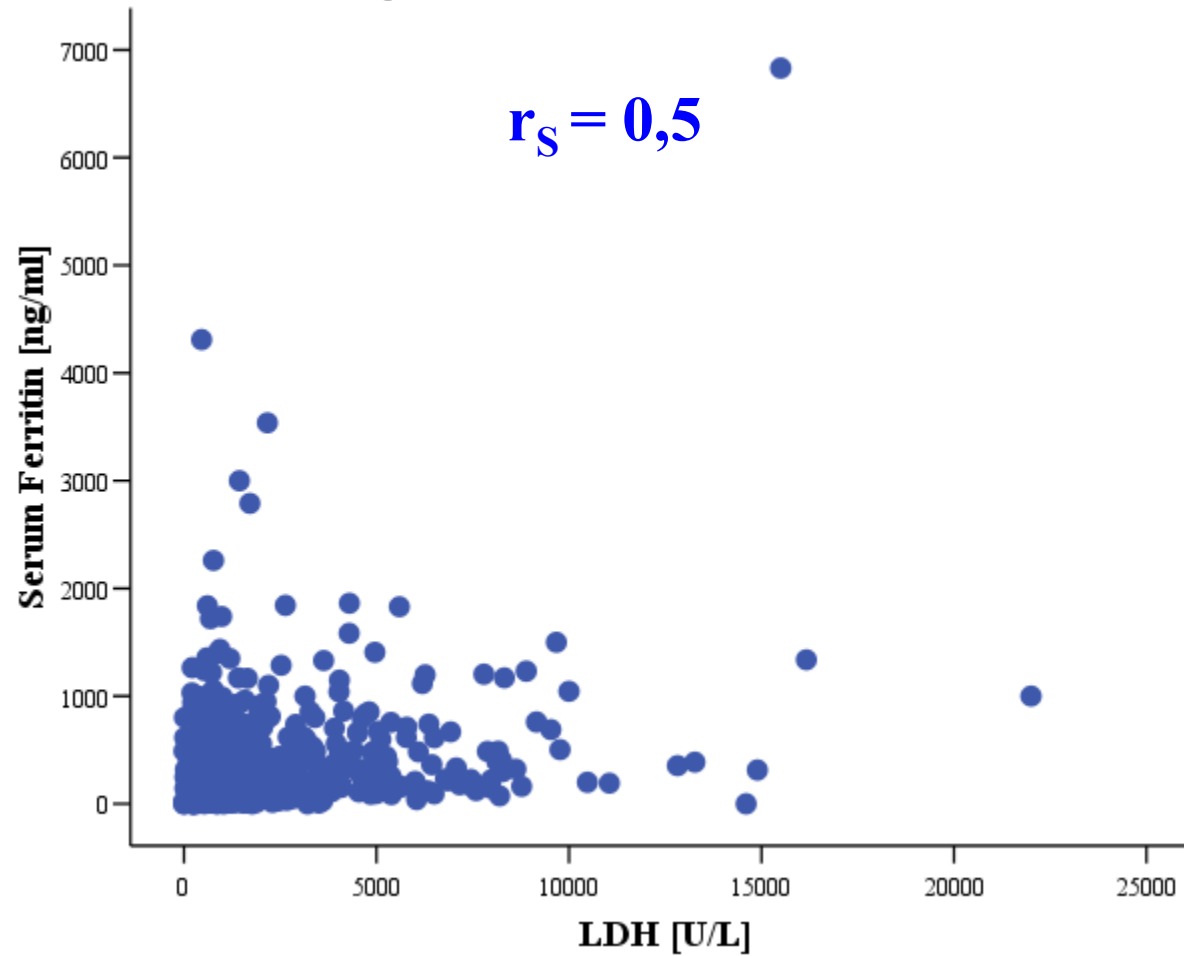


		kategorial		stetig	
		binär	> 2 Kategorien	normalverteilt	nicht normalverteilt
kategorial	binär			2 Boxplots / Histogramme 2*stetige Maßzahlen mit Mittelwert, Std.	2 Boxplots / Histogramme 2*stetige Maßzahlen ohne Mittelwert, Std.
	Kategorien > 2				
stetig	normal- verteilt			Streudiagramm Linearer Zshg.: $r_p$	?
	nicht norm.				

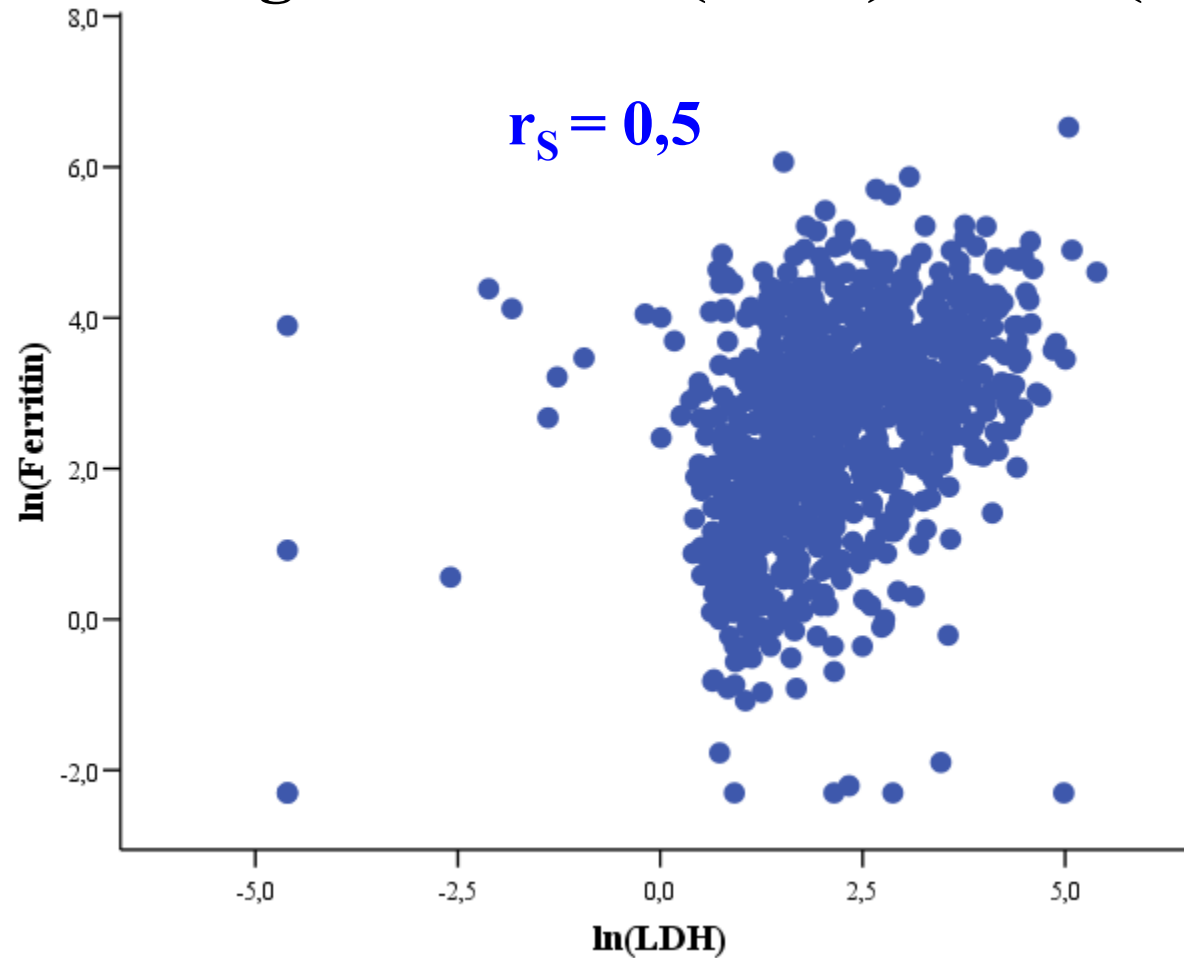
# Zusammenhang nicht normalverteilter stetiger Größen

- **Korrelationskoeffizient** nach Spearman  $r_s$
- **Originalwerte** werden **durch** ihre **Ränge** ersetzt:  
aus 23, 100, 2004, ... wird 1, 2, 3, ...
- Berechnung nach der **Formel** für den Korrelationskoeffizienten nach **Pearson** mit **Rängen** statt **Originalwerten**
- Insbesondere:  $r_s$  liegt **zwischen** -1 und 1
- $r_s = 1$ : Perfekter **positiver monotoner Zusammenhang** zwischen X und Y, d.h. **X wächst** genau dann, wenn **Y wächst**
- $r_s = -1$ : Perfekter **negativer monotoner Zusammenhang** zwischen X und Y, d.h. **X wächst** genau dann, wenn **Y fällt**
- $r_s = 0$ : **Kein monotoner Zusammenhang**

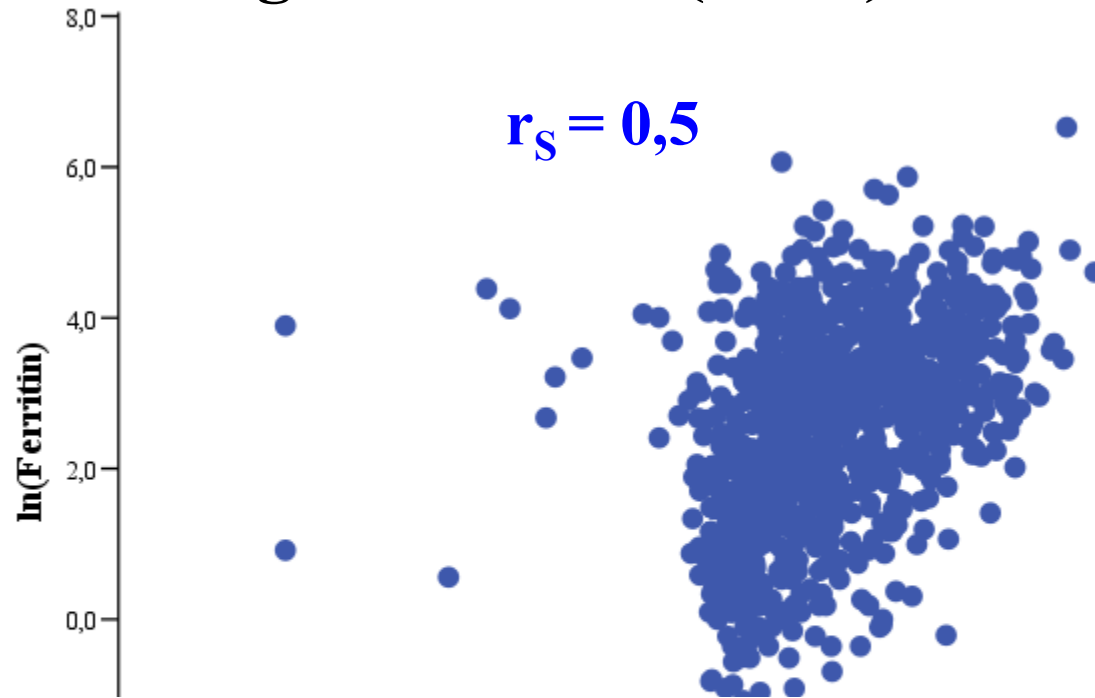
# Zusammenhang zwischen LDH und Ferritin



# Zusammenhang zwischen $\ln(\text{LDH})$ und $\ln(\text{Ferritin})$



## Zusammenhang zwischen $\ln(\text{LDH})$ und $\ln(\text{Ferritin})$



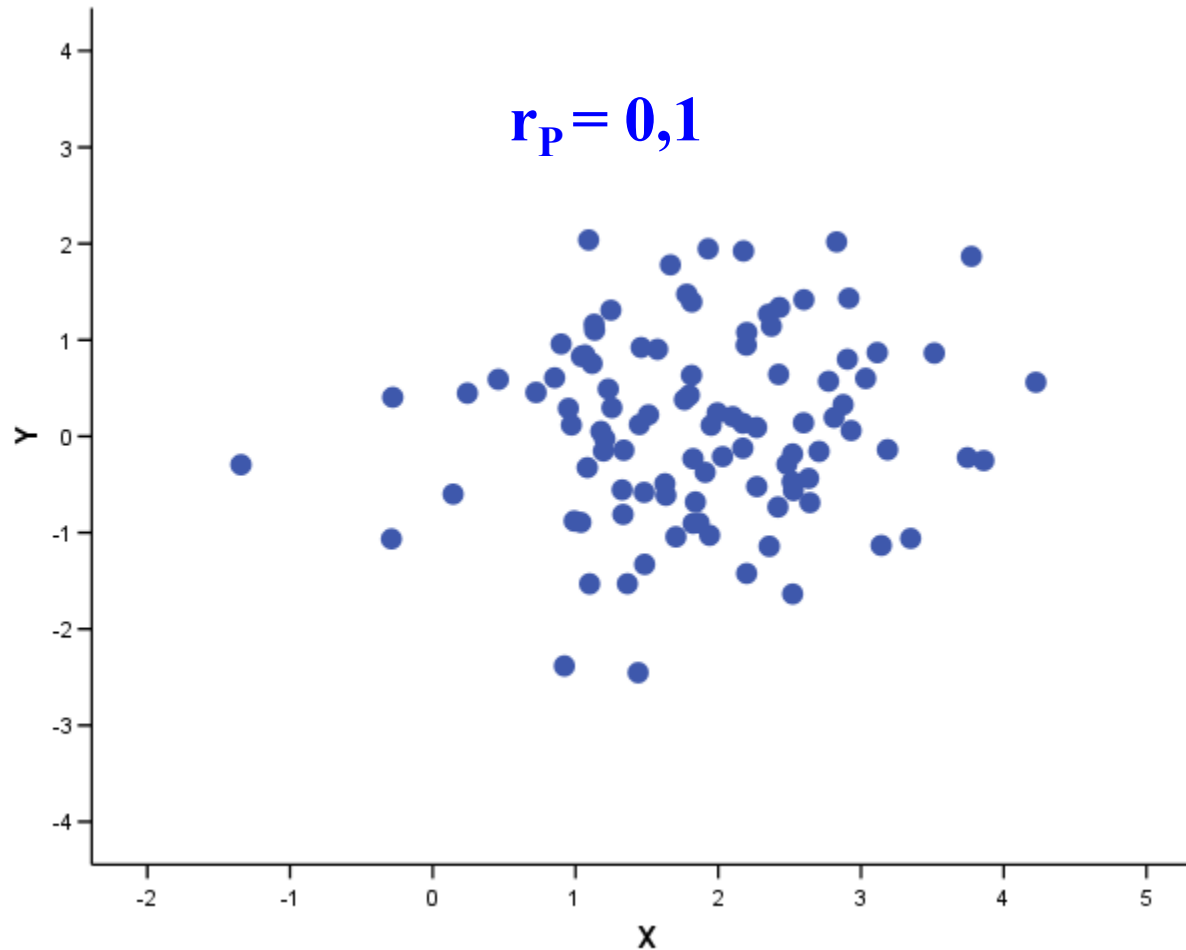
Logarithmieren ist eine **monotone** Transformation:

$$a < b \Leftrightarrow \ln(a) < \ln(b)$$

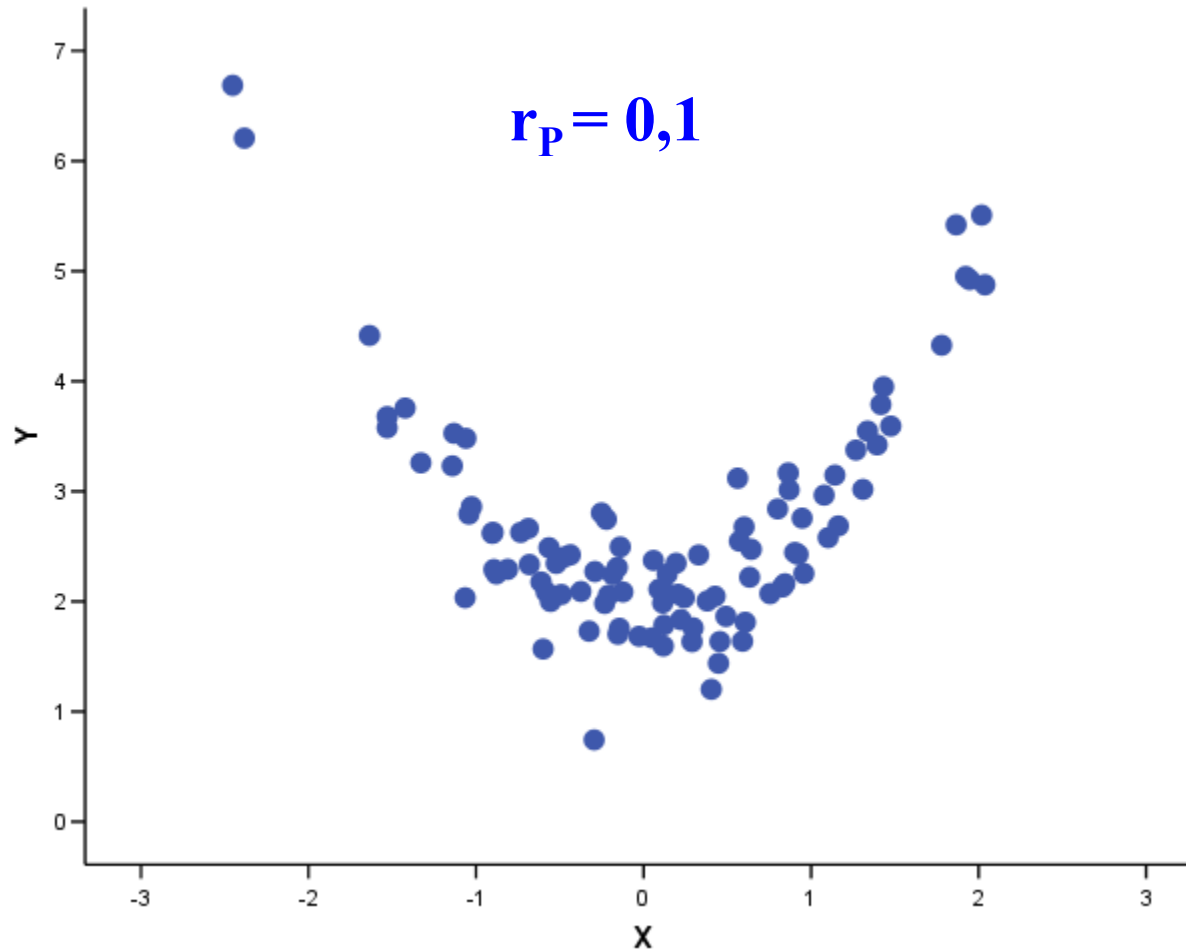
$\Rightarrow$  **Ränge** von  $X$  und  $\ln(X)$  bzw.  $Y$  und  $\ln(Y)$  **sind gleich!**

		kategorial		stetig	
		binär	> 2 Kategorien	normalverteilt	nicht normalverteilt
kategorial	binär			2 Boxplots / Histogramme 2*stetige Maßzahlen mit Mittelwert, Std.	2 Boxplots / Histogramme 2*stetige Maßzahlen ohne Mittelwert, Std.
	> 2 Kategorien				
stetig	normal-verteilt			Streudiagramm Linearer Zshg.: $r_p$ Monotoner Zshg.: $r_s$	Streudiagramm Monotoner Zusammenhang: Korrelationskoeffizient nach Spearman $r_s$
	nicht norm.				

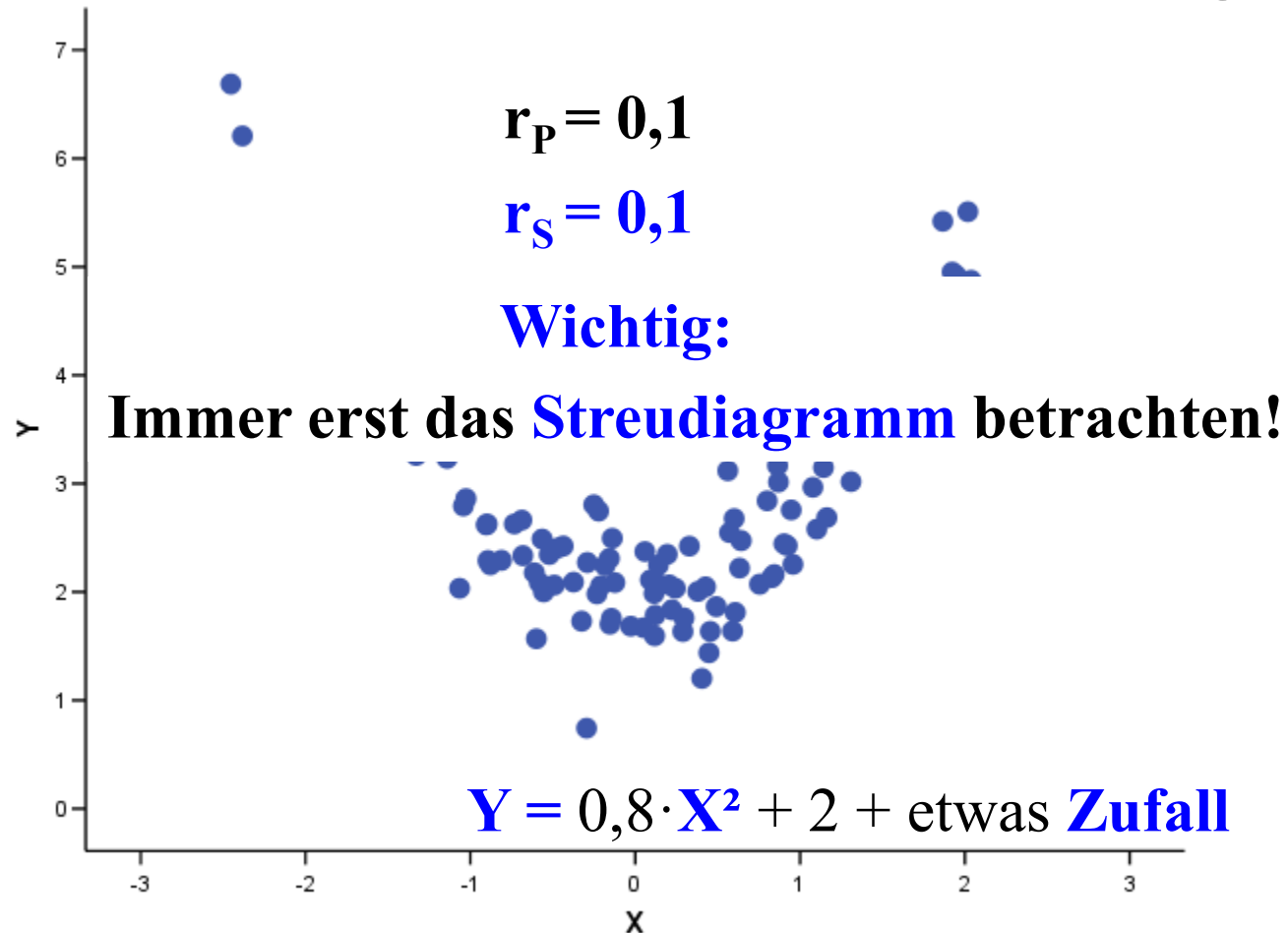
# Vorsicht: Korrelationskoeffizient und Streudiagramm



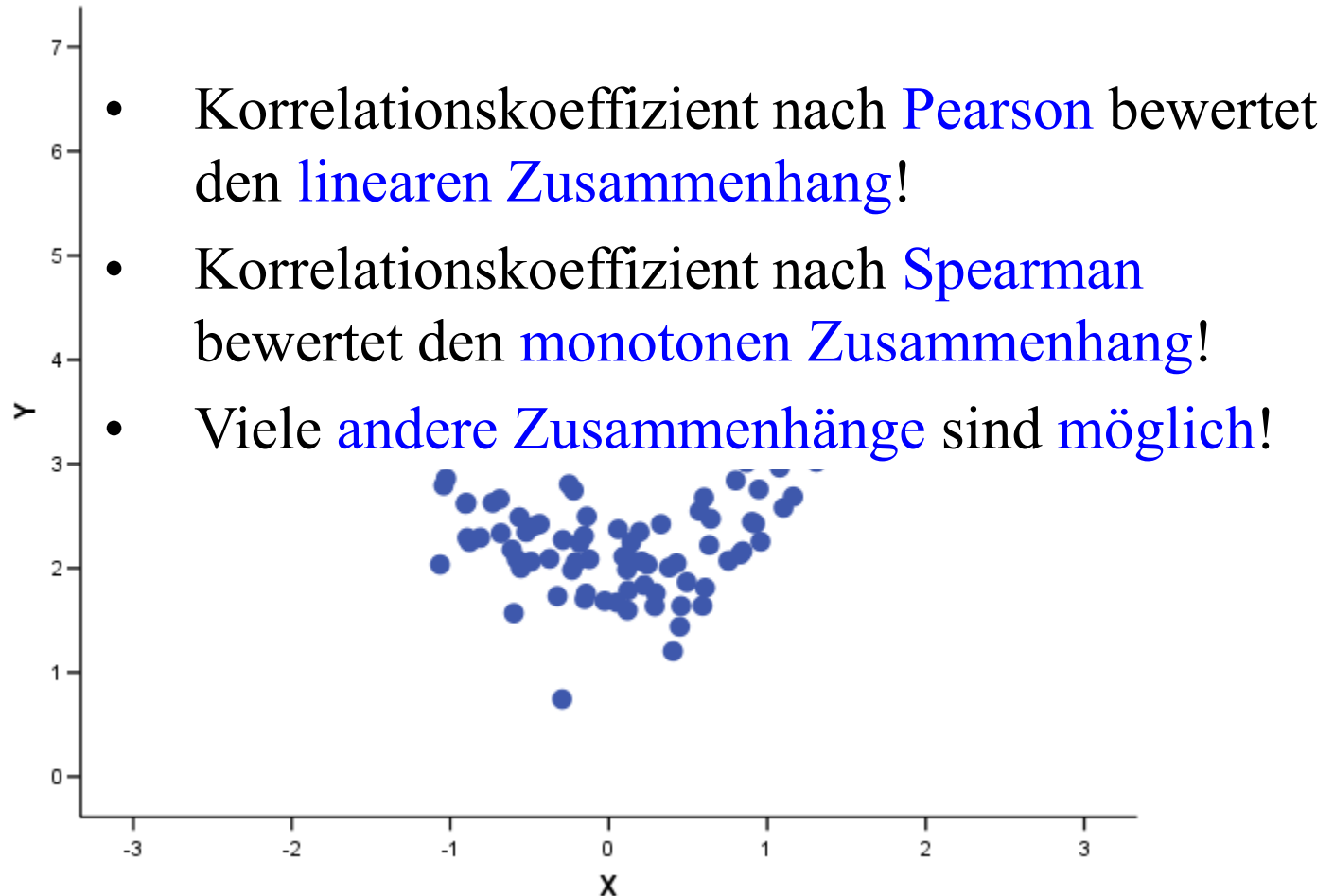
# Vorsicht: Korrelationskoeffizient und Streudiagramm



# Vorsicht: Korrelationskoeffizient und Streudiagramm



# Vorsicht: Korrelationskoeffizient und Streudiagramm



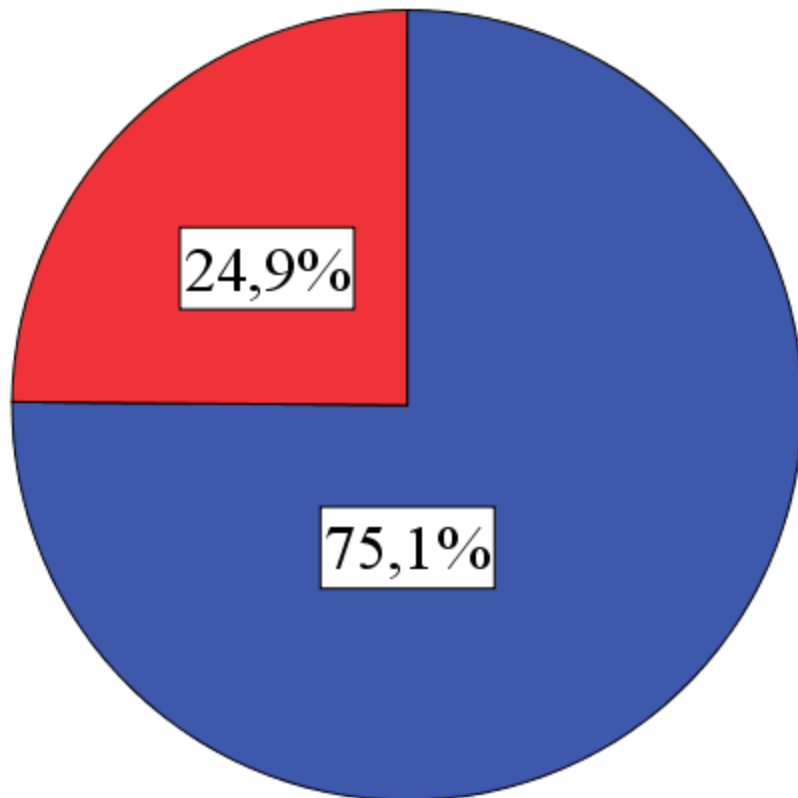
		kategorial		stetig	
		binär	> 2 Kategorien	normalverteilt	nicht normalverteilt
kategorial	binär	?		2 Boxplots / Histogramme 2*stetige Maßzahlen mit Mittelwert, Std.	2 Boxplots / Histogramme 2*stetige Maßzahlen ohne Mittelwert, Std.
	Kategorien > 2				
stetig	normal-verteilt			Streudiagramm Linearer Zshg.: $r_p$ Monotoner Zshg.: $r_s$	Streudiagramm Monotoner Zusammenhang: Korrelationskoeffizient nach Spearman $r_s$
	nicht norm.				

## Vergleich der Risikofaktoren

Folgende Fragen sollen geklärt werden:

1. Gibt es einen Zusammenhang zwischen LDH und Ferritin?
2. Hängen MYCN-Amplifikation und 1p-Anomalie zusammen?
3. Kommt die MYCN-Amplifikation in einigen INSS-Stadien häufiger vor?
4. Unterscheidet sich die Ferritin-Konzentration in den verschiedenen INSS-Stadien?

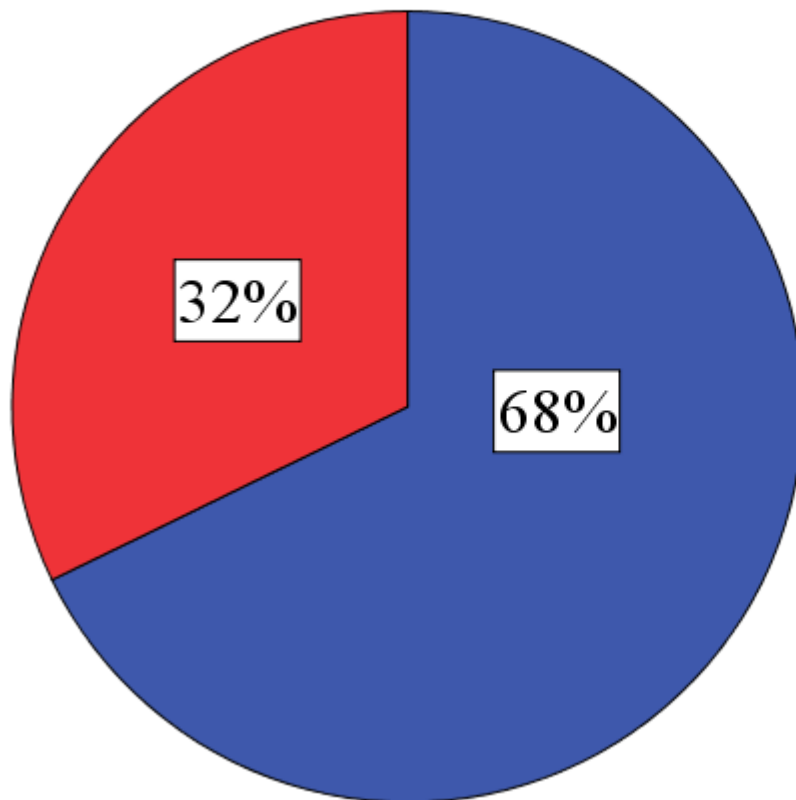
# MYCN-Amplifikation



■ nein  
■ ja

	Häufigke	Prozent	Gültige Prozente
Gültig nein	1538	46,0	75,1
ja	509	15,2	24,9
Gesam	2047	61,2	100,0
Fehlend System	1298	38,8	
Gesam t	3345	100,0	

# 1p-Anomalie



■ nein  
■ ja

	Häufigke	Prozent	Gültige Prozente
Gültig nein	141	4	68
ja	67	2	32
Gesam	208	6	100
Fehlend System	3137	94	
Gesam t	3345	100	

# Zusammenhang zwischen MYCN und 1p-Anomalie

MYCN-Amplifikation \* 1p-Anomalie Kreuztabelle

			1p-Anomalie		Gesamt
			nein	ja	
MYCN-Amplifikation	nein	Anzahl	114	28	142
	ja	Anzahl	5	32	37
Gesamt		Anzahl	119	60	179

# Zusammenhang zwischen MYCN und 1p-Anomalie

MYCN-Amplifikation \* 1p-Anomalie Kreuztabelle

			1p-Anomalie		Gesamt
			nein	ja	
MYCN-Amplifikation	nein	Anzahl	114	28	142
		% von MYCN-Amplifikation	80%	20%	100%
	ja	Anzahl	5	32	37
		% von MYCN-Amplifikation	14%	86%	100%
Gesamt		Anzahl	119	60	179
		% von MYCN-Amplifikation	66%	34%	100%

Zeilenprozent

# Zusammenhang zwischen MYCN und 1p-Anomalie

MYCN-Amplifikation \* 1p-Anomalie Kreuztabelle

			1p-Anomalie		Gesamt
			nein	ja	
MYCN-Amplifikation	nein	Anzahl	114	28	142
		% von MYCN-Amplifikation	80%	20%	100%
	ja	Anzahl	5	32	37
		% von MYCN-Amplifikation	14%	86%	100%
Gesamt		Anzahl	119	60	179
		% von MYCN-Amplifikation	66%	34%	100%

Zeilenprozent

# Zusammenhang zwischen MYCN und 1p-Anomalie

MYCN-Amplifikation \* 1p-Anomalie Kreuztabelle

			1p-Anomalie		Gesamt
			nein	ja	
MYCN-Amplifikation	nein	Anzahl	114	28	142
		% von MYCN-Amplifikation	80%	20%	100%
	ja	Anzahl	5	32	37
		% von MYCN-Amplifikation	14%	86%	100%
Gesamt		Anzahl	119	60	179
		% von MYCN-Amplifikation	66%	34%	100%

Zeilenprozent

# Zusammenhang zwischen MYCN und 1p-Anomalie

MYCN-Amplifikation \* 1p-Anomalie Kreuztabelle

			1p-Anomalie		Gesamt
			nein	ja	
MYCN-Amplifikation	nein	Anzahl	114	28	142
		% von MYCN-Amplifikation	80%	20%	100%
	ja	Anzahl	5	32	37
		% von MYCN-Amplifikation	14%	86%	100%
Gesamt		Anzahl	119	60	179
		% von MYCN-Amplifikation	66%	34%	100%

Zeilenprozent

# Zusammenhang zwischen MYCN und 1p-Anomalie

MYCN-Amplifikation \* 1p-Anomalie Kreuztabelle

			1p-Anomalie		
			nein	ja	Gesamt
MYCN-Amplifikation	nein	Anzahl	114	28	142
		% von 1p-Anomalie	96%	47%	79%
	ja	Anzahl	5	32	37
		% von 1p-Anomalie	4%	53%	21%
Gesamt		Anzahl	119	60	179
		% von 1p-Anomalie	100%	100%	100%

Spaltenprozent

# Zusammenhang zwischen MYCN und 1p-Anomalie

MYCN-Amplifikation \* 1p-Anomalie Kreuztabelle

			1p-Anomalie		Gesamt
			nein	ja	
MYCN-Amplifikation	nein	Anzahl	114	28	142
		% von 1p-Anomalie	96%	47%	79%
	ja	Anzahl	5	32	37
		% von 1p-Anomalie	4%	53%	21%
Gesamt		Anzahl	119	60	179
		% von 1p-Anomalie	100%	100%	100%

Spaltenprozentage

# Zusammenhang zwischen MYCN und 1p-Anomalie

MYCN-Amplifikation \* 1p-Anomalie Kreuztabelle

			1p-Anomalie		Gesamt
			nein	ja	
MYCN-Amplifikation	nein	Anzahl	114	28	142
		% von 1p-Anomalie	96%	47%	79%
	ja	Anzahl	5	32	37
		% von 1p-Anomalie	4%	53%	21%
Gesamt		Anzahl	119	60	179
		% von 1p-Anomalie	100%	100%	100%

Spaltenprozentage

# Zusammenhang zwischen MYCN und 1p-Anomalie

MYCN-Amplifikation \* 1p-Anomalie Kreuztabelle

			1p-Anomalie		Gesamt
			nein	ja	
MYCN-Amplifikation	nein	Anzahl	114	28	142
		% von MYCN-Amplifikation	80%	20%	100%
		% von 1p-Anomalie	96%	47%	79%
	ja	Anzahl	5	32	37
		% von MYCN-Amplifikation	14%	86%	100%
		% von 1p-Anomalie	4%	53%	21%
Gesamt	Anzahl		119	60	179
	% von MYCN-Amplifikation		66%	34%	100%
	% von 1p-Anomalie		100%	100%	100%

Kreuztabelle = Kontingenztafel

## Regeln für Kreuztabellen

- Einflussgröße = unabhängiges Merkmal: Zeile
- Zielgröße = abhängiges Merkmal: Spalte
- Kohortenstudien:  
Bei Beginn der Studie Auswahl der Kohorten nach der Einflussgröße  $\Rightarrow$  Zeilenprozent
- Fall-Kontroll-Studien:  
Bei Beginn der Studie Auswahl von Fällen und Kontrollen nach der Zielgröße  $\Rightarrow$  Spaltenprozent
- In unserem Beispiel: Keine natürliche Reihenfolge vorhanden  $\Rightarrow$  Angabe von Zeilen- und Spaltenprozenten sinnvoll

## Risikomaße

- **Risiko: relative Häufigkeit** oder Wahrscheinlichkeit, dass ein **Ereignis** auftritt (Nebenwirkung, Heilung, ...)
- **Risikodifferenz:** Differenz der Risiken in 2 Gruppen
- **Relatives Risiko (RR):** Quotient der Risiken zwischen 2 Gruppen
- **Odds = Chance:**  
Quotient aus **Risiko** für ein **Ereignis** und Risiko für **kein Ereignis**  
**Wahrscheinlichkeit** für eine 6 beim Würfeln =  $1/6$   
**Chance** auf eine 6 beim Würfeln =  $1/6 : 5/6 = 1 : 5$
- **Odds Ratio = Chancenverhältnis (OR):**  
Quotient der Odds zwischen 2 Gruppen

## Risikomaße

- **Risiko: relative Häufigkeit** oder Wahrscheinlichkeit, dass ein **Ereignis** auftritt (Nebenwirkung, Heilung, ...)
- **Risiko einer 1p-Anomalie**
  - ohne MYCN-Amplifikation:  $20\% = 0,20$
  - mit MYCN-Amplifikation:  $86\% = 0,86$
- **Risikodifferenz einer 1p-Anomalie zwischen PatientInnen mit und ohne MYCN-Amplifikation:  $0,86 - 0,20 = 0,66$**

MYCN-Amplifikation \* 1p-Anomalie Kreuztabelle

% innerhalb von MYCN-Amplifikation

		1p-Anomalie		Gesamt
		nein	ja	
MYCN-Amplifikation	nein	80%	20%	100%
	ja	14%	86%	100%
Gesamt		66%	34%	100%

MYCN-Amplifikation \* 1p-Anomalie Kreuztabelle

% innerhalb von MYCN-Amplifikation

		1p-Anomalie		Gesamt
		nein	ja	
MYCN-Amplifikation	nein	80%	20%	100%
	ja	14%	86%	100%
Gesamt		66%	34%	100%

- **Relatives Risiko:** Quotient der Risiken zwischen 2 Gruppen
- **Relatives Risiko einer 1p-Anomalie**  
von PatientInnen mit MYCN-Amplifikation im Vergleich zu PatientInnen ohne MYCN-Amplifikation:  $0,86 / 0,20 = 4,3$
- Sprechweisen: Das Risiko einer 1p-Anomalie ist
  - um Faktor 4,3 höher,
  - um  $(4,3 - 1) \cdot 100\% = 330\%$  erhöht,
 wenn MYCN amplifiziert ist (vs. ohne MYCN-Amplifikation).

MYCN-Amplifikation \* 1p-Anomalie Kreuztabelle

% innerhalb von MYCN-Amplifikation

		1p-Anomalie		Gesamt
		nein	ja	
MYCN-Amplifikation	nein	80%	20%	100%
	ja	14%	86%	100%
Gesamt		66%	34%	100%

- Relatives Risiko: Quotient der Risiken zwischen 2 Gruppen
- **Relatives Risiko** einer 1p-Anomalie von PatientInnen **ohne MYCN-Amplifikation** im Vergleich zu PatientInnen **mit MYCN-Amplifikation**:  $0,20 / 0,86 = 0,23$
- Sprechweisen: Das **Risiko** einer **1p-Anomalie** ist
  - um **Faktor 0,23 niedriger**,
  - um  $(1 - 0,23) \cdot 100\% = 77\%$  **gesenkt**,
 wenn MYCN **nicht amplifiziert** ist (vs. MYCN-Amplifikation).

MYCN-Amplifikation \* 1p-Anomalie Kreuztabelle

% innerhalb von MYCN-Amplifikation

		1p-Anomalie		Gesamt
		nein	ja	
MYCN-Amplifikation	nein	80%	20%	100%
	ja	14%	86%	100%
Gesamt		66%	34%	100%

- Odds = Chance:  
Quotient aus Risiko für ein Ereignis und Risiko für kein Ereignis
- Chance einer 1p-Anomalie:
  - ohne MYCN-Amplifikation:  $20\% / 80\% = 1 : 4 = 0,25$
  - mit MYCN-Amplifikation:  $86\% / 14\% = 6,14$

MYCN-Amplifikation \* 1p-Anomalie Kreuztabelle

% innerhalb von MYCN-Amplifikation

		1p-Anomalie		Gesamt
		nein	ja	
MYCN-Amplifikation	nein	80%	20%	100%
	ja	14%	86%	100%
Gesamt		66%	34%	100%

- **Odds Ratio:** Quotient der Chancen zwischen 2 Gruppen
- **Odds Ratio** einer 1p-Anomalie von PatientInnen **ohne MYCN**-Amplifikation im Vergleich zu PatientInnen **mit MYCN**-Amplifikation:  $0,25 / 6,14 = 0,04$
- Sprechweisen: Das **Chance** einer **1p-Anomalie** ist
  - um **Faktor 0,04 niedriger**,
  - um  $(1 - 0,04) \cdot 100\% = 96\%$  **gesenkt**,
 wenn MYCN **nicht amplifiziert** ist (vs. MYCN-Amplifikation).

## Interpretation der Risikomaße

- Relatives Risiko (**RR**) ist **anschaulicher** als Odds Ratio (**OR**)
- $RR \approx 1 \Leftrightarrow OR \approx 1$  : kein Risikounterschied zwischen 2 Gruppen
- $RR > 1 \Leftrightarrow OR > 1$ : Risikoerhöhung
- $RR < 1 \Leftrightarrow OR < 1$ : Risikosenkung
- Bei Fall-Kontroll-Studien:
  - kein RR berechenbar
  - OR gültig
- Bei kleinen Risiken:
  - Risiko  $\approx$  Chance, da Wahrscheinlichkeit für kein Ereignis  $\approx 1$
  - $RR \approx OR$

		kategorial		stetig	
		binär	> 2 Kategorien	normalverteilt	nicht normalverteilt
kategorial	binär	Kreuztabelle Zeilen/Spalten% RR, RD, OR	?	2 Boxplots / Histogramme 2*stetige Maßzahlen mit Mittelwert, Std.	2 Boxplots / Histogramme 2*stetige Maßzahlen ohne Mittelwert, Std.
	> 2 Kategorien				
stetig	normal-verteilt			Streudiagramm Linearer Zshg.: $r_p$ Monotoner Zshg.: $r_s$	Streudiagramm Monotoner Zusammenhang: Korrelationskoeffizient nach Spearman $r_s$
	nicht norm.				



## Vergleich der Risikofaktoren

Folgende Fragen sollen geklärt werden:

1. Gibt es einen Zusammenhang zwischen LDH und Ferritin?
2. Hängen MYCN-Amplifikation und 1p-Anomalie zusammen?
3. Kommt die **MYCN**-Amplifikation in einigen **INSS**-Stadien häufiger vor?
4. Unterscheidet sich die Ferritin-Konzentration in den verschiedenen INSS-Stadien?

# Zusammenhang zwischen INSS und MYCN

INSS-Stadium \* MYCN-Amplifikation Kreuztabelle

			MYCN-Amplifikation		Gesamt
			nein	ja	
INSS-Stadium	1	Anzahl	304	9	313
		% von INSS-Stadium	97,1%	2,9%	100,0%
		% von MYCN-Amplifikation	21,4%	1,9%	16,5%
	2	Anzahl	223	18	241
		% von INSS-Stadium	92,5%	7,5%	100,0%
		% von MYCN-Amplifikation	15,7%	3,8%	12,7%
	3	Anzahl	320	142	462
		% von INSS-Stadium	69,3%	30,7%	100,0%
		% von MYCN-Amplifikation	22,6%	29,8%	24,4%
	4	Anzahl	572	307	879
		% von INSS-Stadium	65,1%	34,9%	100,0%
		% von MYCN-Amplifikation	40,3%	64,5%	46,4%
Gesamt	Anzahl	1419	476	1895	
	% von INSS-Stadium	74,9%	25,1%	100,0%	
	% von MYCN-Amplifikation	100,0%	100,0%	100,0%	

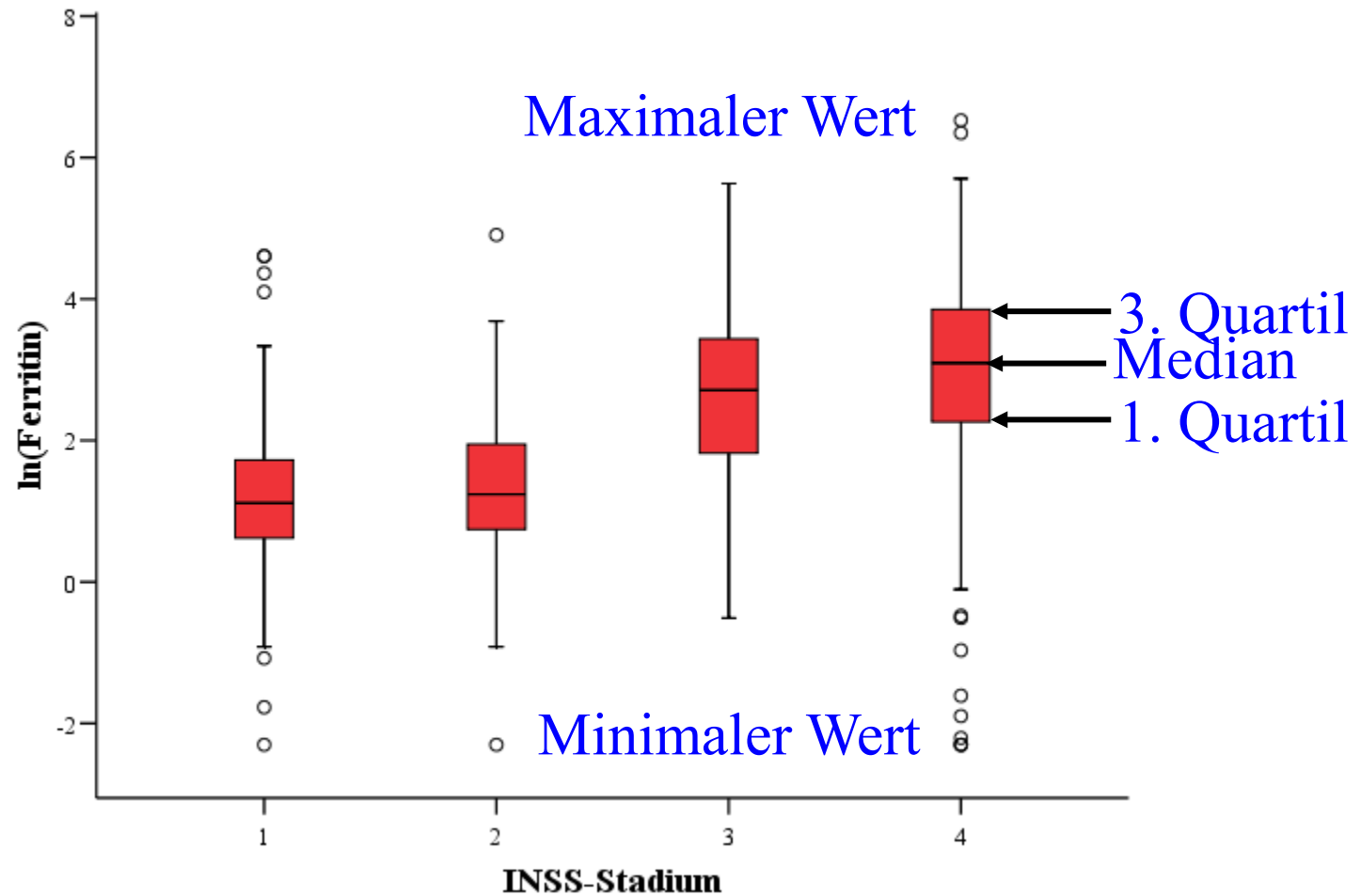
		kategorial		stetig	
		binär	> 2 Kategorien	normalverteilt	nicht normalverteilt
kategorial	binär	Kreuztabelle Zeilen/Spalten% RR, RD, OR	Kreuztabelle Zeilen% bzw. Spalten%	2 Boxplots / Histogramme 2*stetige Maßzahlen mit Mittelwert, Std.	2 Boxplots / Histogramme 2*stetige Maßzahlen ohne Mittelwert, Std.
	> 2 Kategorien			?	?
stetig	normal-verteilt			Streudiagramm Linearer Zshg.: $r_p$ Monotoner Zshg.: $r_s$	Streudiagramm Monotoner Zusammenhang: Korrelationskoeffizient nach Spearman $r_s$
	nicht norm.				

## Vergleich der Risikofaktoren

Folgende Fragen sollen geklärt werden:

1. Gibt es einen Zusammenhang zwischen LDH und Ferritin?
2. Hängen MYCN-Amplifikation und 1p-Anomalie zusammen?
3. Kommt die MYCN-Amplifikation in einigen INSS-Stadien häufiger vor?
4. Unterscheidet sich die **Ferritin**-Konzentration in den verschiedenen **INSS**-Stadien?

# Zusammenhang zwischen INSS und $\ln(\text{Ferritin})$



# Zusammenhang zwischen INSS und ln(Ferritin)

Statistiken<sup>b</sup>

ln(Ferritin)		
N	Gültig	188
	Fehlend	188
Mittelwert		1,142
Median		1,115
Modus		,6 <sup>a</sup>
Standardabweichung		1,0633
Varianz		1,131
Schiefe		,297
Standardfehler der Schiefe		,187
Spannweite		6,9
Minimum		-2,3
Maximum		4,6
Perzentile	25	,610
	50	1,115
	75	1,723

Statistiken<sup>a</sup>

ln(Ferritin)		
N	Gültig	112
	Fehlend	172
Mittelwert		1,362
Median		1,238
Modus		,6
Standardabweichung		1,0419
Varianz		1,086
Schiefe		,232
Standardfehler der Schiefe		,228
Spannweite		7,2
Minimum		-2,3
Maximum		4,9
Perzentile	25	,742
	50	1,238
	75	1,953

Statistiken<sup>b</sup>

ln(Ferritin)		
N	Gültig	324
	Fehlend	325
Mittelwert		2,569
Median		2,712
Modus		,1 <sup>a</sup>
Standardabweichung		1,2175
Varianz		1,482
Schiefe		-,273
Standardfehler der Schiefe		,135
Spannweite		6,1
Minimum		-,5
Maximum		5,6
Perzentile	25	1,817
	50	2,712
	75	3,439

Statistiken<sup>a</sup>

ln(Ferritin)		
N	Gültig	514
	Fehlend	721
Mittelwert		2,970
Median		3,096
Modus		2,3
Standardabweichung		1,2421
Varianz		1,543
Schiefe		-,986
Standardfehler der Schiefe		,108
Spannweite		8,8
Minimum		-2,3
Maximum		6,5
Perzentile	25	2,262
	50	3,096
	75	3,855

a. Mehrere Modi vorhanden. Der kleinste Wert wird angezeigt.  
b. INSS-Stadium = 1

a. INSS-Stadium = 2

a. Mehrere Modi vorhanden. Der kleinste Wert wird angezeigt.  
b. INSS-Stadium = 3

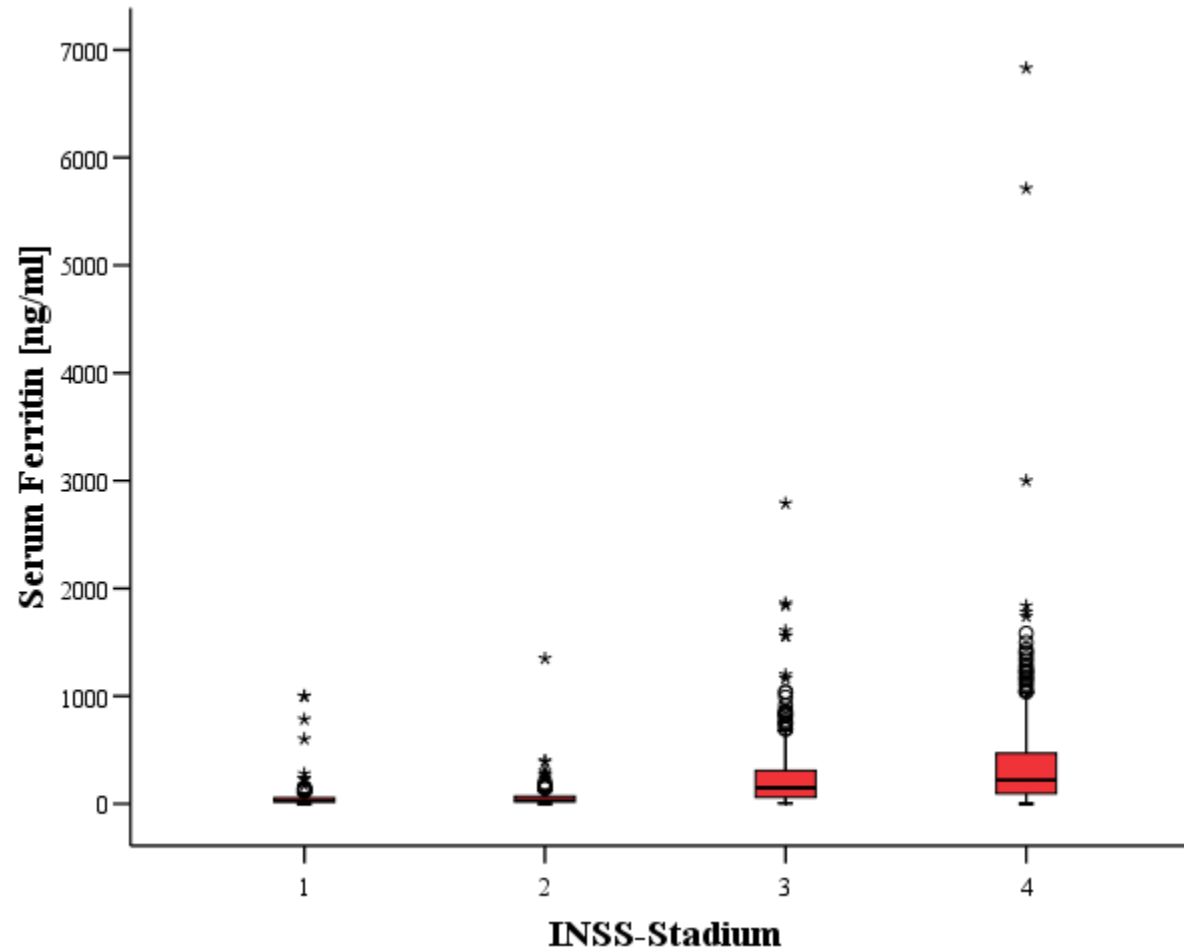
a. INSS-Stadium = 4

INSS-Stadium 1    INSS-Stadium 2    INSS-Stadium 3    INSS-Stadium 4

Mittelwert?, Standardabweichung?, Varianz?, Schiefe, ✓

Median, Quartile, Minimum, Maximum, (Modus)

# Zusammenhang zwischen INSS und Ferritin



# Zusammenhang zwischen INSS und Serum Ferritin

Statistiken<sup>b</sup>

Serum Ferritin [ng/ml]		
N	Gültig	168
	Fehlend	188
Mittelwert		61,70
Median		29,50
Modus		18 <sup>a</sup>
Standardabweichung		133,364
Varianz		17785,904
Schiefe		5,643
Standardfehler der Schiefe		,187
Spannweite		1000
Minimum		0
Maximum		1000
Perzentile	25	17,40
	50	29,50
	75	55,00

a. Mehrere Modi vorhanden. Der kleinste Wert wird angezeigt.  
b. INSS-Stadium = 1

Statistiken<sup>a</sup>

Serum Ferritin [ng/ml]		
N	Gültig	112
	Fehlend	172
Mittelwert		72,46
Median		33,50
Modus		18
Standardabweichung		143,142
Varianz		20489,624
Schiefe		6,832
Standardfehler der Schiefe		,228
Spannweite		1349
Minimum		0
Maximum		1349
Perzentile	25	20,00
	50	33,50
	75	69,50

a. INSS-Stadium = 2

Statistiken<sup>b</sup>

Serum Ferritin [ng/ml]		
N	Gültig	324
	Fehlend	325
Mittelwert		248,01
Median		149,65
Modus		10 <sup>a</sup>
Standardabweichung		321,696
Varianz		103488,150
Schiefe		3,443
Standardfehler der Schiefe		,135
Spannweite		2785
Minimum		5
Maximum		2790
Perzentile	25	60,55
	50	149,65
	75	310,50

a. Mehrere Modi vorhanden. Der kleinste Wert wird angezeigt.  
b. INSS-Stadium = 3

Statistiken<sup>a</sup>

Serum Ferritin [ng/ml]		
N	Gültig	514
	Fehlend	721
Mittelwert		355,90
Median		220,00
Modus		95
Standardabweichung		506,381
Varianz		256421,323
Schiefe		7,076
Standardfehler der Schiefe		,108
Spannweite		6831
Minimum		0
Maximum		6831
Perzentile	25	95,00
	50	220,00
	75	471,25

a. INSS-Stadium = 4

INSS-Stadium 1    INSS-Stadium 2    INSS-Stadium 3    INSS-Stadium 4

~~Mittelwert<sup>?</sup>, Standardabweichung<sup>?</sup>, Varianz<sup>?</sup>, Schiefe,~~  
Median, Quartile, Minimum, Maximum, (Modus)

		kategorial		stetig	
		binär	> 2 Kategorien	normalverteilt	nicht normalverteilt
kategorial	binär	Kreuztabelle Zeilen/Spalten% RR, RD, OR	Kreuztabelle Zeilen% bzw. Spalten%	2 Boxplots / Histogramme 2*stetige Maßzahlen mit Mittelwert, Std.	2 Boxplots / Histogramme 2*stetige Maßzahlen ohne Mittelwert, Std.
	Kategorien > 2			k Boxplots / Histogramme k*stetige Maßzahlen mit Mittelwert, Std.	k Boxplots / Histogramme k*stetige Maßzahlen <b>ohne Mittelwert, Std.</b>
stetig	normal- verteilt			Streudiagramm Linearer Zshg.: $r_p$ Monotoner Zshg.: $r_s$	Streudiagramm Monotoner Zusammenhang: Korrelationskoeffizient nach Spearman $r_s$
	nicht norm.				

# Vorlesungsinhalt

- Deskriptive Statistik
- **Überlebenszeiten**
- Statistisches Testen
  - Prinzipien
  - Spezielle Tests
  - Multiples Testen
- Fallzahlplanung / Adaptive Designs
- Regressionsmodelle
  - Logistische Regression
  - Coxregression

## Beispiele für „Überlebenszeit“

- Gesamtüberlebenszeit

Zeit bis Ereignis = Tod jedweder Art

- Progressionsfreie Überlebenszeit

Zeit bis Ereignis = Progression + Tod jedweder Art

- Ereignisfreie Überlebenszeit

Zeit bis Ereignis = Therapiezwischenfall + Progression + Tod

- Krankheitsdauer

Zeit bis Ereignis = Heilung bzw. Remission

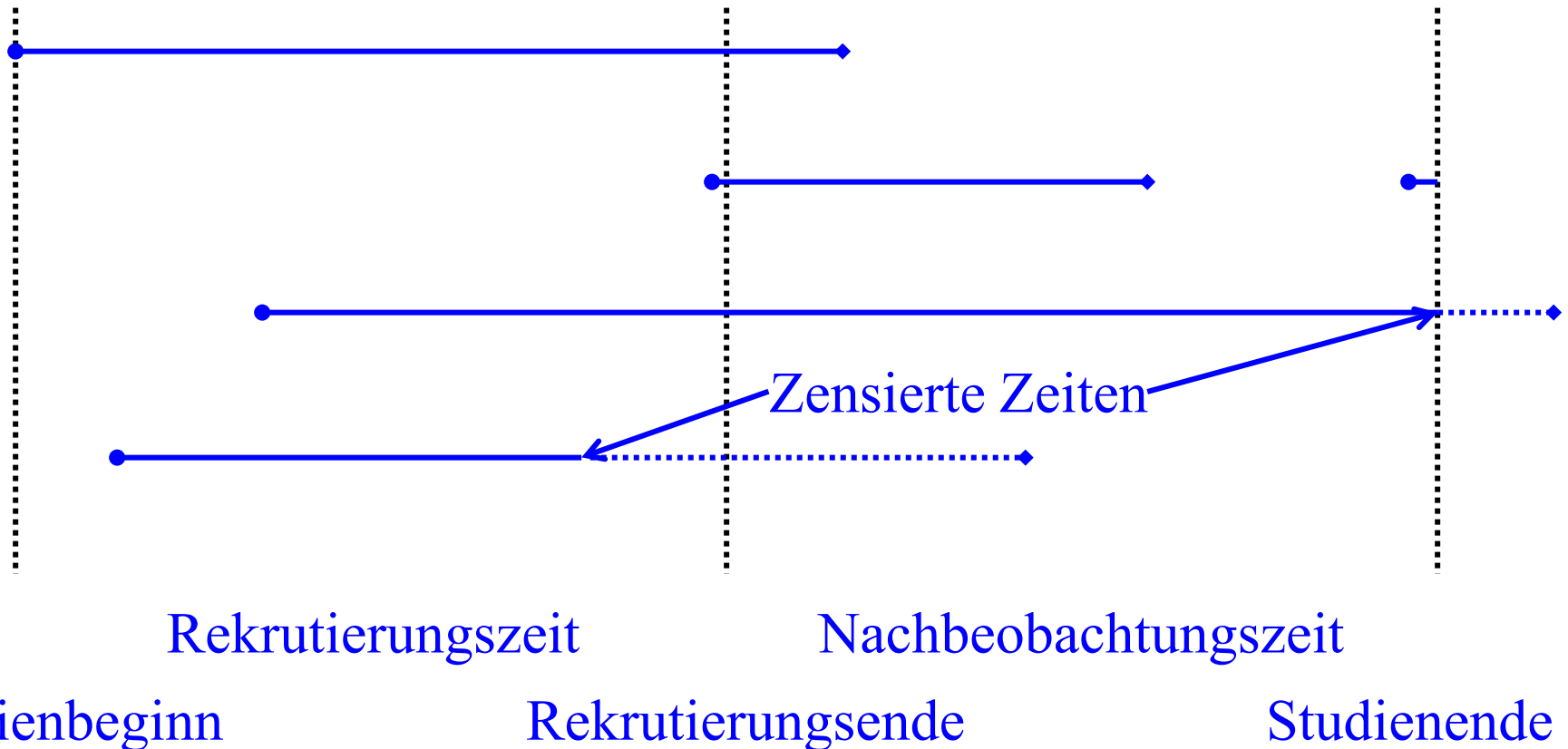
- Gehstrecke

Distanz bis Ereignis = Gehstopp durch Claudicatio intermittens

## Definition von Überlebenszeit

- Definiere **Zustand** (z. B. stabiles Krankheitsstadium)
- **Anfang**: Beginn des Zustands ist **bekannt**  
(z. B. **Diagnose**, Aufnahme in die Studie, **Randomisierung**, **Therapiestart**, Startpunkt der Laufstrecke, ...)
- **Definiere Ereignis** das Zustand **beendet** (z. B. Progression + Tod)
- **2 Arten** von **Beobachtungen**:
  - a. **Ereignis** wird **beobachtet**  $\Rightarrow$  **Dauer** des Zustands **bekannt**
  - b. **Ereignis** wird **nicht beobachtet**  $\Rightarrow$  **Mindestdauer** des Zustands = Beginn **bis letzte Beobachtung** ist **bekannt**  
= (rechts-)zensierte **Überlebenszeiten**

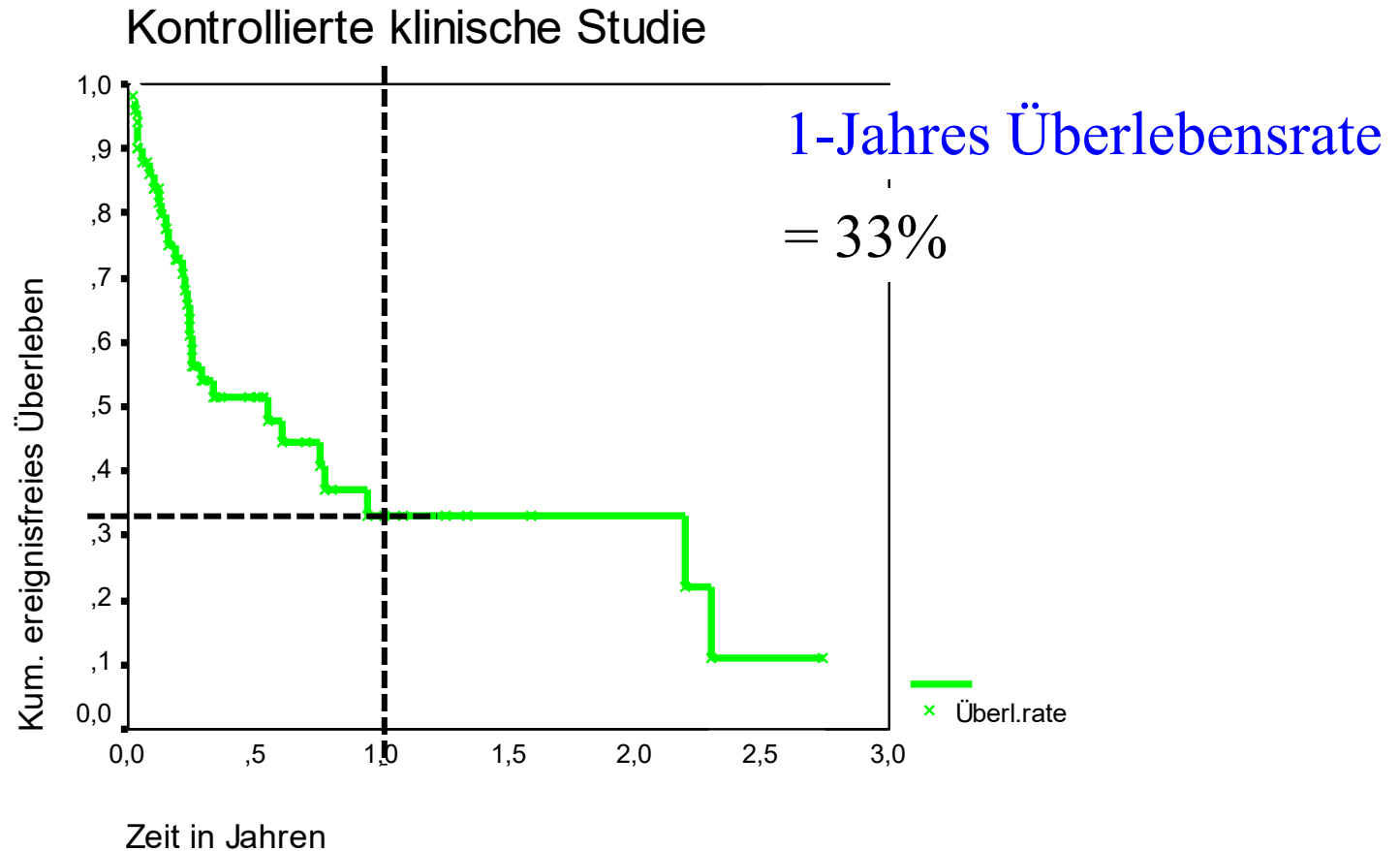
# Überlebenszeitstudie



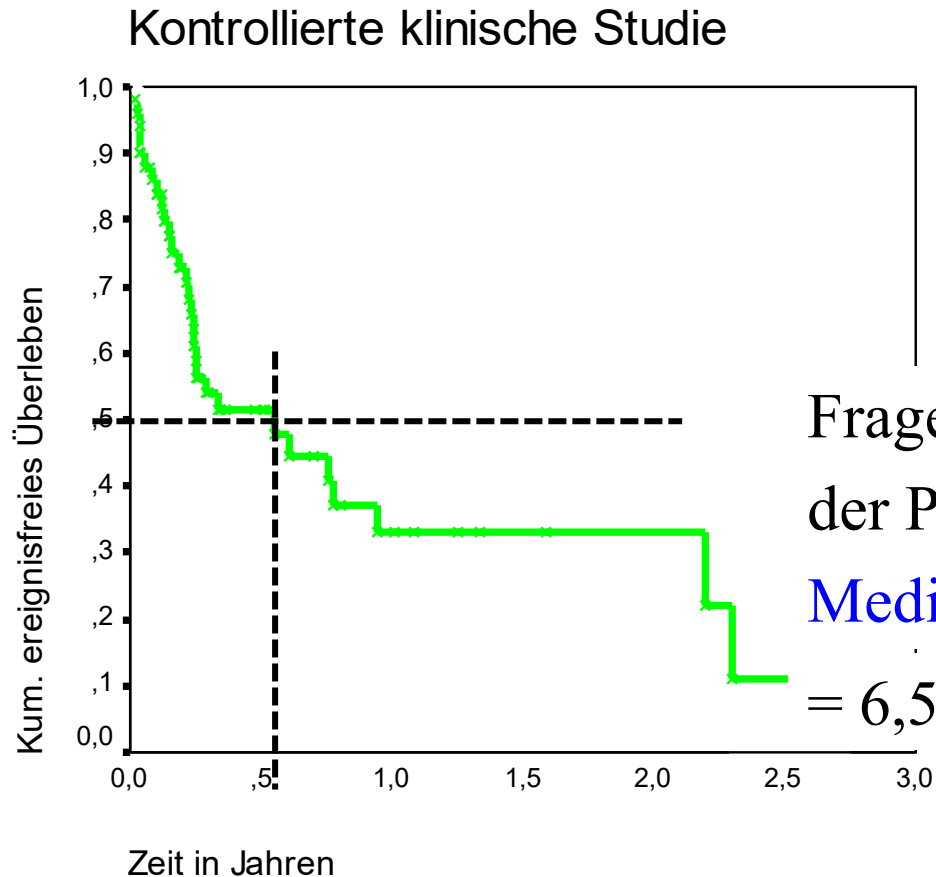
## Wie stellt man Überlebenszeiten dar?

- Überlebensrate:
  - Anteil von Patienten ohne Ereignis zu einem festen Zeitpunkt
  - Beispiel: 1-Jahres Überlebensrate von 35%  
Nach 1 Jahr: 65% Patienten mit Ereignis erwartet
- Überlebenszeitkurve
  - Überlebenszeitraten zu jedem Zeitpunkt
  - Vorteil: volle Information
- Wichtig: Berücksichtigung von Zensierungen  
Methode von Kaplan und Meier

# Überlebenszeitkurve nach Kaplan-Meier



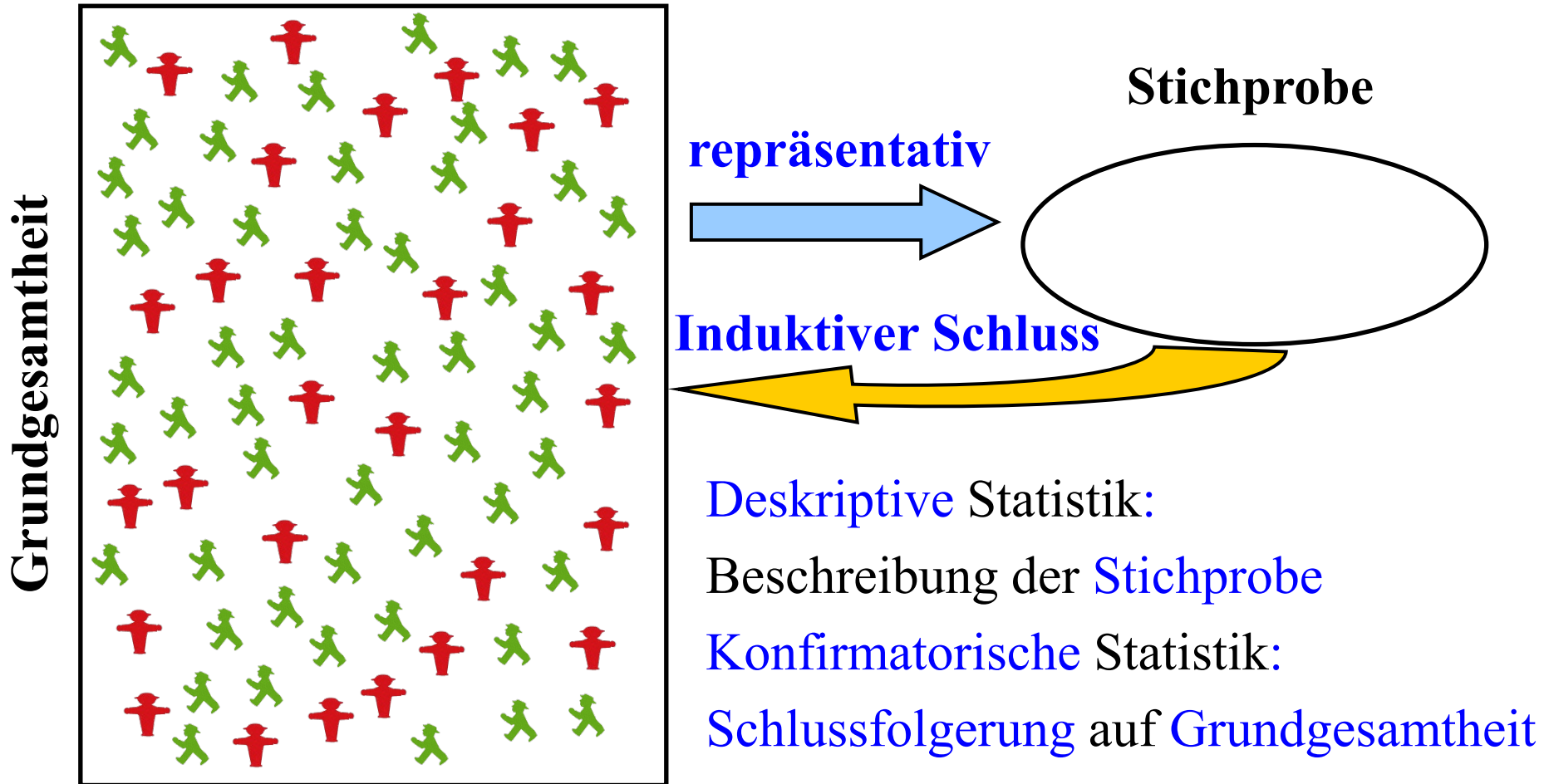
# Überlebenszeitkurve nach Kaplan-Meier



# Vorlesungsinhalt

- Deskriptive Statistik
- Überlebenszeiten
- **Statistisches Testen**
  - **Prinzipien**
  - Spezielle Tests
  - Multiples Testen
- Fallzahlplanung / Adaptive Designs
- Regressionsmodelle
  - Logistische Regression
  - Coxregression

# Grundgesamtheit und Stichprobe



## Probleme beim induktiven Schluss

- Wie kann man **beweisen, dass Therapie A besser ist als B?**
- Problem: **Stichprobe** liefert **Teilinformation**
  - ⇒ **systematischer Fehler**
  - ⇒ **Überinterpretation** von **Zufallseffekten**
- Vermeidung von **systematischen Fehlern**
  - **Stichprobe** (Repräsentativität, Randomisierung, ...)
  - **Zielgröße** (Relevanz, Objektivität, Verblindung, ...)
- Eingrenzung der Überinterpretation von **Zufallseffekten**
  - **Statistische Tests** (Signifikanztests)
  - **Punktschätzer** mit **Konfidenzintervall**

## Fast sicherer Widerspruchsbeweis

- Hauptfrage: **Wie wahrscheinlich** ist ein beobachteter **Effekt** in der **Stichprobe ohne** einen **Effekt** in der **Grundgesamtheit**?
- Beispiel: **2 Therapien** sind **gleich gut**, aber durch unglückliche Patientenverteilung erscheint **Therapie A** in der **Studie besser**.
- Idee: Stelle die **(Null-)Hypothese** auf, dass es **keinen Effekt** gibt
- Finde **Methode**, die **Wahrscheinlichkeit** für den **beobachteten Studieneffekt** zu **berechnen**, falls die **Nullhypothese gilt** (**p-Wert**)
- Wähle **Grenze**, ab der die **Wahrscheinlichkeit** so **klein** ist, dass die **Nullhypothese unglaublich** wird (**Signifikanzniveau**)
- **Führe die Studie durch**  $\Rightarrow$  **lehne Hypothese ab** oder nicht

## Beispiel

- Frage: Eine **Impfung** soll Infektionen verhindern.  
Die Impfung wird als **Erfolg** angesehen, wenn **mehr als 50%** der **Infektionen verhindert** werden können.
- **Stichprobe** mit 10 ProbandInnen
- **Nullhypothese  $H_0$ : Erfolgsrate** der Impfung = **50% =  $\frac{1}{2}$**
- Bezeichne **E** = Impferfolg, **V** = Impfversagen  
**Mögliche  $2^{10}$  Ergebnisse:  $(V, V, \dots, V), (E, V, \dots, V), \dots, (E, E, \dots, E)$**
- **Unter  $H_0$  sind alle  $2^{10}$  Studienergebnisse gleich wahrscheinlich**  
 **$\Rightarrow$  Wahrscheinlichkeit für jedes Studienergebnis =  $2^{-10} \approx 0,001$**
- Setze **Grenze** für die **Glaubwürdigkeit** von  $H_0$  auf **5%**

Anzahl der Erfolge #E	#Studien $= \binom{10}{\#E}$	Wahrscheinlichkeit unter $H_0$ für genau #E Erfolge	Wahrscheinlichkeit unter $H_0$ für mindestens #E Erfolge	P-Wert 2-seitig
10	1	0,001	0,001	
9	10	0,010	0,011	
8	45	0,044	0,055	
7	120	0,117	0,172	

Anzahl der Erfolge #E	#Studien $= \binom{10}{\#E}$	Wahrscheinlichkeit unter $H_0$ für genau #E Erfolge	Wahrscheinlichkeit unter $H_0$ für mindestens #E Erfolge	P-Wert 2-seitig
10	1	Beachte: Viele V widersprechen $H_0$ genauso wie viele E		
9	10			
8	45	0,044	0,055	
7	120	0,117	0,172	
6	210	0,205	0,377	
5	252	0,246	0,623	
4	210	0,205	0,828	
3	120	0,117	0,945	
2	45	0,044	0,989	
1	10	0,010	0,999	
0	1	0,001	1,000	

Anzahl der Erfolge #E	#Studien $= \binom{10}{\#E}$	Wahrscheinlichkeit unter $H_0$ für genau #E Erfolge	Wahrscheinlichkeit unter $H_0$ für mindestens #E Erfolge	P-Wert 2-seitig
10	1	0,001	0,001	
9	10	0,010	0,011	
8	45	0,044	0,055	
7	120	0,117	0,172	
6	210	0,205	0,377	
5	252	0,246	0,623	
4	210	0,205	0,828	
3	120	0,117	0,945	
2	45	0,044	0,989	
1	10	0,010	0,999	
0	1	0,001	1,000	

Anzahl der Erfolge #E	#Studien $= \binom{10}{\#E}$	Wahrscheinlichkeit unter $H_0$ für genau #E Erfolge	Wahrscheinlichkeit unter $H_0$ für mindestens #E Erfolge	P-Wert 2-seitig
10	1	+ 0,001	0,001	0,002
9	10	0,010	0,011	
8	<p>P-Wert = 0,002 = 0,2% bedeutet:                      Wenn die wahre Erfolgsrate der Impfung 50% beträgt (<math>H_0</math>), ist die Wahrscheinlichkeit bei 10 Versuchen 10 Erfolge oder 10 Misserfolge zu erzielen 0,2%.</p>			
7				
6				
5				
4				
3	120	0,117	0,945	
2	45	0,044	0,989	
1	10	0,010	0,999	
0	1	+ 0,001	1,000	0,002

Anzahl der Erfolge #E	#Studien $= \binom{10}{\#E}$	Wahrscheinlichkeit unter $H_0$ für genau #E Erfolge	Wahrscheinlichkeit unter $H_0$ für mindestens #E Erfolge	P-Wert 2-seitig
10	1	+ <b>0,001</b>	0,001	0,002
9	10	+ <b>0,010</b>	0,011	<b>0,021</b>
8	<p>P-Wert = 0,021 = 2,1% bedeutet:                      Wenn die wahre Erfolgsrate der Impfung 50% beträgt (<math>H_0</math>), ist die Wahrscheinlichkeit bei 10 Versuchen mindestens 9 Erfolge oder 9 Misserfolge zu erzielen 2,1%.</p>			
7				
6				
5				
4				
3	120	0,117	0,945	
2	45	0,044	0,989	
1	10	+ <b>0,010</b>	0,999	<b>0,021</b>
0	1	+ <b>0,001</b>	1,000	0,002

Anzahl der Erfolge #E	#Studien $= \binom{10}{\#E}$	Wahrscheinlichkeit unter $H_0$ für genau #E Erfolge	Wahrscheinlichkeit unter $H_0$ für mindestens #E Erfolge	P-Wert 2-seitig
10	1	0,001	0,001	0,002
9	10	0,010	0,011	0,021
8	45	0,044	0,055	0,109
7	120	0,117	0,172	0,344
6	210	0,205	0,377	0,754
5	252	0,246	0,623	1,000
4	210	0,205	0,828	0,754
3	120	0,117	0,945	0,344
2	45	0,044	0,989	0,109
1	10	0,010	0,999	0,021
0	1	0,001	1,000	0,002

Anzahl der Erfolge #E	#Studien $= \binom{10}{\#E}$	Wahrscheinlichkeit unter $H_0$ für genau #E Erfolge	Wahrscheinlichkeit unter $H_0$ für mindestens #E Erfolge	P-Wert 2-seitig
<b>10</b>	1	0,001	0,001	<b>0,002</b>
<b>9</b>	10	0,010	0,011	<b>0,021</b>
8	P-Wert $\leq 0,05 \Rightarrow$ Studie oder $H_0$ unglaubwürdig $\Rightarrow$ $H_0$ ablehnen, Erfolgsrate ist signifikant größer als 50%			0,109
7				0,344
6				0,754
5	252	0,246	0,623	1,000
4	210	0,205	0,828	0,754
3	120	0,117	0,945	0,344
2	45	0,044	0,989	0,109
1	10	0,010	0,999	0,021
0	1	0,001	1,000	0,002

Anzahl der Erfolge #E	#Studien $= \binom{10}{\#E}$	Wahrscheinlichkeit unter $H_0$ für genau #E Erfolge	Wahrscheinlichkeit unter $H_0$ für mindestens #E Erfolge	P-Wert 2-seitig
<b>10</b>	1	0,001	0,001	<b>0,002</b>
<b>9</b>	10	0,010	0,011	<b>0,021</b>
8	<p>P-Wert <math>\leq 0,05 \Rightarrow</math> Studie oder <math>H_0</math> unglaubwürdig <math>\Rightarrow</math>  <math>H_0</math> ablehnen, Erfolgsrate ist <b>signifikant größer</b> als 50%</p>			0,109
7				0,344
6				0,754
5	252	0,246	0,623	1,000
4	<p>P-Wert <math>\leq 0,05 \Rightarrow</math> Studie oder <math>H_0</math> unglaubwürdig <math>\Rightarrow</math>  <math>H_0</math> ablehnen, Erfolgsrate ist <b>signifikant kleiner</b> als 50%</p>			0,754
3				0,344
2				0,109
<b>1</b>	10	0,010	0,999	<b>0,021</b>
<b>0</b>	1	0,001	1,000	<b>0,002</b>

## Grundidee des statistischen Testens

Zu untersuchender Effekt	Studie zeigt keinen Effekt	Studie zeigt einen Effekt
In Wirklichkeit gibt es keinen Effekt	Richtige Studienaussage	
In Wirklichkeit gibt es einen Effekt		Richtige Studienaussage

## Grundidee des statistischen Testens

Zu untersuchender Effekt	Studie zeigt keinen Effekt	Studie zeigt einen Effekt
In <b>Wirklichkeit</b> gibt es keinen Effekt	Richtige Studienaussage	Fehler 1. Art = Typ I – Fehler
In <b>Wirklichkeit</b> gibt es einen Effekt		Richtige Studienaussage

Maximale Wahrscheinlichkeit für einen Fehler 1. Art:

$\alpha$  = Signifikanzniveau: festgesetzt auf 0,1%, 1%, 5% oder 10%

## Methode des statistischen Testens

- Fragestellung → Zielgröße (Impfbeispiel: Impferfolg ja / nein)
- Alternativhypothese →<sub>Negation</sub> Nullhypothese  $H_0$
- Wähle Teststatistik = Zusammenfassung der Studienergebnisse (Impfbeispiel: Zahl der Impferfolge)
- Bestimme Wahrscheinlichkeit der Teststatistik unter  $H_0$
- Wähle Signifikanzniveau  $\alpha$  (5%)
- Führe Studie durch
- p-Wert = Wahrscheinlichkeit für das beobachtete oder ein noch extremeres Studienergebnis (Teststatistik) unter  $H_0$
- Vergleich p-Wert mit Signifikanzniveau → Testentscheidung

## Signifikanzniveau

- Studienergebnis ist auch **Zufallsprodukt**
- **Signifikanzniveau = Niveau =  $\alpha$**   
Maximal zulässige Wahrscheinlichkeit, irrtümlich einen vermeintlichen Studieneffekt nachzuweisen, wenn in Wirklichkeit dieser Studieneffekt gar nicht existiert.
- Übliche Wahl:  
**ICH-E9:**“Conventionally the probability of type I error is set at **5% or less** ...  
...or as dictated by any **adjustments** made necessary for **multiplicity considerations**”

# Statistische Hypothesen

- **Formale** Beschreibung des gewünschten Studieneffekts
- **Nullhypothese** =  $H_0$  =  
die Vermutung zum Studieneffekt, die widerlegt werden soll
- **Alternativhypothese** =  $H_1$  =  
die Vermutung zum Studieneffekt, die nachgewiesen werden soll = Gegenteil der Nullhypothese
- Wichtig: korrekte Entsprechung zur **Fragestellung**
- **Eindeutigkeit**
- **Vollständigkeit**

## Ein- und zweiseitige Nullhypothesen $H_0$

- Nullhypothese 1: Die intensivierte Induktionstherapie führt zu keiner längeren ereignisfreien Überlebenszeit (EFS) als die Standardinduktionstherapie.
- Nullhypothese 2: Die intensivierte Induktionstherapie führt zu keiner anderen EFS als die Standardinduktionstherapie.
- Nullhypothese 1: Einseitig = eine Richtung wird vorgegeben. Frage, ob die intensivierte Induktion besser ist.
- Nullhypothese 2: Zweiseitig = keine Richtung wird vorgegeben. Frage, ob intensivierte Induktion besser oder schlechter ist.
- Standard = zweiseitige Hypothese
- Einseitige Hypothese  $\Rightarrow$  ICH E9  $\alpha$  halbieren: z.B. 2,5% statt 5%

## P-Wert

- Definition: **Vorausgesetzt die Nullhypothese trifft zu**, d.h. der gewünschte Effekt existiert nicht in der Grundgesamtheit (z.B. kein Unterschied zwischen neuer und alter Therapie). **Wahrscheinlichkeit**, ein **Studienergebnis** wie das **tatsächlich beobachtete** zu erhalten **oder** eines, dass der **Nullhypothese mindestens genauso widerspricht?**
- **Ergebnis eines statistischen Tests**
- $0 \leq p\text{-Wert} \leq 1$
- **Cave: p-Wert  $\neq$  Wahrscheinlichkeit der Nullhypothese  $H_0$**   
 $p\text{-Wert} = P(\text{Daten} \mid H_0) \neq P(H_0 \mid \text{Daten})$
- **Trotzdem oft als Maß für die Plausibilität von  $H_0$  benutzt**

## P-Wert

Kriterium zur Entscheidung für oder gegen  $H_0$

- p-Wert klein  
⇒ Studienergebnis unplausibel oder  $H_0$  falsch  
Bei Vertrauen in die Studie ⇒  $H_0$  ablehnen
- p-Wert groß  
⇒ Studienergebnis plausibel ⇒  $H_0$  beibehalten  
Aber  $H_0$  nicht bewiesen, da p-Wert unter  $H_0$  berechnet wird  
Ringschluss: Wenn  $H_0$  falsch, dann ev. p-Wert falsch
- Ergo: Mit einem p-Wert lässt sich  $H_0$  fast sicher widerlegen, aber nicht beweisen.

## P-Wert und Signifikanzniveau

- Grenze für „klein“ bzw. „groß“ ist das Signifikanzniveau  $\alpha$
- Falls p-Wert  $\leq \alpha$   
 $\Rightarrow H_0$  ablehnen,  $H_1$  annehmen

Das Ergebnis ist dann statistisch signifikant.

Das Studienergebnis kam aus Sicht von  $H_0$  überzufällig zustande

- Falls p-Wert  $> \alpha$   
 $\Rightarrow H_0$  beibehalten,  $H_1$  (noch) nicht annehmen

Das Ergebnis ist dann nicht statistisch signifikant.

Das Studienergebnis widerspricht nicht  $H_0$

## Signifikanz - Interpretation

- Formulierung wichtig: **nicht signifikant  $\neq$  signifikant nicht**
  - **Nicht signifikant  $\Leftrightarrow$  p-Wert hoch  $\Rightarrow$  keine sichere Aussage:  $H_0$  richtig oder  $H_0$  mit zugehörigem p-Wert ist falsch**
  - **Signifikant nicht: Das Gegenteil** einer Aussage (z.B. die Therapien sind nicht gleich) wurde **signifikant nachgewiesen**
- Ein **Signifikanztest auf Unterschied** eignet sich
  - zum **Nachweis** von **Unterschieden**
  - **nicht** zum **Nachweis** von **Gleichheit**
- **Statistisch signifikant** sagt aus, dass ein **Studieneffekt vorhanden** aber **nicht wie groß** dieser ist.

## Signifikanz versus Relevanz

- Statistische **Signifikanz**  $\neq$  medizinische **Relevanz**
- Statistische **Signifikanz** = Verallgemeinerung vom Studienergebnis mit **kontrollierter Irrtumswahrscheinlichkeit**
- Statistische **Signifikanz**
  - beruht auf einem **großen Studieneffekt**
  - oder wurde durch eine **große Fallzahl** belegt, d.h. der eventuell kleine Studieneffekt ist **stabil**
- Medizinische **Relevanz**
  - bewertet die **Größe** des **beobachteten Studieneffektes**
  - **abhängig** von der jeweiligen **Fragestellung**

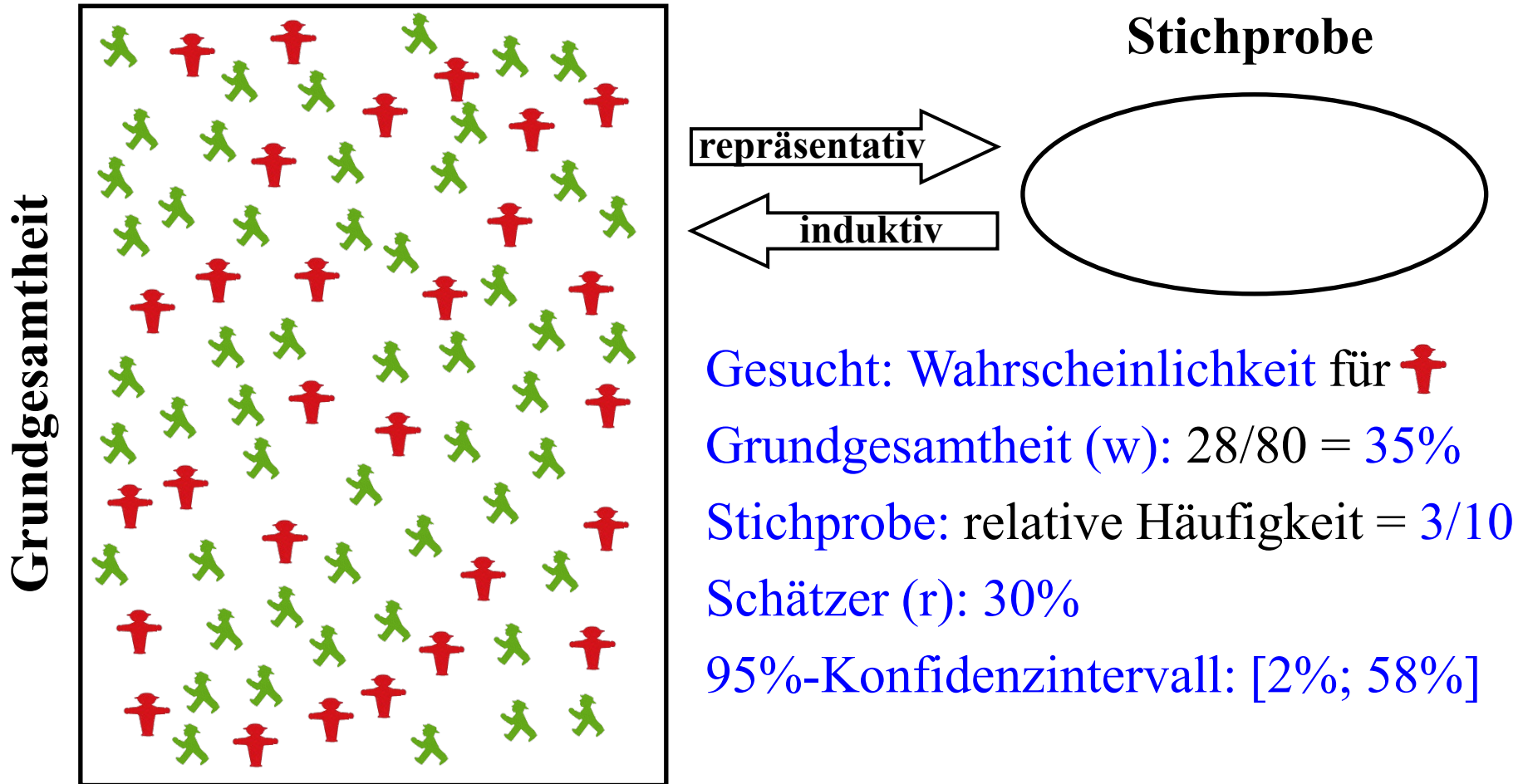
## Kombination von Signifikanz und Relevanz

- Aufgabe: Schätzung des wahren Effektes (Parameterschätzer)  
z. B. für das Risiko, den Erwartungswert, ...
- Fragen für den wahren Effekt:
  1. Was ist die beste Schätzung?
  2. **In welchem Bereich** liegt er mit **hoher Wahrscheinlichkeit**?
- Antworten:
  1. Gütekriterien für einen Effekt-/Parameterschätzer:  
u. a. unverzerrt, maximale Wahrscheinlichkeit für die beobachteten Daten (relative Häufigkeit, Mittelwert, ...)
  2. **Konfidenzintervall**

# Konfidenzintervall

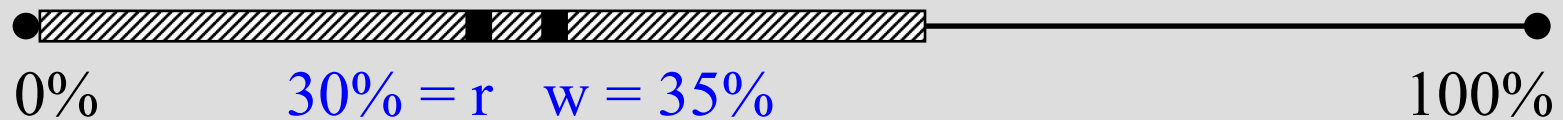
- Bisher: **Schätzung eines Parameters nahe dem wahren Wert**
- Idee: Wahl eines möglichst **kleinen Bereichs/Intervalls**, der den **wahren Wert mit hoher Wahrscheinlichkeit** enthält
- Definition:  $S(\delta) \in (1-\alpha)$ -Konfidenzintervall  $[U(x), O(x)]$   
 $\Leftrightarrow P_{\delta}(U(x) \leq S(\delta) \leq O(x)) \geq 1-\alpha$
- Interpretation:  $(1-\alpha)$ -Konfidenzintervall =  $(1-\alpha)$ -KI **Bereich** um Effektschätzer der Studie, welcher den **wahren Wert** mindestens mit **Wahrscheinlichkeit  $1-\alpha$**  enthält
- Oft:  $\alpha = 5\% \Rightarrow$  Konfidenzintervall mit **95% Wahrscheinlichkeit**
- $\alpha \uparrow$  oder  $|Fallzahl| \uparrow \Rightarrow |(1-\alpha)\text{-KI}| \downarrow$

## Beispiel: Konfidenzintervall



## Beispiel: Konfidenzintervalle

### 95%-Konfidenzintervall



Gesucht: Wahrscheinlichkeit für †

Grundgesamtheit ( $w$ ):  $28/80 = 35\%$

Stichprobe: relative Häufigkeit =  $3/10$

Schätzer ( $r$ ):  $30\%$

95%-Konfidenzintervall:  $[2\%; 58\%]$

# Spezielle Konfidenzintervalle

Konfidenzintervalle existieren für folgende Punktschätzer:

- Relative Häufigkeit
- Differenz relativer Häufigkeiten
- Relatives Risiko
- Odds Ratio
- Mittelwert
- Differenzen von Mittelwerten
- Median
- Varianz
- ...

# Spezielle Konfidenzintervalle

Konfidenzintervalle existieren für folgende Punktschätzer:

- **Relative Häufigkeit**
- Differenz relativer Häufigkeiten
- Relatives Risiko
- Odds Ratio
- Mittelwert
- Differenzen von Mittelwerten
- Median
- Varianz
- ...

## Konfidenzintervall binärer Merkmale

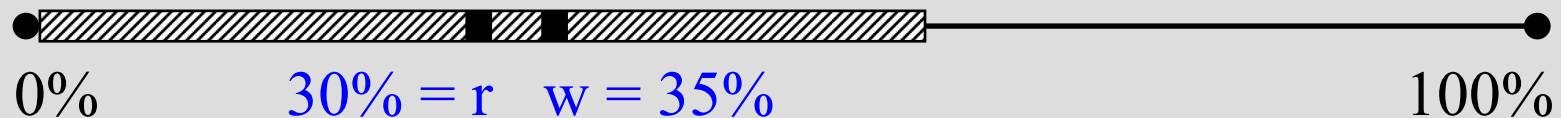
- Sei  $X$  eine **binäre Zufallsvariable** (Merkmal) mit **Ausprägung:** Ereignis ja oder nein
- $w$  = **wahre Wahrscheinlichkeit** für  $X = \text{ja}$
- $r$  = beobachtete **relative Häufigkeit** einer Stichprobe für  $X = \text{ja}$
- $n$  = **Stichprobenumfang**
- **95%-KI** (Konfidenzintervall) für  $w$

$$\left[ r - 1,96 \cdot \sqrt{\frac{r \cdot (1-r)}{n}}, r + 1,96 \cdot \sqrt{\frac{r \cdot (1-r)}{n}} \right] = r \pm 1,96 \cdot \sqrt{\frac{r \cdot (1-r)}{n}}$$

- **|95%-KI|  $\leq 2/\sqrt{n}$** ;  $n \uparrow \Rightarrow$  |95%-KI|  $\downarrow$ ;  $n \cdot 100 \Rightarrow$  |95%-KI| / 10
- Gültig falls  **$r \cdot (1-r) \cdot n \geq 9$** , z. B.  $r = 10\%$ ,  $n = 100$ , |95%-KI| = 12%

## Beispiel: Konfidenzintervall

### 95%-Konfidenzintervall



Gesucht: Wahrscheinlichkeit für †

Grundgesamtheit ( $w$ ):  $28/80 = 35\%$

Stichprobe: relative Häufigkeit =  $3/10$

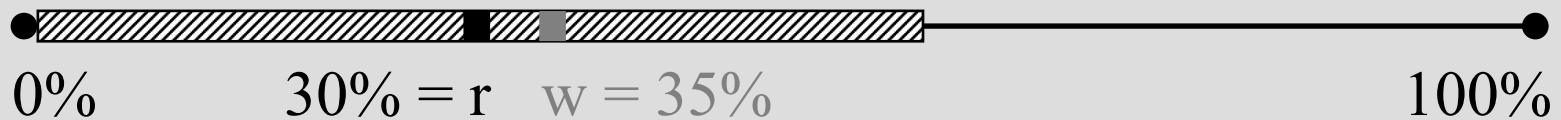
Schätzer ( $r$ ):  $30\%$

95%-Konfidenzintervall:  $[2\%; 58\%]$

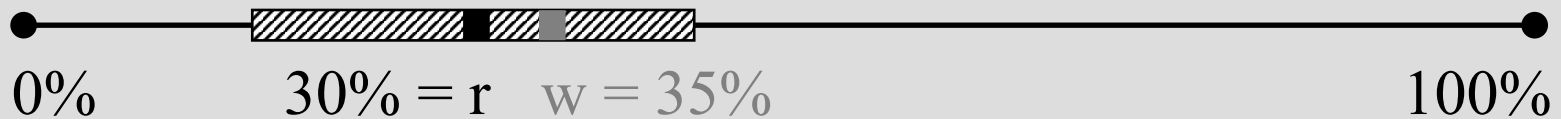
## Beispiel: Konfidenzintervall

95%-Konfidenzintervall

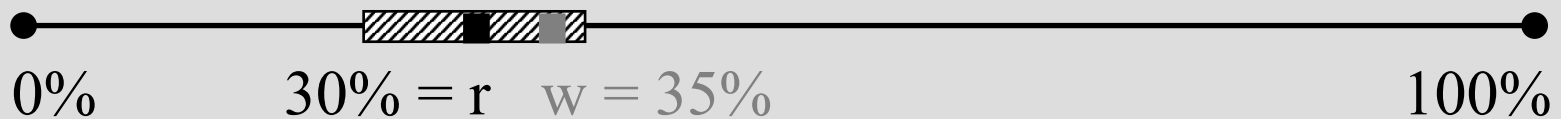
$n = 10$



$n = 40$



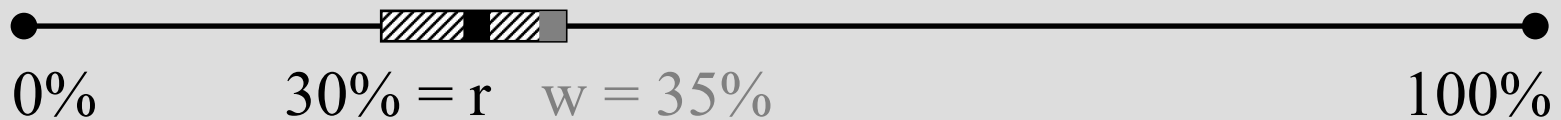
$n = 160$



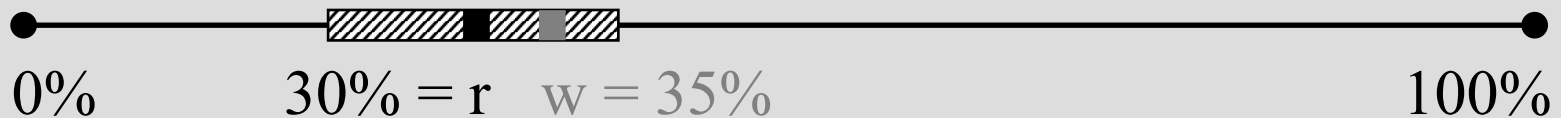
## Beispiel: Konfidenzintervall

$n = 160$

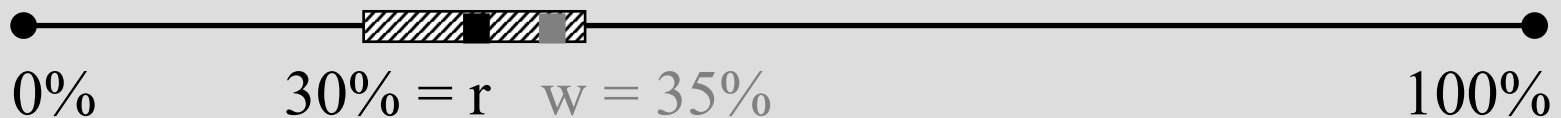
90%-Konfidenzintervall



99%-Konfidenzintervall

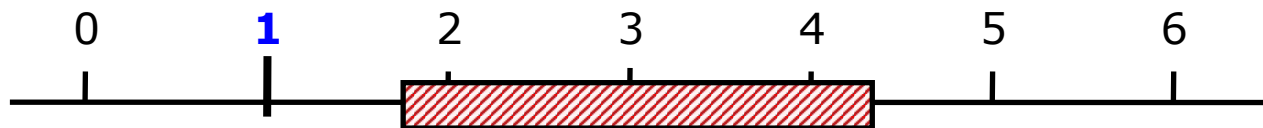


95%-Konfidenzintervall



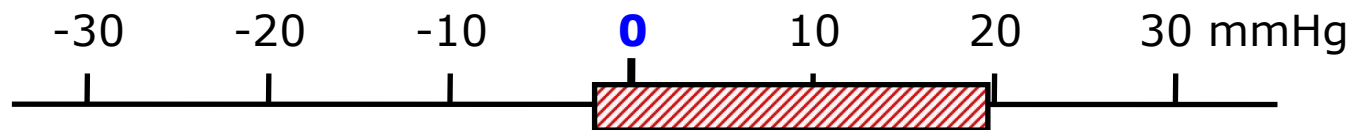
# Konfidenzintervall versus Signifikanzniveau

- I. d. R.: Statistischer Test  $\cong$  Konfidenzintervall
- Sei  $\delta$  der interessierende Parameter
- $H_0: \delta = \delta_0$  (zu widerlegender Wert)
- $\delta_0 \notin (1-\alpha)\text{-KI} \Leftrightarrow H_0$  ablehnen  $\Leftrightarrow p\text{-Wert} \leq \alpha$
- Beispiel 1: Wahrscheinlichkeit eines Bronchialkarzinoms (BC)
  - $H_0$ : BC bei Rauchern = BC bei Nichtrauchern
  - $(1-\alpha)\text{-KI}$  des Relativen Risikos für BC (Rauchen: ja vs. nein)
  - $1 \notin (1-\alpha)\text{-KI} \Leftrightarrow$  sign. Risikounterschied zum Niveau  $\alpha$



## Konfidenzintervall versus Signifikanzniveau

- I. d. R.: Statistischer Test  $\cong$  Konfidenzintervall
- Sei  $\delta$  der interessierende Parameter
- $H_0: \delta = \delta_0$  (zu widerlegender Wert)
- $\delta_0 \notin (1-\alpha)\text{-KI} \Leftrightarrow H_0$  ablehnen  $\Leftrightarrow$  p-Wert  $\leq \alpha$
- Beispiel 2: erwartete Blutdrucksenkung (BS)
  - $H_0$ : BS unter Therapie A = BS unter Therapie B
  - Bilde  $(1-\alpha)\text{-KI}$  für (BS unter A) – (BS unter B)
  - $0 \in (1-\alpha)\text{-KI} \Leftrightarrow$  kein sign. Unterschied der BS zum Niveau  $\alpha$



# Vorlesungsinhalt

- Deskriptive Statistik
- Überlebenszeiten
- Statistisches Testen
  - Prinzipien
  - **Spezielle Tests**
  - Multiples Testen
- Fallzahlplanung / Adaptive Designs
- Regressionsmodelle
  - Logistische Regression
  - Coxregression

# Zusammenhang zwischen INSS und MYCN

INSS-Stadium \* MYCN-Amplifikation Kreuztabelle

			MYCN-Amplifikation		Gesamt
			nein	ja	
INSS-Stadium	1	Anzahl	304	9	313
		% von INSS-Stadium	97,1%	2,9%	100,0%
		% von MYCN-Amplifikation	21,4%	1,9%	16,5%
	2	Anzahl	223	18	241
		% von INSS-Stadium	92,5%	7,5%	100,0%
		% von MYCN-Amplifikation	15,7%	3,8%	12,7%
	3	Anzahl	320	142	462
		% von INSS-Stadium	69,3%	30,7%	100,0%
		% von MYCN-Amplifikation	22,6%	29,8%	24,4%
	4	Anzahl	572	307	879
		% von INSS-Stadium	65,1%	34,9%	100,0%
		% von MYCN-Amplifikation	40,3%	64,5%	46,4%
Gesamt	Anzahl	1419	476	1895	
	% von INSS-Stadium	74,9%	25,1%	100,0%	
	% von MYCN-Amplifikation	100,0%	100,0%	100,0%	

## Test für den Vergleich zweier kategorialer Größen

- Frage: Gibt es einen Zusammenhang zwischen dem INSS-Stadium und der MYCN-Amplifikation?
- Nullhypothese: Es gibt keinen Zusammenhang zwischen dem INSS-Stadium und der MYCN-Amplifikation.
- Alternativhypothese: Es gibt einen Zusammenhang zwischen dem INSS-Stadium und der MYCN-Amplifikation.
- Signifikanzniveau: z.B. 0,05
- Statistischer Test: Chiquadrat-Unabhängigkeitstest =  $\chi^2$ -Test
- Zweiseitiger P-Wert:  
SPSS-Ausgabe:  $p = 0,000 \Rightarrow p < 0,001$

# Test für den Vergleich zweier kategorialer Größen

- Sachaussage:
  - Studienkollektiv
  - Signifikanzniveau
  - Signifikant: ja oder nein
  - Merkmale
  - Falls signifikant: **Richtung** der Aussage
- Bei **Kindern** und **Jugendlichen** mit einem **Neuroblastom** besteht zum **5%-Niveau** ein **signifikanter Zusammenhang** zwischen **INSS-Stadium** und **MYCN-Amplifikation**. Patienten in **höheren Stadien** haben **häufiger** eine **MYCN-Amplifikation**.

## Chiquadrat-Unabhängigkeitstest Test

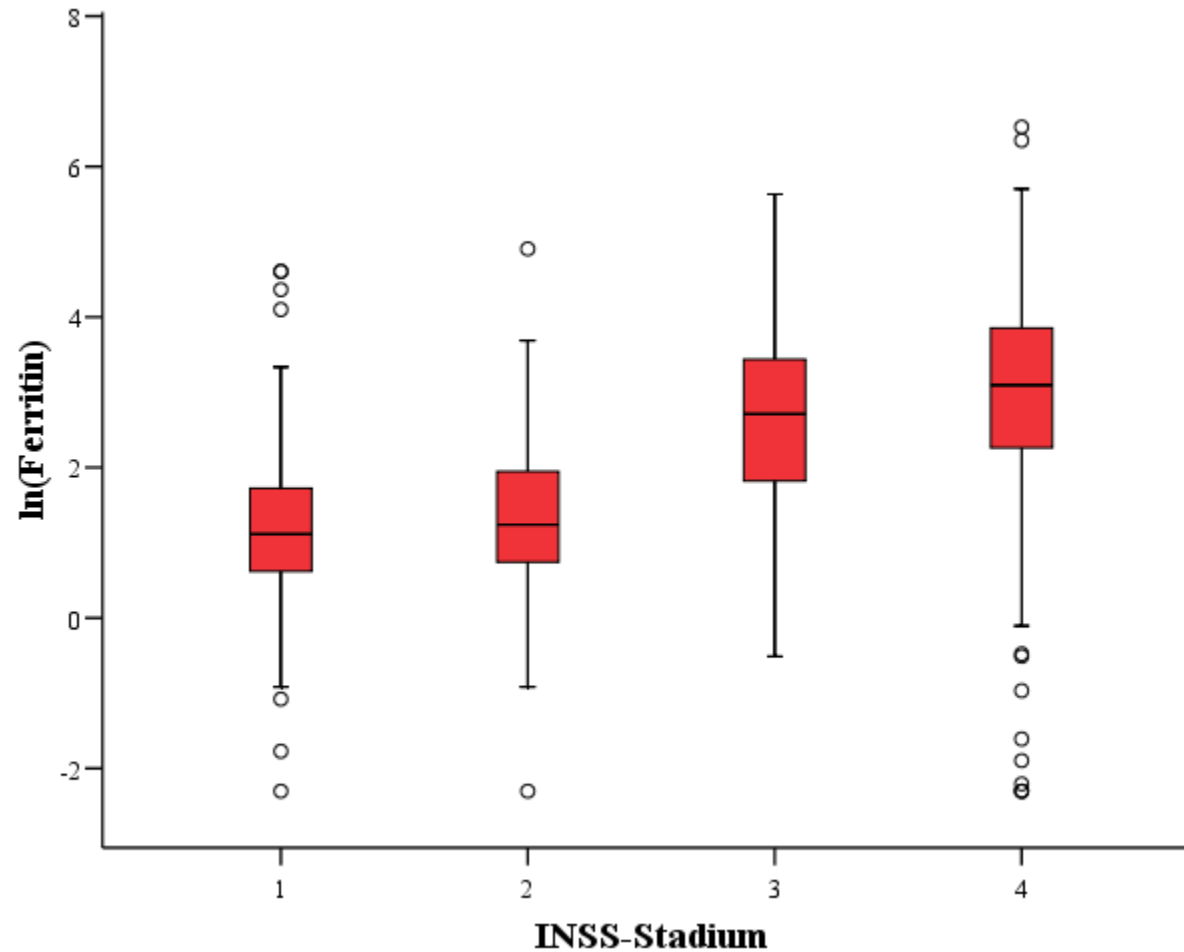
- Voraussetzungen: Gesamtfallzahl:  $n \geq 60$   
Minimale erwartete Zellhäufigkeit  $\geq 5$  (SPSS-Output)
- Beispiel:  $n = 1895$  und min. erwartete Zellhäufigkeit = 60
- Falls die Voraussetzungen nicht erfüllt sind:
  - Kategorien sinnvoll zusammenfassen  
Falls Voraussetzungen jetzt erfüllt sind:  $\chi^2$ -Test
  - Cave: Bei konfirmatorischem Test datenabhängige Entscheidung über die Zusammenfassung nicht möglich!
- Bei  $2 \times 2$  Kategorien: Exakter Fisher-Test  
keine Voraussetzungen zu beachten

# Zusammenhang zwischen INSS und MYCN

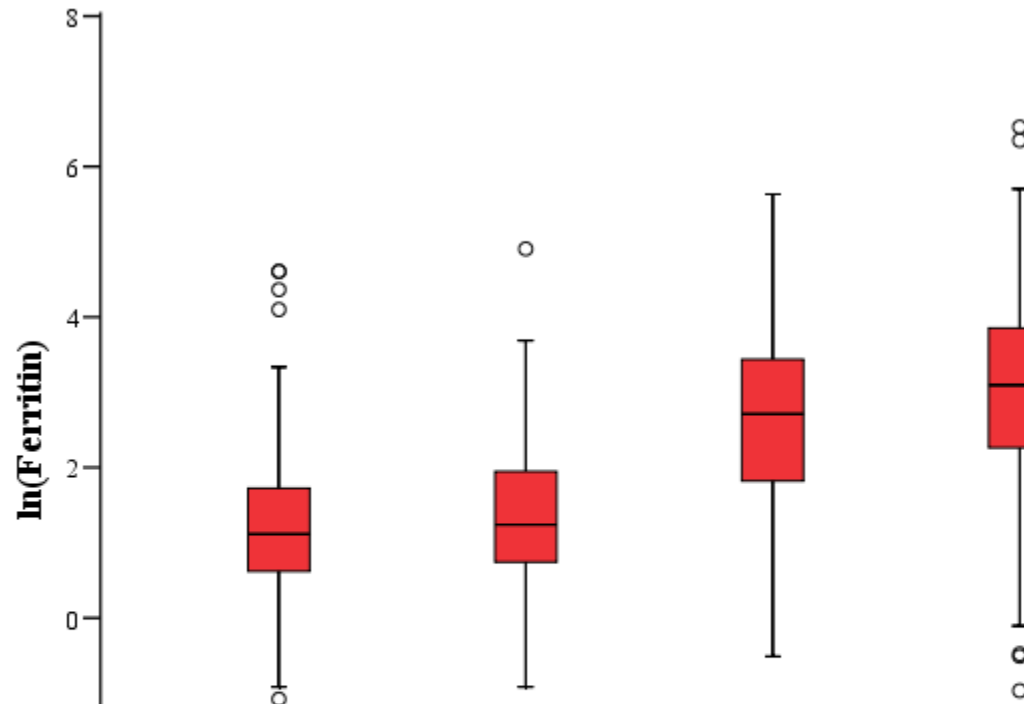
INSS-Stadium \* MYCN-Amplifikation Kreuztabelle

			MYCN-Amplifikation		Gesamt
			nein	ja	
INSS-Stadium	1	Anzahl	304	9	313
		% von INSS-Stadium	97,1%	2,9%	100,0%
		% von MYCN-Amplifikation	21,4%	1,9%	16,5%
	2	Anzahl	223	18	241
		% von INSS-Stadium	92,5%	7,5%	100,0%
		% von MYCN-Amplifikation	15,7%	3,8%	12,7%
	3	Anzahl	320	142	462
		% von INSS-Stadium	69,3%	30,7%	100,0%
		% von MYCN-Amplifikation	22,6%	29,8%	24,4%
	4	Anzahl	572	307	879
		% von INSS-Stadium	65,1%	34,9%	100,0%
		% von MYCN-Amplifikation	40,3%	64,5%	46,4%
Gesamt	Anzahl	1419	476	1895	
	% von INSS-Stadium	74,9%	25,1%	100,0%	
	% von MYCN-Amplifikation	100,0%	100,0%	100,0%	

# Zusammenhang zwischen INSS und $\ln(\text{Ferritin})$



## Zusammenhang zwischen INSS und ln(Ferritin)



- |Schiefe| von  $\ln(\text{Ferritin}) \leq 1$  in allen INSS-Stadien
- Histogramm: eingipflig in allen INSS-Stadien
- Normalverteilung in allen INSS-Stadien erscheint plausibel

## Vergleich einer normalverteilten Größe zwischen mehreren Gruppen

- **Frage:** Unterscheidet sich die logarithmierte Ferritin-Konzentration in den verschiedenen INSS-Stadien?
- **Nullhypothese:** Die logarithmierte Ferritin-Konzentration in den verschiedenen INSS-Stadien unterscheidet sich nicht.
- **Alternativhypothese:** Die logarithmierte Ferritin-Konzentration in den verschiedenen INSS-Stadien unterscheidet sich.
- **Signifikanzniveau:** z.B. 0,05
- **2 Gruppen:** t-Test für unverbundene Stichproben nach Welch
- **> 2 Gruppen:** Einfaktorielle ANalysis Of Variance
- **Voraussetzung:** Normalverteilte stetige Größe in allen Gruppen

## Vergleich einer normalverteilten Größe zwischen mehreren Gruppen

- P-Wert des F-Tests der **einfaktoriellen ANOVA**  $< 0,001$
- Sachaussage:
  - Studienkollektiv
  - Merkmale
  - Signifikanzniveau
  - Signifikant: ja oder nein
  - Falls signifikant: **Richtung** der Aussage
- Die **logarithmierte Ferritin-Konzentration** in den verschiedenen **INSS-Stadien unterscheidet** sich bei **Kindern** und **Jugendlichen** mit einem **Neuroblastom** zum **5%-Niveau signifikant**. Mit steigenden Stadien wächst die **Konzentration**.

## Weitere statistische Tests

- Es gibt sehr **viele verschiedene Tests** (t-Test, Wilcoxon-Test, Fisher-Test,  $X^2$ -Test, Logrank-Test, Likelihood-Ratio Test, ...)
- **Transparenz:** Tests genau **im Protokoll spezifizieren**
- Auch **statistische Programme** im Protokoll spezifizieren
- Wahl des richtigen Tests hängt ab von
  - Zielgröße: **Stetig** (z.B. Ferritin) oder **nominal** (z.B. MYCN)
  - Studiendesign: **unverbunden** (mehrere Gruppen) oder **verbunden** (Paare von Beobachtungen)
  - Zahl der **Gruppen** (2 oder  $> 2$ )
  - Methode: **Normalverteilt** oder **nicht normalverteilt**

Zielgröße

quantitativ

normalverteilt

nicht normalverteilt

unverbunden

verbunden

unverbunden

verbunden

2 Gruppen:  
unverbundener  
t-Test (Welch)  
> 2 Gruppen:  
ANOVA

verbundener  
t-Test

2 Gruppen:  
Mann-Whitney  
U-Test  
> 2 Gruppen:  
Kruskal-Wallis Test

(Wilcoxon-)  
Vorzeichenstest

nominal

Kreuztabelle: 2x2

Kreuztabelle: > 2x2

verbunden

exakter Fisher Test

$\chi^2$ -Test

McNemar Test

Zielgröße

quantitativ

Es gibt weitere zigtausende Tests  
 Holen Sie sich den Rat Ihres Biometrikers!

unverbunden

verbunden

unverbunden

verbunden

2 Gruppen:  
unverbundener  
t-Test (Welch)  
> 2 Gruppen:  
ANOVA

verbundener  
t-Test

2 Gruppen:  
Mann-Whitney  
U-Test  
> 2 Gruppen:  
Kruskal-Wallis Test

(Wilcoxon-)  
Vorzeichenstest

nominal

Kreuztabelle: 2x2

Kreuztabelle: > 2x2

verbunden

exakter Fisher Test

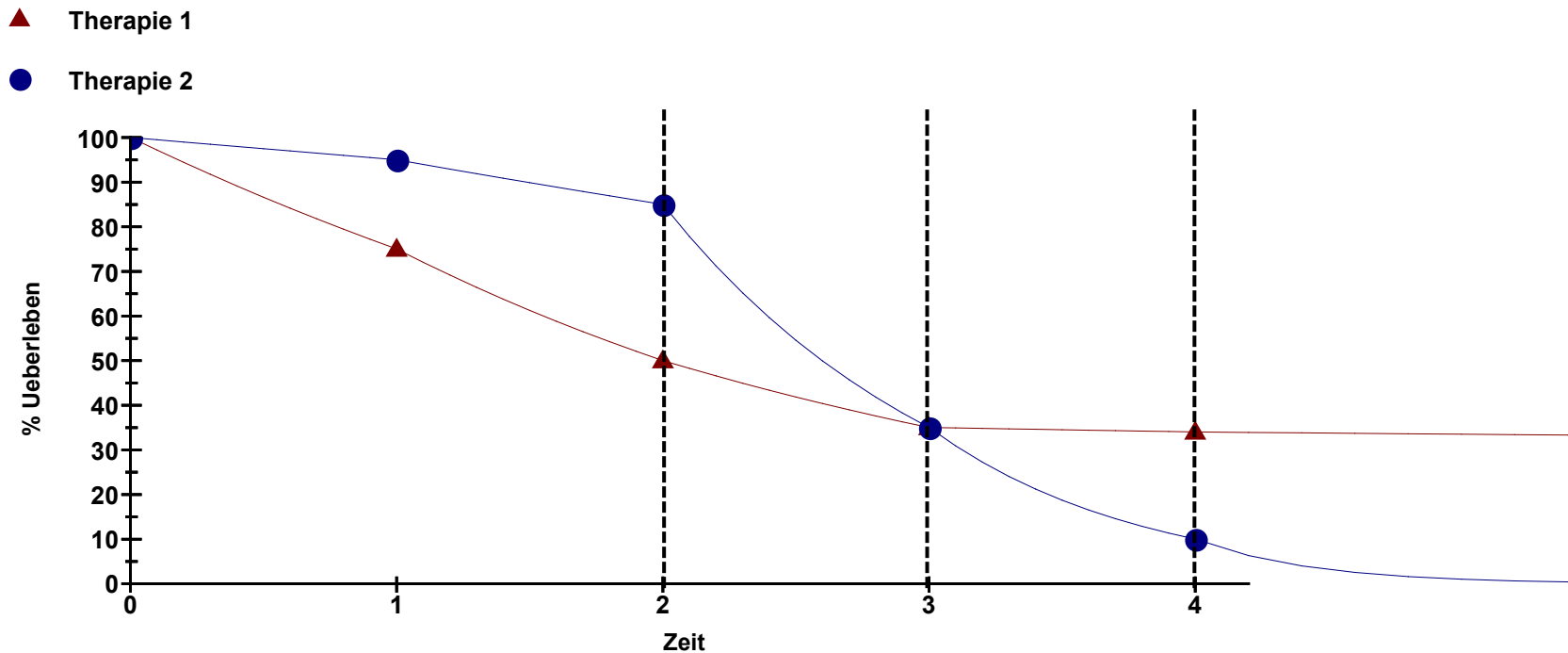
$\chi^2$ -Test

McNemar Test

# Vergleich von Überlebenszeiten

- Szenario:
  - Vergleich einer neuen Therapie mit einer Standardtherapie
  - Vergleich von Merkmalen (z. B. Geschlecht, Schweregrad)
- Studienfrage:  
Wie beeinflusst
  - die Therapie
  - das Merkmaldie Überlebenszeit

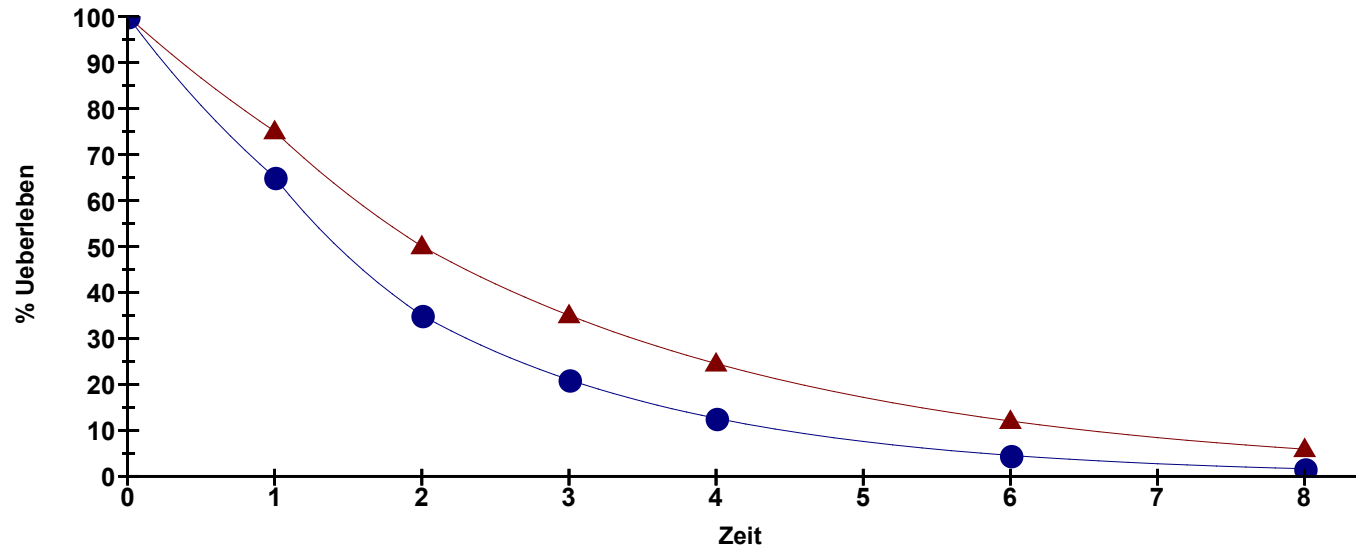
# Wann sind Überlebenszeiten vergleichbar?



Kein Vergleich von Äpfeln und Birnen!

# Proportional Hazard

- ▲ Therapie 1
- Therapie 2



Ähnliche Form der Überlebenszeitkurven

## Proportional Hazard

- **Hazard**: das „**Risiko**“ eines **Ereignisses** zum Zeitpunkt  $t$

$$\text{hazard}(t) = \lim_{\Delta \rightarrow 0} \frac{P(\text{Ereignis in } [t, t + \Delta) \mid \text{kein Ereignis in } [0, t])}{\Delta}$$

- **Hazard Ratio** zum Zeitpunkt  $t$ :

$$\text{hr}(t) = \frac{\text{hazard}(t) \text{ unter der neuen Therapie}}{\text{hazard}(t) \text{ unter der Standardtherapie}}$$

$< 1$ : **besser**

- $\text{hr}(t) = 1 \iff$  die **neue Therapie** ist **gleich gut** zum Zeitpunkt  $t$

$> 1$ : **schlechter**

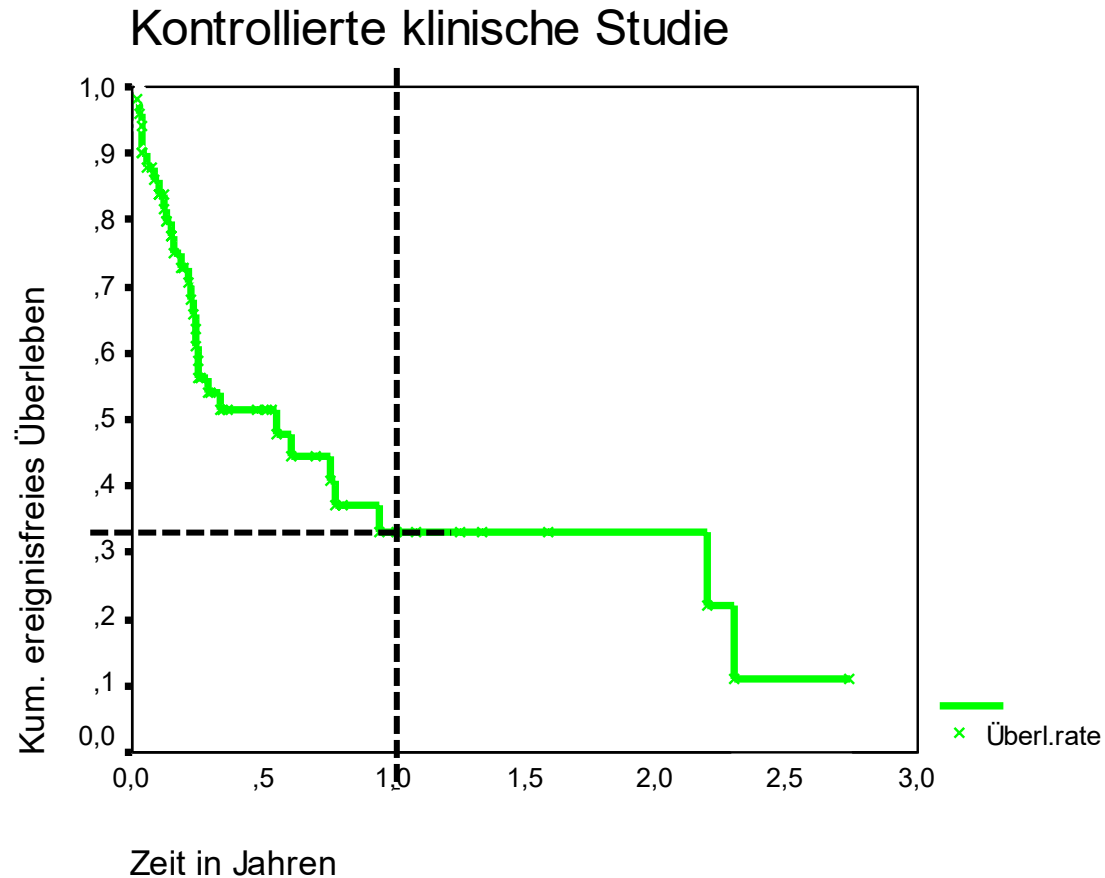
- **Proportional Hazard**:  $\text{hr}(t) = \text{hr} = \text{konstant}$   
die Formen der **Überlebenszeitkurven** sind **ähnlich**

## Statistische Tests

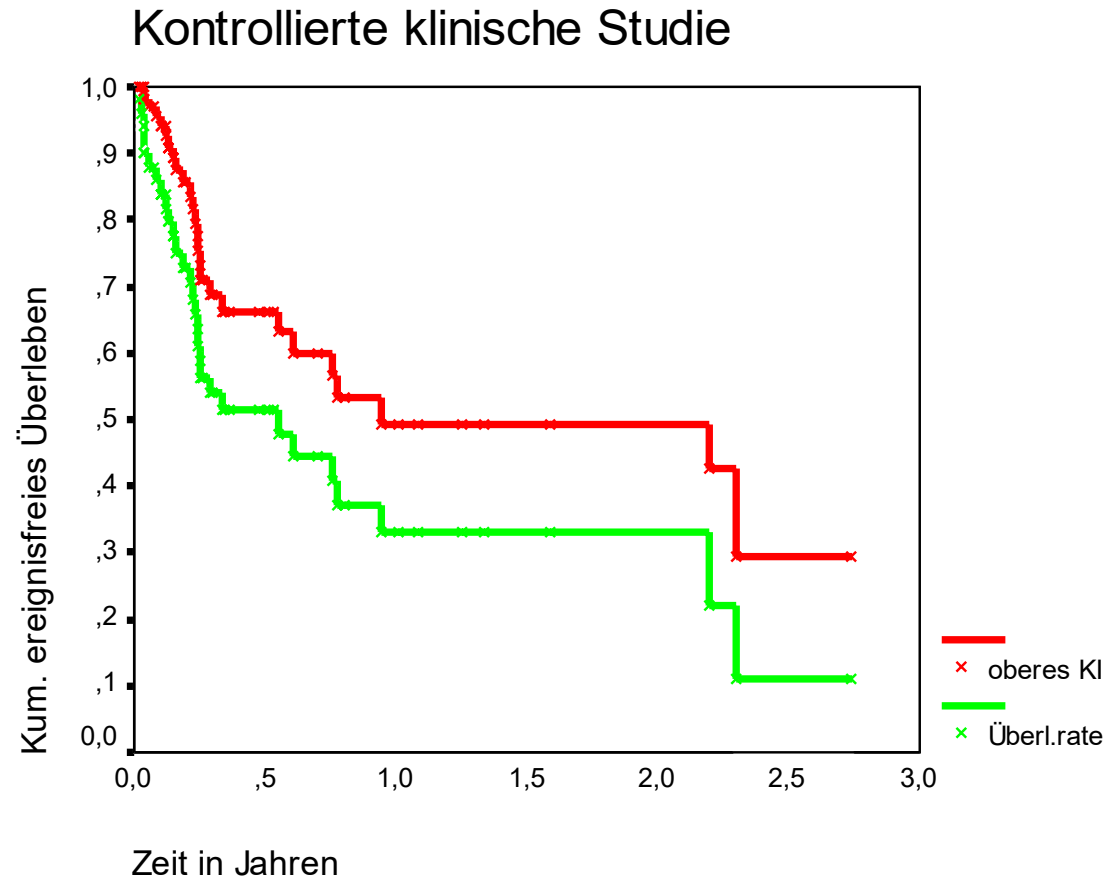
- Frage: Sind die Überlebenszeitkurven zufällig unterschiedlich?
- Königstest: Log-Rank Test
- Idee: erwartete – beobachtete Anzahl von Ereignissen
- Voraussetzung: Überlebenszeitkurven schneiden sich nicht
- Optimal: Proportional Hazard
- Alternativen:
  - verallgemeinerter Wilcoxon = Breslow Test  
Gewicht auf frühe Ereignisse
  - Tarone-Ware Test  
Kompromiss zwischen Logrank und Breslow Test



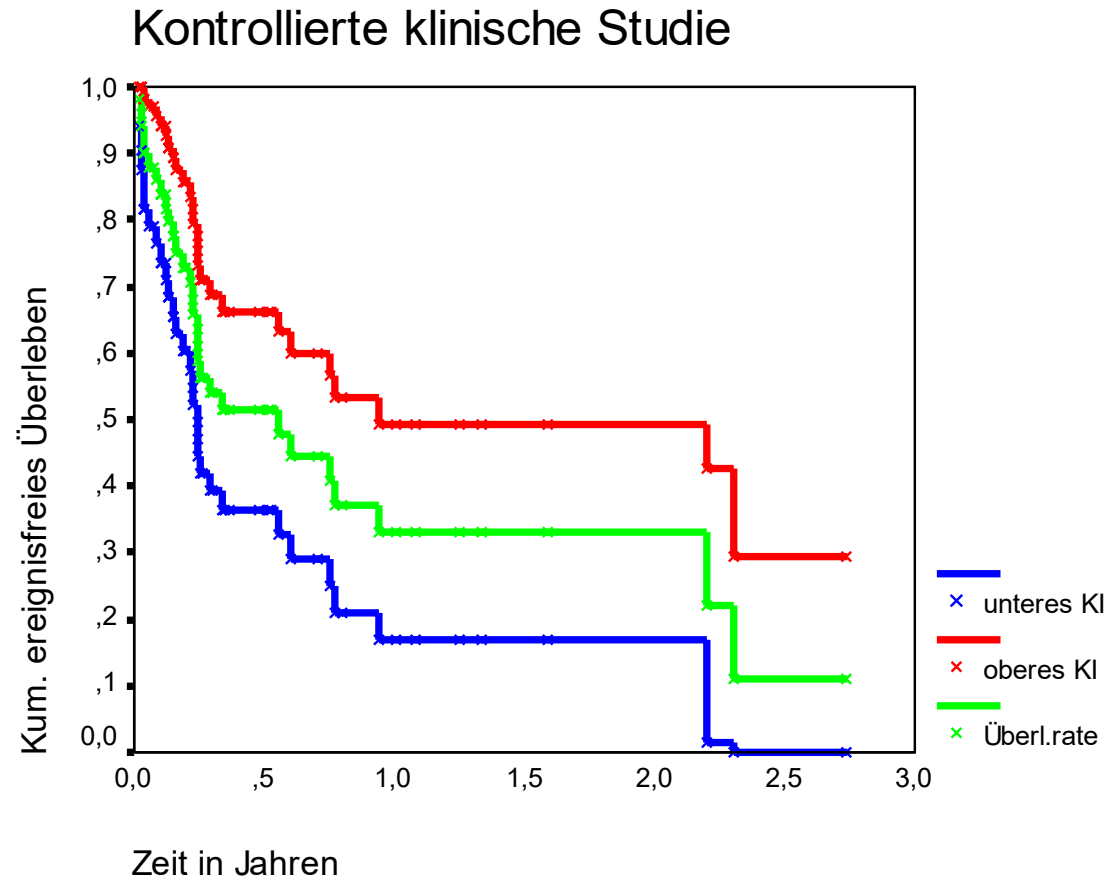
# Überlebenszeitkurve nach Kaplan-Meier



# Überlebenszeitkurve mit Konfidenzintervall



# Überlebenszeitkurve mit Konfidenzintervall



## Hypothesen und Tests – NB 2004

- **Zielgröße:** Ereignisfreies Überleben (EFS)
- **Fragestellung:** führt die intensivierete Induktionstherapie zu einem anderen EFS als die Standardinduktionstherapie?
- **Zweiseitige Nullhypothese:**  
die intensivierete Induktionstherapie führt zu **keinem anderen EFS** als die Standardinduktionstherapie.
- **Alternativhypothese:** die intensivierete Induktionstherapie führt zu **einem anderen EFS** als die Standardinduktionstherapie.
- **Test:** zweiseitiger Logrank-Test
- **Deskription:** Kaplan-Meier Kurven + **KI**, Quartile, EFSraten
- **Software:** SPSS

# Vorlesungsinhalt

- Deskriptive Statistik
- Überlebenszeiten
- Statistisches Testen
  - Prinzipien
  - Spezielle Tests
  - **Multiples Testen**
- Fallzahlplanung / Adaptive Designs
- Regressionsmodelle
  - Logistische Regression
  - Coxregression

## Multiples Testen

Variable	Verum N=50	Placebo N=50	p-Wert
Anzahl (%) an Patienten			
Tod	2 (4%)	1 (2%)	0.98
Progression	6 (12%)	12 (24%)	0.19
Remission	30 (60%)	20 (40%)	0.07
Schmerz	10 (20%)	10 (20%)	1.00
Gute Lebensqualität	14 (28%)	5 (10%)	0.04

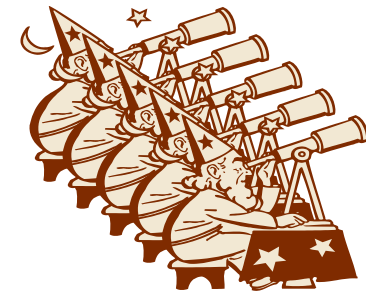
# Multiples Testen

Problem:

je mehr man anschaut ...

Zielvariable	Signifikanz- niveau
Tod	5%
Progression	5%
Remission	5%
Schmerz	5%
Lebensqualität	5%

Insgesamt bis zu 25%



... desto größer die Gefahr,  
einen zufälligen  
Unterschied zu finden  
(„ $\alpha$ -Inflation“)

## $\alpha$ - Adjustierung

Problem:

Zielvariable	Signifikanz- niveau
Tod	<del>5%</del> 1%
Progression	<del>5%</del> 1%
Remission	<del>5%</del> 1%
Schmerz	<del>5%</del> 1%
Lebensqualität	<del>5%</del> 1%
<hr/>	
Insgesamt bis zu	<del>25%</del> 5%

Lösungen:

A) Bonferroni-Methode:  
Signifikanzniveau / #Tests  
⇒ höhere Fallzahl !

## $\alpha$ - Adjustierung

Problem:

Zielvariable	Signifikanz- niveau
Tod	5%
Progression	<del>5%</del>
Remission	<del>5%</del>
Schmerz	<del>5%</del>
Lebensqualität	<del>5%</del>

~~Insgesamt bis zu 25%~~

Lösungen:

- A) Bonferroni-Methode:  
Signifikanzniveau / #Tests  
⇒ höhere Fallzahl !
- B) Auswahl eines **Hauptziels**  
für konfirmatorischen Test  
und explorative Prüfung  
der **Nebenziele**

## $\alpha$ - Adjustierung

Problem:

Zielvariable	Signifikanz- niveau	
Tod	5%	1.
Progression	5%	2.
Remission	5%	3.
Schmerz	5%	4.
Lebensqualität	5%	5.
Insgesamt bis zu <del>25%</del>		5%

Lösungen:

- A) Bonferroni-Methode:  
Signifikanzniveau / #Tests  
⇒ höhere Fallzahl !
- B) Auswahl eines Hauptziels  
für konfirmatorischen Test  
und explorative Prüfung  
der Nebenziele
- C) Hierarchisches Testen  
nacheinander Testen bis  
ein Ergebnis nicht sign. ist

## $\alpha$ - Adjustierung

Problem:

Zielvariable	Signifikanz- niveau
Tod	5%
Progression	5%
Remission	5%
Schmerz	5%
Lebensqualität	5%

Insgesamt bis zu ~~25%~~ 5%

Lösungen:

- A) Bonferroni-Methode:  
Signifikanzniveau / #Tests  
⇒ höhere Fallzahl !
- B) Auswahl eines Hauptziels  
für konfirmatorischen Test  
und explorative Prüfung  
der Nebenziele
- C) Hierarchisches Testen  
nacheinander Testen bis  
ein Ergebnis nicht sign. ist

• • •

# Typen von Fragestellungen

- **Deskriptiv**: Beschreibung der untersuchten Studieneinheiten (Patienten, Probanden, Tiere ...)
- **Explorativ**:
  - **Erkennen** von Besonderheiten in der Studie
  - **Bewertung** der Besonderheiten (wie zufällig ist der Effekt?)
  - **Kein Beweis** der Besonderheiten oder Thesen
- **Konfirmatorisch**:
  - **Beweis von Thesen**
  - **Cave**: **wenige konfirmatorische Fragestellungen**, sonst sehr kleines lokales Signifikanzniveau

## Haupt- und Nebenziele

- Hauptziele (konfirmatorisch):
  - rechtfertigen die Durchführung der Studie
  - Erfolg der Studie wird für diese Ziele geplant
  - Faustregel: so viele wie nötig, so wenige wie möglich
- Nebenziele (explorativ):
  - weitere erfasste, interessante Parameter
  - Generierung neuer Fragen
  - u.a. für Subgruppen
- Aber:  
p-Wert (explorativ) ist nicht gleich p-Wert (konfirmatorisch)

## Multiples Testen – NB 2004

- Signifikanzniveau: 5%
- Nur eine Hauptzielgröße: Ereignisfreies Überleben (EFS)
- Keine  $\alpha$ -Adjustierung nötig
- Nebenfragestellungen: circa 50

# Vorlesungsinhalt

- Deskriptive Statistik
- Überlebenszeiten
- Statistisches Testen
  - Prinzipien
  - Spezielle Tests
  - Multiples Testen
- **Fallzahlplanung** / Adaptive Designs
- Regressionsmodelle
  - Logistische Regression
  - Coxregression

## Grundidee des statistischen Testens

Zu untersuchender Effekt	Studie zeigt keinen Effekt	Studie zeigt einen Effekt
In Wirklichkeit gibt es keinen Effekt	Richtige Studienaussage	Fehler 1. Art = Typ I – Fehler
In <b>Wirklichkeit</b> gibt es einen <b>Effekt</b>	Fehler 2. Art = Typ II – Fehler	Richtige Studienaussage

Wahrscheinlichkeit eines **Fehlers 2. Art**  $\beta$ :

$1-\beta = \text{Power}$ : geplant 70%, 80% oder 90% mit **richtiger Fallzahl**

# Erfolgreich mit der richtigen Zahl von Patienten

Aussageunsicherheit ~  
Signifikanzniveau (5%, 1%)

Konfirmatorische  
Fragestellungen

Tests

Erwarteter  $\geq$   
klinisch relevanter  
Studieneffekt

Fallzahl

Studiendesign  
(Länge der Studie,...)

Streuung d. Studieneffekte

Gewünschte Erfolgswahrscheinlichkeit  
= Power (80%, 90%)

# Wann wird die Fallzahl groß?

Aussageunsicherheit ~  
Signifikanzniveau

Konfirmatorische  
Fragestellungen

Tests

**Fallzahl**

Studiendesign  
(Länge der Studie,...)

Erwarteter  $\geq$   
klinisch relevanter  
Studieneffekt

Streuung d. Studieneffekte

Gewünschte Erfolgswahrscheinlichkeit  
= Power

# Wann wird die Fallzahl klein?

## Signifikanzniveau

Konfirmatorische  
Fragestellungen

Tests

Studiendesign  
(Länge der Studie,...)

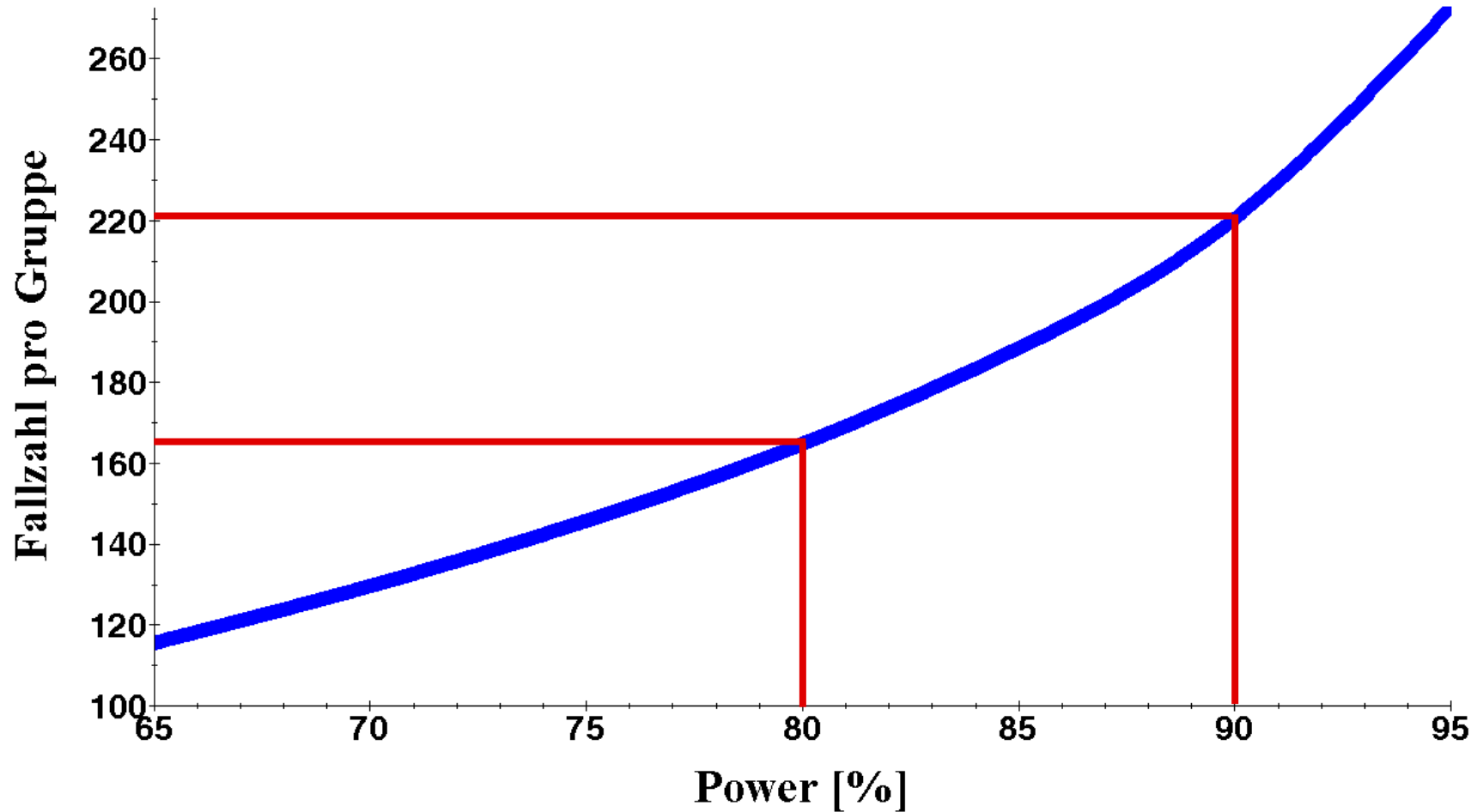
Erwarteter  $\geq$   
klinisch relevanter  
Studieneffekt

Fallzahl

Streuung d. Studieneffekte

Gewünschte Erfolgswahrscheinlichkeit  
= Power

## NB 2004: Power vs. Fallzahl



## Tipps für die Fallzahlplanung

- Kontaktieren Sie Ihren **Biometriker** so früh wie möglich
- Lassen Sie sich Ihre **benötigte Fallzahl berechnen**
- Beginnen Sie **keine Studie, die 1.000.000 Patienten benötigt**
- Sparen Sie Zeit: **warum 200 Patienten, falls 100 reichen**
- Vorsicht vor zu großer **Euphorie**:  
**Studieneffekte** werden praktisch immer **überschätzt**  
Bei großem Vorteil der neuen Therapie:  
ist die **Standardtherapie ethisch noch vertretbar?**  
Aber: der **Vorteil** der neuen Therapie ist bisher **nicht bewiesen!**
- Die **Rekrutierungsrate** muss **realistisch** sein: Vorstudien
- Die vermuteten **Effekte** müssen **belegt** werden: z.B. **Pubmed**

# Literatursuche – PubMed

http://www.pubmed.org  
 neuroblastoma “high risk” children  
 Results: 1 –20 of 291

The screenshot shows a web browser window displaying the PubMed search results for the query "neuroblastoma high risk children". The browser title is "neuroblastoma high risk children - PubMed result - Microsoft Internet Explorer". The address bar shows "http://www.pubmed.org". The search results are displayed in a list format, with the first seven items visible. Each item includes a checkbox, a title, and a brief description. The search filters on the right side show "All (291)" results, with options to "Review (48)" or "Free Full Text (61)". The search details at the bottom show the query as "neuroblastoma" [MeSH Terms].

1. Lessig MK.  
 J Pediatr Oncol Nurs. 2009 Jul-Aug;26(4):208-16. Review.  
 PMID: 19726792 [PubMed - indexed for MEDLINE]  
[Related articles](#)

[Bcl6 is expressed in neuroblastoma: tumor cell type-specific expression predicts outcome.](#)

2. Chamdin A, Jarzembowski JA, Subramanian C, Kuick R, Lee JS, Kwok RP, Castle VP, Opiari AW.  
 Transl Oncol. 2009 Aug 18;2(3):128-37.  
 PMID: 19701497 [PubMed - in process]  
[Related articles](#) [Free article](#)

[High-dose iodine-131-metaiodobenzylguanidine with haploidentical stem cell transplantation and posttransplant immunotherapy in children with relapsed/refractory neuroblastoma.](#)

3. Toporski J, Garkavij M, Tennvall J, Ora I, Gleisner KS, Dykes JH, Lenhoff S, Juliusson G, Scheduling S, Turkiewicz D, Békássy AN.  
 Biol Blood Marrow Transplant. 2009 Sep;15(9):1077-85. Epub 2009 Jul 8.  
 PMID: 19660720 [PubMed - indexed for MEDLINE]  
[Related articles](#)

[High-dose chemotherapy and autologous stem cell rescue in patients with high-risk stage 3 neuroblastoma: 10-year experience at a single center.](#)

4. Suh JM, Yoo KH, Sung KW, Kim JY, Cho EJ, Koo HH, Lee SK, Kim J, Lim do H, Suh YL, Kim DW.  
 J Korean Med Sci. 2009 Aug;24(4):660-7. Epub 2009 Jul 29.  
 PMID: 19654949 [PubMed - indexed for MEDLINE]  
[Related articles](#) [Free article](#)

[\[Treatment results of neuroblastoma in children in the Republic of Belarus\]](#)

5. Proteskovskaja IV, Savich TV, Mareiko IuE, Savva NN, Aleinikova OV.  
 Vopr Onkol. 2009;55(2):215-20. Russian.  
 PMID: 19514379 [PubMed - indexed for MEDLINE]  
[Related articles](#)

[Local control of the primary tumour in metastatic neuroblastoma.](#)

6. Sultan I, Ghandour K, Al-Jumaily U, Hashem S, Rodriguez-Galindo C.  
 Eur J Cancer. 2009 Jul;45(10):1728-32. Epub 2009 May 15.  
 PMID: 19447607 [PubMed - indexed for MEDLINE]  
[Related articles](#)

[A safer regimen for high-risk neuroblastoma.](#)

7. Felix CA.  
 Pediatr Blood Cancer. 2009. Jul;53(1):3-6. No abstract available.

Filter your results:  
 All (291)  
[Review \(48\)](#)  
[Free Full Text \(61\)](#)  
[Manage Filters](#)

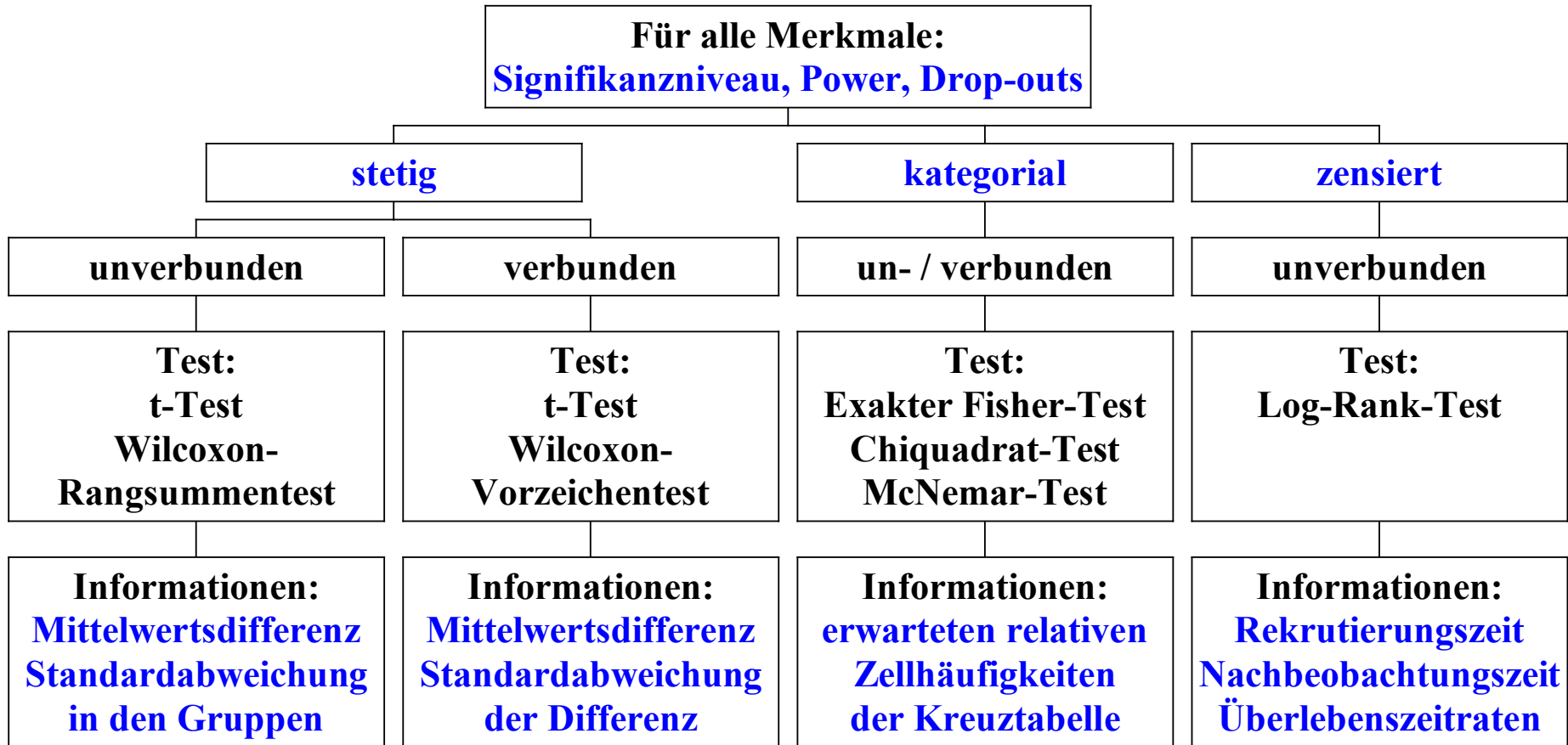
Titles with your search terms  
 Phase I trial of oral irinotecan and temozolomide for children with relapsed h[...]  
 Outcomes of the POG 9340/9341/9342 trials for children with high[...]  
 A case series of children with high-risk metastatic neuro[...]  
 See more...

16 free full-text articles in PubMed Central  
 Bcl6 is expressed in neuroblastoma: tumor cell type-specific expression[...]  
 High-dose chemotherapy and autologous stem cell rescue in patients v[...]  
 Interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptor levels as markers of dise[...]  
 See all (16)...

Find related data  
 Database: Select  
 Find items

Search details  
 ["neuroblastoma"] [MeSH Terms]

# Wichtige Informationen für die Fallzahlplanung



# Vorlesungsinhalt

- Deskriptive Statistik
- Überlebenszeiten
- Statistisches Testen
  - Prinzipien
  - Spezielle Tests
  - Multiples Testen
- Fallzahlplanung / **Adaptive Designs**
- Regressionsmodelle
  - Logistische Regression
  - Coxregression

## Warum brauchen wir Flexibilität?

- **Informationen** vor Beginn der Studie sind häufig **unsicher** und **verzerrt**
- **Zwischenanalysen** sind oft notwendig bei langer Studiendauer
- **Ethische Gründe**: evidente Überlegenheit einer Therapie  
*„... it is recognised that safety must be monitored in all trials and therefore the need for formal procedures to cover early stopping for safety reasons should always be considered.“*  
(ICH Guideline, 05.02.98)
- **Ökonomische Gründe**  
kein Effekt mehr nachweisbar  $\Rightarrow$  neuer Therapieansatz

# Warum brauchen wir Regeln für Zwischenanalysen?

Mehrere Zwischenauswertungen zum Signifikanzniveau 5%  $\Rightarrow$   
**Wahrscheinlichkeit einer falschen „Signifikanz“  $\gg$  5% !!**

Zahl der Zwischenanalysen	1	2	3	4	5	10	100	1000
Tatsächliches Signifikanzniveau	5%	8.4%	10.7%	12.6%	14.1%	19.4%	37.4%	52.8%

# Warum brauchen wir Regeln für Zwischenanalysen?

Mehrere Zwischenauswertungen zum Signifikanzniveau 5%  $\Rightarrow$   
**Wahrscheinlichkeit einer falschen „Signifikanz“  $\gg$  5% !!**

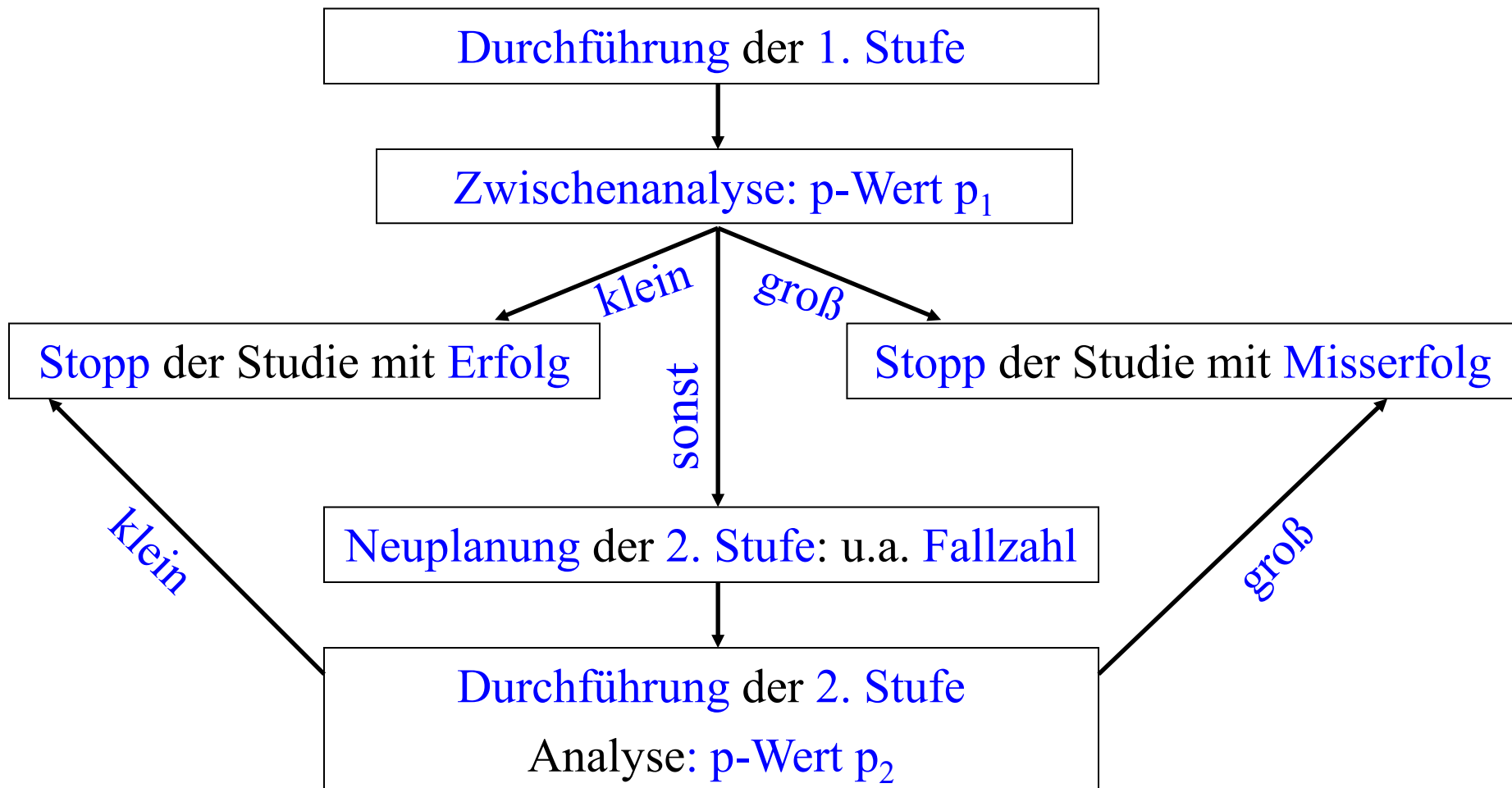
Zahl der Zwischenanalysen	1	2	3	100	1000
Tatsächliches Signifikanzniveau	5%			14.1%	52.8%

*Inflation des Signifikanzniveaus*

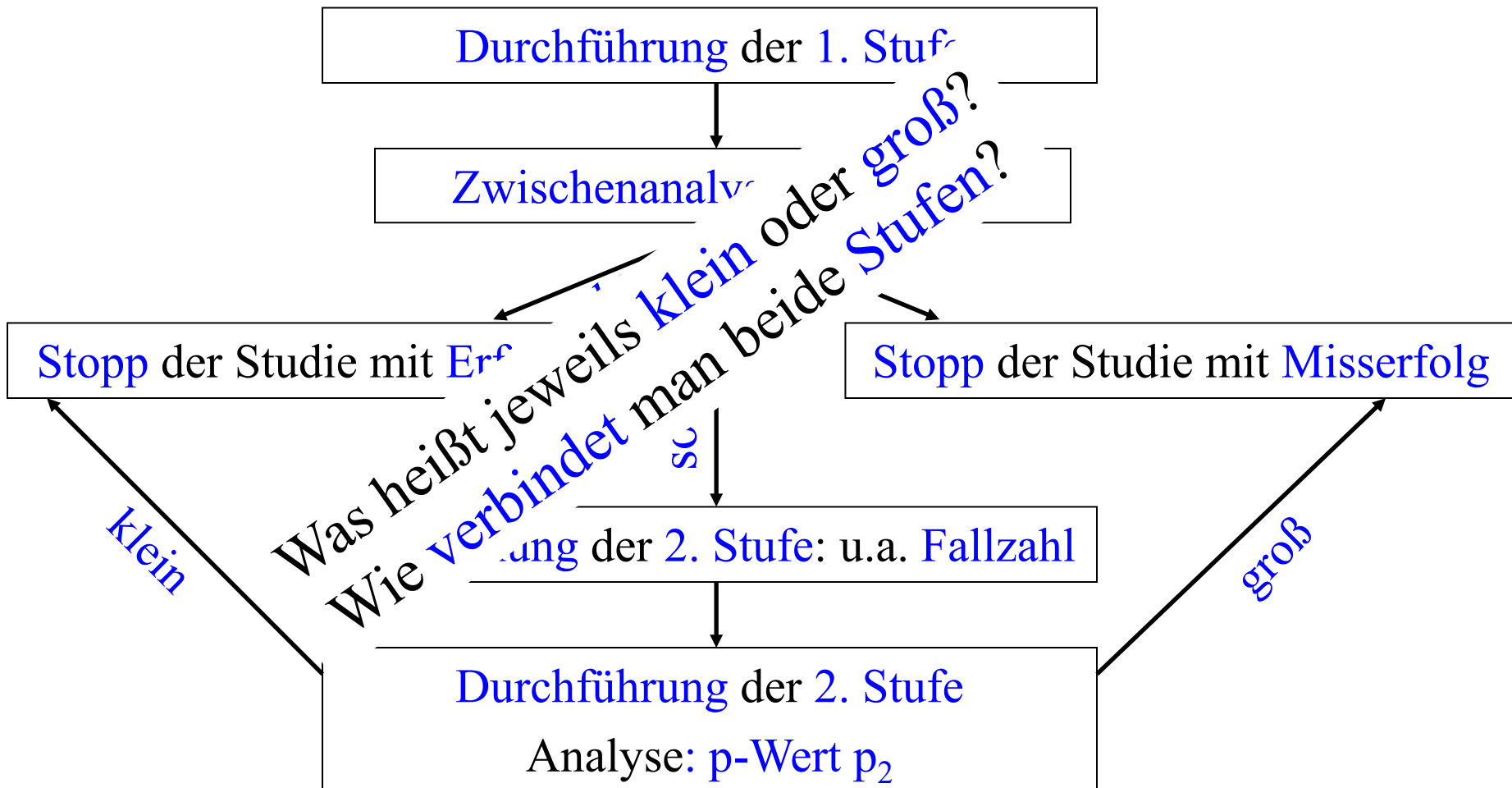
# Typen von Zwischenanalysen

- **Pilotstudie**
  - Ziel: Schätzung des Effektes
  - Patienten für Hauptstudie verloren
- **Gruppensequentielles Design** (seit 70er)
  - Gesamtfallzahl wird vor Studienbeginn festgelegt
  - Zwischenanalyse nach festgelegter Zeit, Patientenzahl, ...
  - Entscheidung über Erfolg, Misserfolg oder Weiterführung
- **Adaptives Design** (seit 90er)
  - Studie wird nach jeder Zwischenanalyse neu geplant
  - Ergebnisse der bisherigen Studie werden genutzt

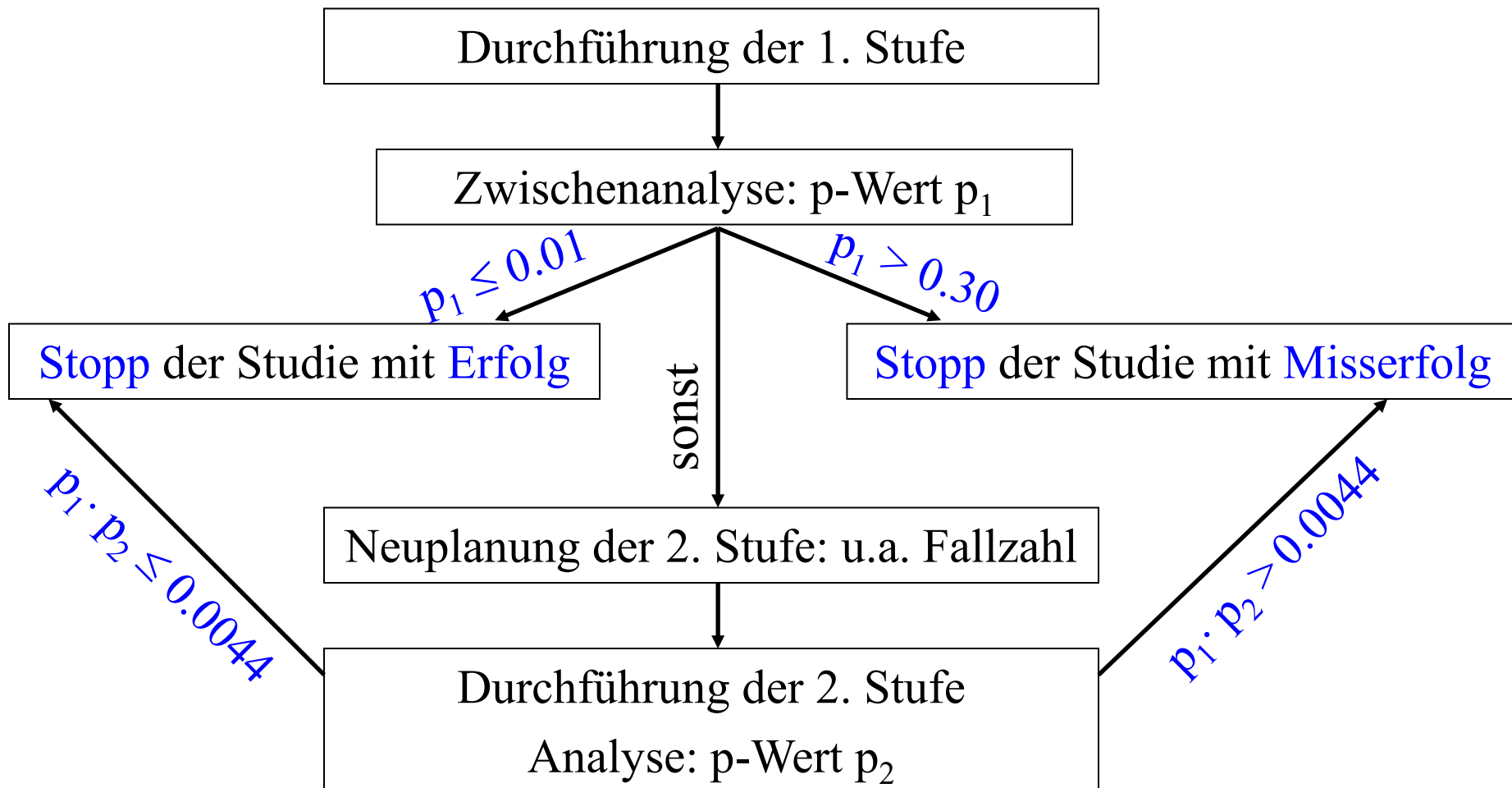
# Prinzip einer adaptiv-sequentiellen Studie



# Prinzip einer adaptiv-sequentiellen Studie



## Beispiel - Bauer und Köhne Design (1994) mit $\alpha = 0.025$



## Was können adaptive Designs leisten?

- Beendigung der Studie, falls das **Studienziel erreicht** wurde
- Beendigung der Studie, falls die **Weiterführung zwecklos** ist
- Anpassung der **Fallzahl** an beobachtete Studieneffekte
- Anpassung des **Studiendesigns** an neue Erkenntnisse
- Anpassung der **Studienziele** an neue Erkenntnisse
- Flexible **Zeitpunkte** der Analyse
- Flexibles **Studienende**
- **Schnellere** Ergebnisse **im Mittel**
- **Geringere Fallzahlen** bzw. höhere Power **im Mittel**

Im **schlimmsten Fall** höhere **Fallzahlen** nötig bei **kleinem Studieneffekt**



## Zwischenanalysen – NB 2004

- **2 Zwischenanalysen:** nach  $1/3$  &  $2/3$  der erwarteten Ereignisse
- Entscheidung über **Beendigung oder Fortführung** der Studie, falls das Studienziel erreicht wurde oder unrealistisch ist
- Durch Zwischenanalysen **max. Fallzahl 360 statt 330** Patienten (nach NB 97: 60 Patienten / Jahr, 6 Jahre Rekrutierung)
- **Im Mittel kürzere Studienzeit**
- Möglichkeit das gesamte Studiendesign während der Studie **jederzeit adaptiv zu verändern**



# Vorlesungsinhalt

- Deskriptive Statistik
- Überlebenszeiten
- Statistisches Testen
  - Prinzipien
  - Spezielle Tests
  - Multiples Testen
- Fallzahlplanung / Adaptive Designs
- **Regressionsmodelle**
  - Logistische Regression
  - Coxregression

# Regressionsmodelle

- Einflussgrößen → Zielgröße (Alter, Geschlecht → Blutdruck)
- Zielgröße entscheidet über das Regressionsmodell
  - stetige Zielgröße → lineare Regression
  - binäre Zielgröße → logistische Regression
  - zensierte Zielgröße (Überlebenszeiten) → Cox-Regression
  - Anzahl: 1
- Einflussgrößen entscheiden über die Komplexität
  - 1 → einfache Regression
  - $> 1$  → multivariable / multiple (/ multivariate) Regression
  - quantitative oder qualitative Einflussgrößen möglich

## Regressionsmodelle - Ziele

- Vorhersage = **Prognose** der **Zielgröße** durch **Einflussgrößen**
- Identifikation **prognostisch relevanter** Einflussgrößen
- Identifikation **prädiktiver** Einflussgrößen:
  - bei welchen **Ausprägungen** wirkt die **Therapie**
  - **Mammaca.:** **Östrogenrezeptorstatus** → **Hormontherapie**
- Wie wirken **mehrere Einflüsse gleichzeitig** auf eine Zielgröße?
  - **Korrektur heterogener Stichproben**
  - Ohne Alterskorrektur: **ältere Frauen, jüngere Männer** ⇒ **Frauen** haben **vermeintlich** den **höheren Blutdruck**
- Identifikation **unabhängiger Einflussgrößen**: prognostischer oder prädiktiver Wert zusätzlich zu bekannten Einflüssen

# Einfache lineare Regression

- Beispiel NB 2004: hängt  $\log(\text{Ferritin})$  von  $\log(\text{LDH})$  ab
- Allgemein:
  - $Y$  = abhängige Variable = Zielgröße (z. B.  $\log(\text{Ferritin})$ )
  - $X$  = unabhängige Variable = Einflussgröße (z. B.  $\log(\text{LDH})$ )
- Modell:
  - deterministisch:  $Y = a + b \cdot X$
  - stochastisch:  $Y = a + b \cdot X + \varepsilon$ 
    - $\varepsilon$ : normalverteilt, Erwartungswert = 0, gleiche Varianz
- Begriffe: Regressionskoeffizienten  $a$  und  $b$ 
  - $a$  heißt Achsenabschnitt = Intercept
  - $b$  heißt Steigung = Slope

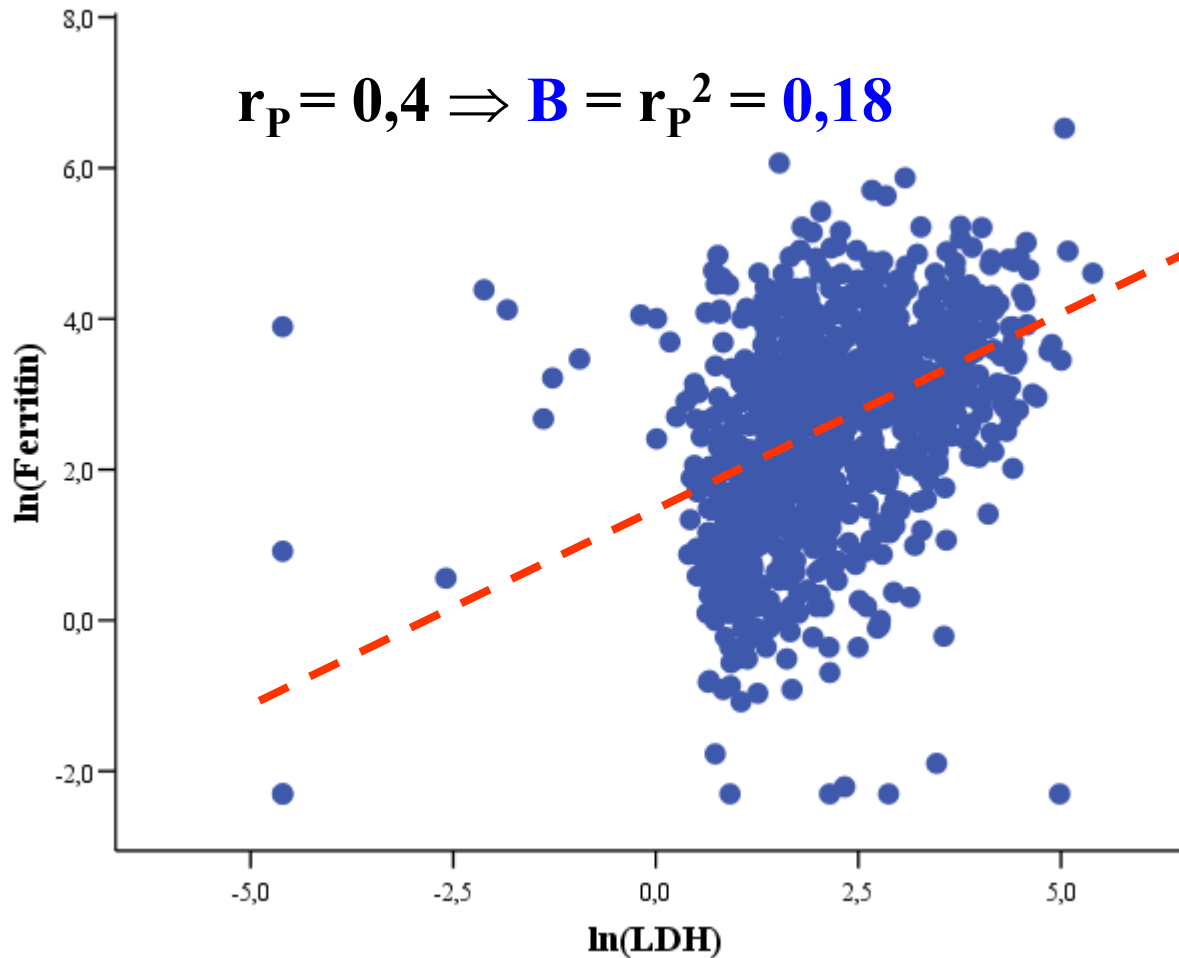
## Einfache lineare Regression

- Modell:  $Y = a + b \cdot X + \varepsilon \Rightarrow$   
Ist Einflussgröße  $X = x$ , so ist der erwartete Y-Wert  $y = a + b \cdot x$
- Beispiel NB 2004:  $\log(\text{Ferritin})$  [ $\log(\text{ng/ml})$ ] =  
 $1,4 \log(\text{ng/ml}) + 0,5 \log(\text{ng/ml})/\log(\text{U/l}) \cdot \log(\text{LDH})$  [ $\log(\text{U/l})$ ]
- Interpretation des Achsenabschnitts  $1,4 \log(\text{ng/ml})$ :  
bei einem  $\log(\text{LDH})$ -Wert von  $0 \log(\text{U/l})$  wird  
ein  $\log(\text{Ferritin})$ -Wert von  $1,4 \log(\text{ng/ml})$  erwartet
- Interpretation der Steigung  $0,5 \log(\text{ng/ml})/\log(\text{U/l})$ :  
steigt der  $\log(\text{LDH})$ -Wert um  $1 \log(\text{U/l})$ ,  
so steigt der erwartete  $\log(\text{Ferritin})$ -Wert um  $0,5 \log(\text{ng/ml})$

# Einfache lineare Regression

- Einheiten nicht vergessen
- Keine Extrapolationen: Regressionsgleichung nur gültig für Wertebereich -4,6 bis 5,4  $\log(U/l)$  von  $\log(\text{LDH})$
- Frage: Wie stark ist der Zusammenhang zwischen X und Y
- Antwort: Bestimmtheitsmaß B
  - $B = 1 - \Sigma(Y_i - a - b \cdot X_i)^2 / \Sigma(Y_i - Y_M)^2$ ;  $Y_M$  = Mittelwert v. Y
  - Anteil der Varianz von Y, der durch  $a + b \cdot X$  erklärt wird
  - B: vorhersagbare Streuung, 1-B: zufällige Streuung
  - Oft: guter linearer Zusammenhang  $\leftrightarrow B > 50\%$
  - $B = r_p^2 \in [0; 1] \Rightarrow$  zeigt keine Richtung d. Zusammenhangs

# Zusammenhang zwischen $\ln(\text{LDH})$ und $\ln(\text{Ferritin})$



Bestimmtheitsmaß:

$$0 \leq B \leq 1$$

Korrelationskoeff.:

$$-1 \leq r_p \leq 1$$

Steigung:

$$-\infty < b < \infty$$

$$b < 0 \Leftrightarrow r_p < 0$$

$$b > 0 \Leftrightarrow r_p > 0$$

# Vorlesungsinhalt

- Deskriptive Statistik
- Überlebenszeiten
- Statistisches Testen
  - Prinzipien
  - Spezielle Tests
  - Multiples Testen
- Fallzahlplanung / Adaptive Designs
- Regressionsmodelle
  - **Logistische Regression**
  - Coxregression

## Fragestellung

- Wie hängt eine binäre Zielgröße von mehreren Einflussgrößen ab?
- Beispiel (B.W. Brown 1980 aus [1]):  
Population: Patienten mit Prostatakarzinom  
Zielgröße = Befall regionaler Lymphknoten (ja/nein)  
Einflussgrößen = Grading (niedrig/hoch),  
saure Phosphatase im Serum (King-Armstrong Einheiten),  
Röntgenbefund (negativ/positiv),  
Tumorgröße (klein/groß)

## Fragestellung

- Wie hängt **eine binäre** Zielgröße von mehreren Einflussgrößen ab?
- Beispiel (B.W. Brown 1980 aus [1]):  
Population: Patienten mit Prostatakarzinom  
Zielgröße = **Befall regionaler Lymphknoten (ja/nein)**  
Einflussgrößen = Grading (niedrig/hoch),  
saure Phosphatase im Serum (King-Armstrong Einheiten),  
Röntgenbefund (negativ/positiv),  
Tumorgröße (klein/groß)

## Fragestellung

- Wie hängt eine binäre Zielgröße von **mehreren Einflussgrößen** ab?
- Beispiel (B.W. Brown 1980 aus [1]):  
Population: Patienten mit Prostatakarzinom  
Zielgröße = Befall regionaler Lymphknoten (ja/nein)  
Einflussgrößen = Grading (niedrig/hoch),  
saure Phosphatase im Serum (King-Armstrong Einheiten),  
Röntgenbefund (negativ/positiv),  
Tumorgröße (klein/groß)

## Fragestellung

- Wie hängt eine binäre Zielgröße von mehreren Einflussgrößen ab?
- Beispiel (B.W. Brown 1980 aus [1]):  
Population: Patienten mit Prostatakarzinom  
Zielgröße = Befall regionaler Lymphknoten (ja/nein)  
Einflussgrößen = Grading (**niedrig/hoch**),  
saure Phosphatase im Serum (King-Armstrong Einheiten),  
Röntgenbefund (**negativ/positiv**),  
Tumorgröße (**klein/groß**)

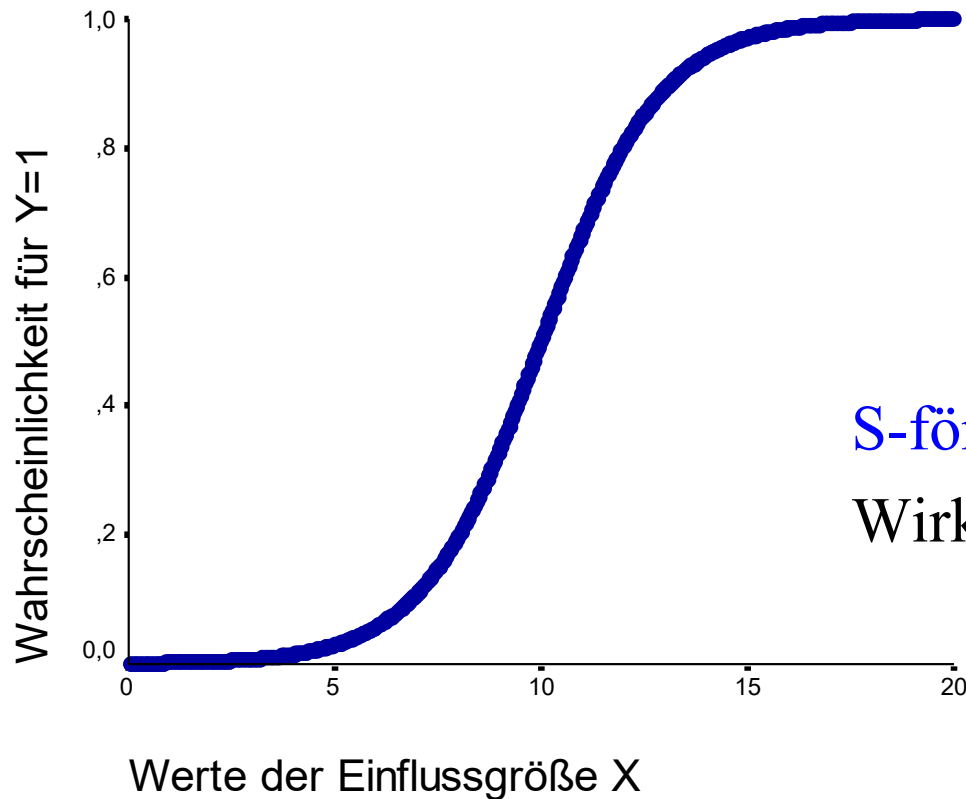
## Fragestellung

- Wie hängt eine binäre Zielgröße von mehreren Einflussgrößen ab?
- Beispiel (B.W. Brown 1980 aus [1]):  
Population: Patienten mit Prostatakarzinom  
Zielgröße = Befall regionaler Lymphknoten (ja/nein)  
Einflussgrößen = Grading (niedrig/hoch),  
saure Phosphatase im Serum (**King-Armstrong Einheiten**),  
Röntgenbefund (negativ/positiv),  
Tumorgröße (klein/groß)

## Wünsche an die Modellierung

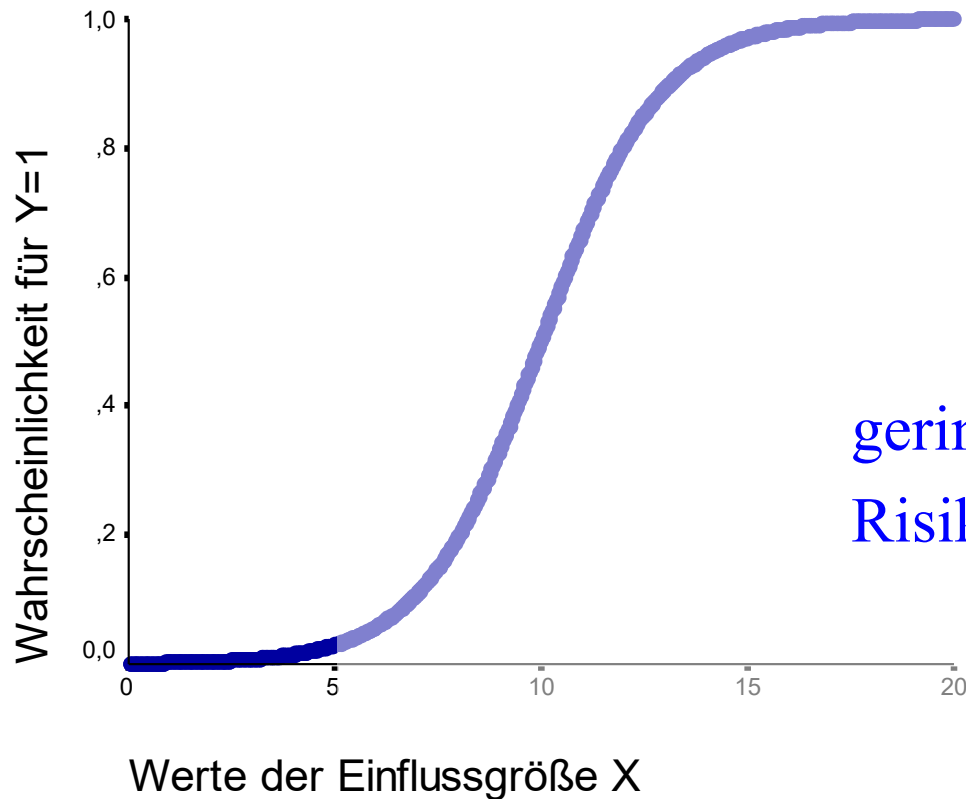
- Das Modell soll die **Ursache-Wirkungsbeziehung** zwischen der **Ziel-** und den **Einflussgrößen** gut beschreiben
- **Mehrere Möglichkeiten**
- Populärste: **logistische Transformation**
- **Wahrscheinlichkeit** → **Logarithmus des Odds (Chance)**
- $\text{logit}(p) = \log(\text{Odds}) = \log(p/(1-p)) = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_k X_k$
- $\text{logit}(p)$  ist **nicht beschränkt**
- $\text{logit}(p)$  ist **streng monoton wachsend**
- $p = 1 / (1 + e^{-\text{logit}(p)})$
- $p = 0,5 \Leftrightarrow \text{logit}(p) = 0$

# Logistische Ursache-Wirkungs-Beziehung



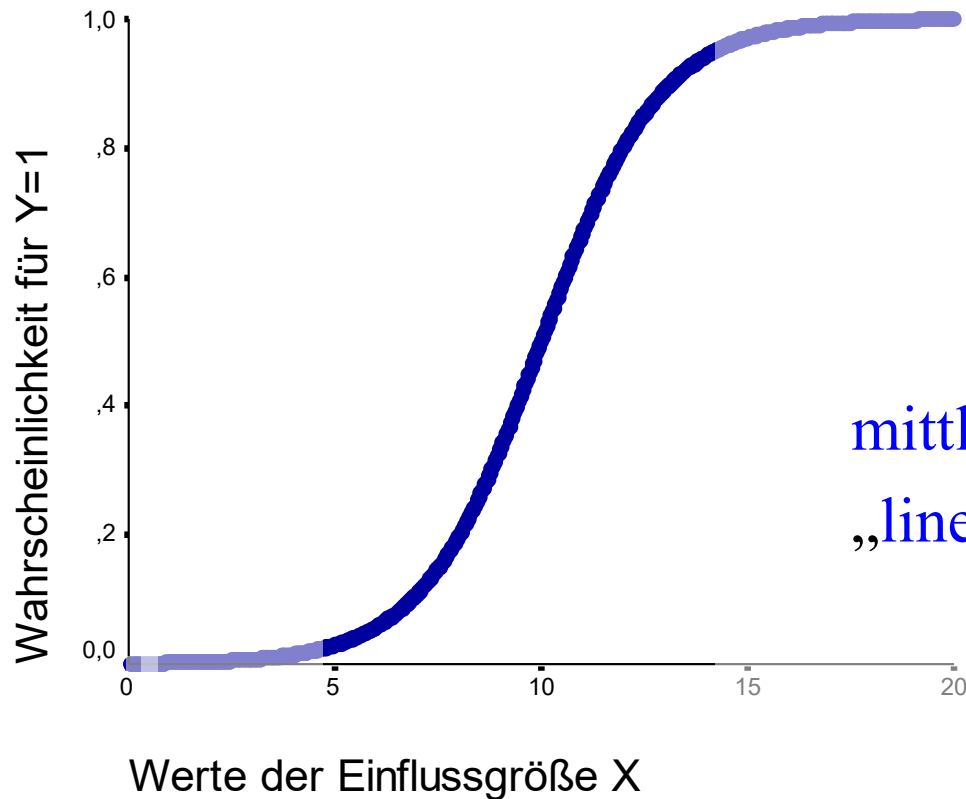
S-förmige Ursache-  
Wirkungs-Beziehung

# Logistische Ursache-Wirkungs-Beziehung



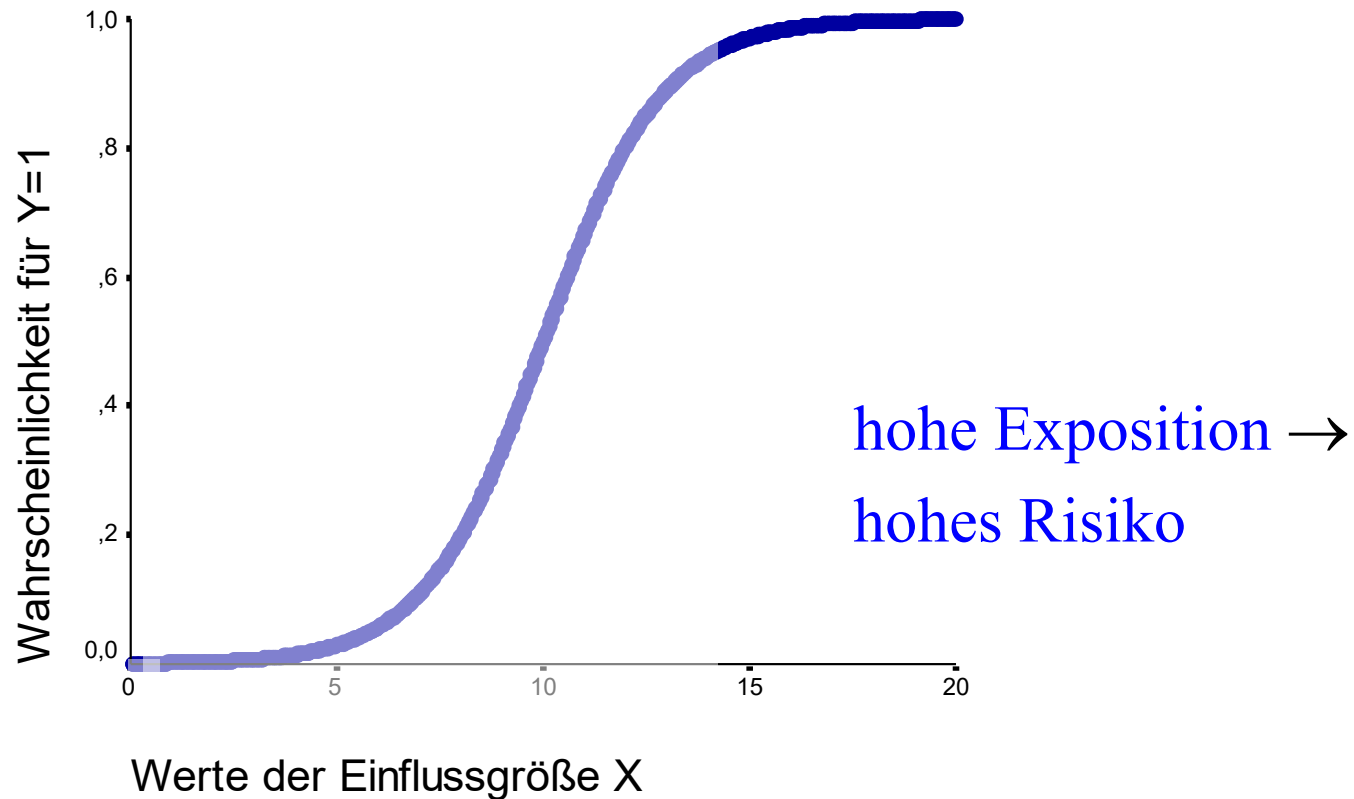
geringe Exposition →  
Risiko kaum erhöht

# Logistische Ursache-Wirkungs-Beziehung



mittlere Exposition →  
„linearer“ Risikoanstieg

# Logistische Ursache-Wirkungs-Beziehung



# Interpretation der Regressionsparameter

- $X$  eine Einflussgröße
- $p$  die Wahrscheinlichkeit für ein Ereignis
- $\text{logit}(p) = \log(p/(1-p)) = \log(\text{Odds}) = \beta_0 + \beta_1 X$
- $\text{Odds} = p/(1-p) = \exp(\beta_0 + \beta_1 X)$
- Das Odds verändert sich um Faktor  $\exp(\beta_1)$ ,

falls  $x$  um eine Einheit steigt – unabhängig von  $x$ :

$$\begin{aligned}\text{Odds}(x + 1) &= \exp(\beta_0 + \beta_1(x + 1)) = \exp(\beta_0 + \beta_1 x + \beta_1) \\ &= \exp(\beta_0 + \beta_1 x) \cdot \exp(\beta_1) = \text{Odds}(x) \cdot \exp(\beta_1)\end{aligned}$$

$$\Rightarrow \text{OR}(x + 1, x) = \frac{\text{Odds}(x + 1)}{\text{Odds}(x)} = \exp(\beta_1)$$

## Interpretation der Regressionsparameter

$$\text{OR}(x+1, x) = \frac{\text{Odds}(x+1)}{\text{Odds}(x)} = \frac{\exp(\beta_0 + \beta_1(x+1))}{\exp(\beta_0 + \beta_1 x)} = \exp(\beta_1).$$

- $\beta_1 = 0$ :  $\text{OR}(x+1, x) = \exp(\beta_1) = 1 \Rightarrow$   
 $\text{Odds}(x+1) = \text{Odds}(x) \Leftrightarrow$  kein Einfluss von X
- $\beta_1 > 0$ :  $\text{OR}(x+1, x) = \exp(\beta_1) > 1 \Rightarrow$   
 $\text{Odds}(x+1) > \text{Odds}(x) \Leftrightarrow$  mit X steigende Chance
- $\beta_1 < 0$ :  $\text{OR}(x+1, x) = \exp(\beta_1) < 1 \Rightarrow$   
 $\text{Odds}(x+1) < \text{Odds}(x) \Leftrightarrow$  mit X fallende Chance



## Binäre Einflussgrößen

- Die **Differenz** der beiden Werte einer binären Einflussgröße sollte **1** sein
- Beispiel einer **ungünstigen** Codierung
  - Geschlecht: **0** für **männlich**, **2** für **weiblich**
  - $\exp(\beta_1)$  ist das **Odds Ratio** zwischen **0** und **1**
  - aber **1** kommt **nicht** vor
- Beispiel für eine **gute** Codierung
  - Geschlecht: **1** für **weiblich**, **2** für **männlich**
  - Exposition: **0** für **nichtexponiert**, **1** für **exponiert**

## Kategoriale Einflussgrößen > 2 Ausprägungen

- Beispiel: **Blutgruppe** A, B, AB, 0
- Eine Kategorie wird **Referenzkategorie**
- **Referenzkategorie** =
  - Inhaltlichen Grund: **Referenzpatient**
  - **häufigste Ausprägung** → **kleinste Varianz** der Schätzer
  - In Europa: **Blutgruppe A** = Referenz
- **Andere Kategorien** (Blutgruppe B, AB, 0):  
umkodiert in **eigene** (Dummy-) **Variable** (SPSS: automatisiert)  
Blutgruppe **B**: ja vs. nein, **AB**: ja vs. nein, **0**: **ja vs. nein**
- **Odds Ratio: andere Kategorien vs. Referenz** (B/A, AB/A, 0/A)

## Codierung von stetigen Einflussgrößen

- $\text{logit}(p) = \log(\text{Odds}) = \beta_0 + \beta_1 X_1$
- Problem: Modell setzt **Linearität** des **Einflusses** voraus
- Annahme ist oft **fraglich**
- 1. Lösung: **Transformation** in einem **theoretischen Modell**  
quadratischer Einfluss, höhere Potenzen, Logarithmieren, ...  
**Vorwissen** ist **selten**
- 2. Lösung: **Kategorisieren** → **Informationsverlust** →  
weniger Trennschärfe → besser **vermeiden**
- 3. Lösung: **Modellierung** in der logistischen Regression  
fast kein Vorwissen nötig - **datenabhängig**

## Welche Einflussgrößen sind wichtig?

- Logistisches Modell:  
Ereigniswahrscheinlichkeit  $\leftrightarrow$   $\log(\text{Odds}) \leftarrow$  Einflussgrößen
- Naive Idee: Einschluss von **vielen Einflussgrößen** ins Modell
  - Vorteil: **bessere Anpassung** des Modells an die Daten
  - Nachteile:
    - i. die **Schätzungen** werden i. d. R. **unpräziser**
    - ii. **Fehlender Wert** nur einer Einflussgröße  $\rightarrow$  **Fallausschluss**
- Daher: **nur Einflussgrößen** einschließen, die zu einer **relevanten Erhöhung** der **Wahrscheinlichkeit** der Daten führen
- Frage: Was heißt **relevant**?

## Modellwahl - Beispiel

- **Prostatakarzinom - Lymphknoten** (B.W. Brown 1980):  
Population: Patienten mit Prostatakarzinom
- Zielgröße = **Befall regionaler Lymphknoten** (ja/nein)
- **Einflussgrößen** =  
**ACID**: saure Phosphatase im Serum (King-Armstrong Einheiten)  
**XRAY**: Röntgenbefund (negativ/positiv)  
**SIZE**: Tumorgröße (klein/groß)  
**GRADE**: Grading (niedrig/hoch)
- **SPSS** liefert folgende Lösung für die **Regressionsparameter**:

# Beispiel (Prostatakarzinom - LK)

Variablen in der Gleichung

	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% Konfidenzintervall für EXP(B)		
							Unterer Wert	Oberer Wert	
Schritt 1	ACID	2,283	1,299	3,087	1	,079	9,808	,768	125,211
	XRAY(1)	2,012	,794	6,417	1	,011	7,480	1,577	35,481
	SIZE(1)	1,550	,768	4,070	1	,044	4,712	1,045	21,243
	GRADE(1)	,772	,755	1,046	1	,306	2,165	,493	9,508
	Konstante	-3,901	1,261	9,572	1	,002	,020		

a. In Schritt 1 eingegebene Variablen: ACID, XRAY, SIZE, GRADE.

$\beta_i$     s.e. ( $\beta_i$ )

OR( $x_i+1, x_i$ )

Einflussgrößen

95%-KI des OR( $x_i+1, x_i$ )

# Modellbildung – Beispiel (Prostatakarzinom)

Variablen in der Gleichung

	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% Konfidenzintervall für EXP(B)		
							Unterer Wert	Oberer Wert	
Schritt 1	GRADE(1)	1,181	,596	3,934	1	,047	3,259	1,014	10,475
	Konstante	-,981	,391	6,297	1	,012	,375		

a. In Schritt 1 eingegebene Variablen: GRADE.

Grading allein = Einflussgröße    multipel: Grading hat keinen Einfluss

Variablen in der Gleichung

	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% Konfidenzintervall für EXP(B)		
							Unterer Wert	Oberer Wert	
Schritt 1	ACID	2,283	1,299	3,087	1	,079	9,808	,768	125,211
	XRAY(1)	2,012	,794	6,417	1	,011	7,480	1,577	35,481
	SIZE(1)	1,550	,768	4,070	1	,044	4,712	1,045	21,243
	GRADE(1)	,772	,755	1,046	1	,306	2,165	,493	9,508
	Konstante	-3,901	1,261	9,572	1	,002	,020		

a. In Schritt 1 eingegebene Variablen: ACID, XRAY, SIZE, GRADE.

## A priori Bewertung von Einflussgrößen

1. Klinisch **etablierte** Einflüsse, **Confounder** →  
**Berücksichtigung** im Modell: **immer**
  2. Einflüsse mit **plausibel** vermutetem **kausalen** Zusammenhang  
→ **Berücksichtigung** im Modell: **möglichst**
  3. Identifizierung **neuer fraglich** wichtiger Einflüsse →  
**Berücksichtigung**: erst zum Schluss
- A priori **Bewertung**: **inhaltlich**, nicht statistisch
  - Falls **Einflüsse** inhaltlich **gleiches Gewicht** besitzen  
→ **statistische Modellwahl**

## 3 Statistische Tests

- Alle 3 führen **asymptotisch** zu **gleichen Ergebnis** (große  $n$ )
- Cave: **Unterschiede** bei **kleineren** Datensätzen
- **Likelihood-Ratio Test** → **Modellanpassung**
- **Wald Test** → **Präzision** der Schätzer
- **Score Test** → **schnell**
- **Tukey**: „lieber richtige als präzise Schätzer“
- **Likelihood-Ratio Test** = **Königstest**
- **Keine** Bewertung des **kausalen** Zusammenhangs

# Automatisierte Modellwahl

- Motivation: großer Aufwand bei der Modellwahl
- Automatisierte Regeln: Quick and dirty
- 3 Grundverfahren:
  1. Variablen gleichzeitig einschließen
  2. Forward Stepwise Selection = Bottom Up:  
Variablen Zug um Zug ins Modell aufnehmen
  3. Backward Stepwise Elimination = Top Down:  
Variablen Zug um Zug aus der Modell ausschließen

# Blockweise

- **Kombination** verschiedener Verfahren
- **Automatisierte** Blöcke möglich
- **Nach jedem Block: kein Ausschluss** bereits eingeschlossener Einflussgrößen möglich
- **Vorschlag:**
  1. Block: **Einschluss** von **etablierten** Einflüssen und **Confoundern**
  2. Block: **Backward** Verfahren zur Auswahl von Einflüssen mit **plausibel** vermutetem **kausalen** Zusammenhang
  3. Block: **Forward** Verfahren zur Identifizierung **neuer fraglich** wichtiger Einflüsse

# Beispiel (Prostatakarzinom - LK)

## Einschluss

Variablen in der Gleichung

		Regressions koeffizientB	Standardf ehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% Konfidenzintervall für EXP(B)	
								Unterer Wert	Oberer Wert
Schritt 1	ACID	2,283	1,299	3,087	1	,079	9,808	,768	125,211
	XRAY(1)	2,012	,794	6,417	1	,011	7,480	1,577	35,481
	SIZE(1)	1,550	,768	4,070	1	,044	4,712	1,045	21,243
	GRADE(1)	,772	,755	1,046	1	,306	2,165	,493	9,508
	Konstante	-3,901	1,261	9,572	1	,002	,020		

a. In Schritt 1 eingegebene Variablen: ACID, XRAY, SIZE, GRADE.

# Beispiel (Prostatakarzinom - LK)

## Backward Stepwise Selection

Variablen in der Gleichung

	Regressions koeffizientB	Standardf ehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% Konfidenzintervall für EXP(B)		
							Unterer Wert	Oberer Wert	
Schritt 1 <sub>a</sub>	acid	2,283	1,299	3,087	1	,079	9,808	,768	125,214
	xray(1)	2,012	,794	6,417	1	,011	7,480	1,577	35,481
	size(1)	1,550	,768	4,070	1	,044	4,712	1,045	21,243
	grade(1)	,772	,755	1,046	1	,306	2,165	,493	9,508
	Konstante	-3,901	1,261	9,572	1	,002	,020		
Schritt 2 <sub>a</sub>	acid	2,063	1,265	2,660	1	,103	7,869	,660	93,891
	xray(1)	2,062	,778	7,029	1	,008	7,860	1,712	36,091
	size(1)	1,756	,739	5,643	1	,018	5,787	1,359	24,633
	Konstante	-3,576	1,181	9,164	1	,002	,028		
Schritt 3 <sub>a</sub>	xray(1)	2,119	,747	8,054	1	,005	8,326	1,926	35,989
	size(1)	1,588	,700	5,148	1	,023	4,895	1,241	19,304
	Konstante	-2,045	,610	11,236	1	,001	,129		

a. In Schritt 1 eingegebene Variablen: acid, xray, size, grade.

# Beispiel (Prostatakarzinom - LK)

## Forward Stepwise Selection

Variablen in der Gleichung

	Regressions koeffizientB	Standardf ehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% Konfidenzintervall für EXP(B)		
							Unterer Wert	Oberer Wert	
Schritt 1 <sup>a</sup>	xray(1)	2,182	,697	9,783	1	,002	8,861	2,258	34,770
	Konstante	-1,170	,382	9,403	1	,002	,310		
Schritt 2 <sup>b</sup>	xray(1)	2,119	,747	8,054	1	,005	8,326	1,926	35,989
	size(1)	1,588	,700	5,148	1	,023	4,895	1,241	19,304
	Konstante	-2,045	,610	11,236	1	,001	,129		

a. In Schritt 1 eingegebene Variablen: xray.

b. In Schritt 2 eingegebene Variablen: size.

Forward Stepwise Selection = Backward Stepwise Selection

# Odds Ratio bei multivariabler logistischer Regression

- **Bisher** wurde die **Änderung** nur **einer Einflussgröße** betrachtet
- Frage: Wie ändert sich das **Odds** bei gleichzeitige **Änderung mehrerer Einflussgrößen**?
- Seien  $X_1, \dots, X_k$  Einflussgrößen (Original, Dummies, Transform.)
- $\log(\text{Odds}) = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_k X_k$
- **OR** 2er Patienten mit  $(x_{11}, x_{21}, \dots, x_{k1})$  und  $(x_{12}, x_{22}, \dots, x_{k2})$ :

$$\text{OR}(x_2, x_1) = \frac{\text{Odds}(x_2)}{\text{Odds}(x_1)} = \frac{\exp(\beta_0 + \beta_1 x_{12} + \dots + \beta_k x_{k2})}{\exp(\beta_0 + \beta_1 x_{11} + \dots + \beta_k x_{k1})} =$$

$$\exp(\beta_1 [x_{12} - x_{11}] + \dots + \beta_k [x_{k2} - x_{k1}]) = \prod_{x_{i2} \neq x_{i1}} \exp(\beta_i)^{|x_{i2} - x_{i1}|}$$

## Beispiel einer multivariabler logistischen Regression

- **Prostatakarzinom - Lymphknoten** (B.W. Brown 1980):  
Einflussgrößen:  $X = \text{XRAY}$ : Röntgenbefund (negativ/positiv),  
 $S = \text{SIZE}$ : Tumorgröße (klein/groß)
- SPSS:  $\log(\text{Odds}) = -2,0 + 2,1 \cdot X + 1,6 \cdot S$
- **OR** 2er Patienten: (Röntgenbefund: **negativ**, Tumorgröße: **groß**)<sub>1</sub>  
versus (Röntgenbefund: **positiv**, Tumorgröße: **klein**)<sub>2</sub>
- $\text{OR} = \prod_{X_{i2} \neq X_{i1}} \exp(\beta_i)^{|X_{i2} - X_{i1}|} = \exp(2,1)^{|1-0|} \cdot \exp(1,6)^{|0-1|} = 1,70$
- Die **Chance** auf einen **LK-Befall** ist bei **Patienten 2**  
im Vergleich zu Patient 1 um **70% höher**
- Vorteil **kleiner** Tumorgröße  $\ll$  Vorteil **negativer** Röntgenbefund



## Modellbildung - Bewertung

- Viele Auswahlverfahren für Modelle existieren
- Auswahlverfahren werden oft kontrovers diskutiert
- Automatisierte Verfahren:
  - wenig akzeptiert
  - in klinischen Studien oft benutzt
  - I. d. R. akzeptiert, falls: Forward = Backward
- Immer: aus inhaltlicher Sicht Konzept erforderlich
- Interaktionen bedenken
- Wichtig: in Publikationen Verfahren angeben und begründen!
- Mehrere Modelle: Alternativen diskutieren

# Vorlesungsinhalt

- Deskriptive Statistik
- Überlebenszeiten
- Statistisches Testen
  - Prinzipien
  - Spezielle Tests
  - Multiples Testen
- Fallzahlplanung / Adaptive Designs
- Regressionsmodelle
  - Logistische Regression
  - **Coxregression**

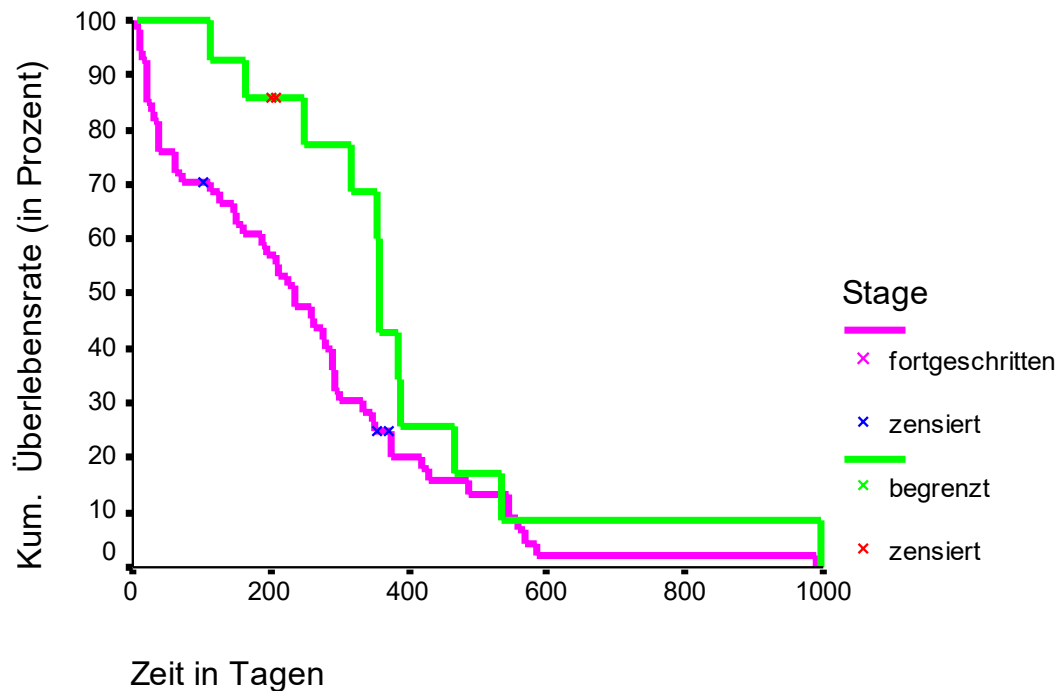
# Explorative multivariable Überlebenszeitanalyse

- Ziele:
  - Erstellen einer **individuellen Prognose**
  - Welche **Einflussgrößen** sind **relevant** und **unabhängig**?
- Beispiel einer **Beobachtungsstudie**
  - **Grundgesamtheit**: Patienten **ohne Chemotherapieresponse** bei **kleinzelligem Bronchialkarzinom**
  - Ziel: **Identifikation** von **Hochrisikogruppen**
  - Mögliche **Einflussgrößen**:
    - a. **Tumorstadium** (Stage: begrenzt vs. fortgeschritten)
    - b. **C-Kit Expression** (Protoonkogen, >10% Tumorzellen)

# Einfluss des Tumorstadiums auf die Überlebenszeit

Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom

ohne Chemotherapieresponse



**Mediane Ü-zeit (Tage):**

fortgeschritten: 233

begrenzt: 358

**p-Werte**

Log-Rank: 0,076

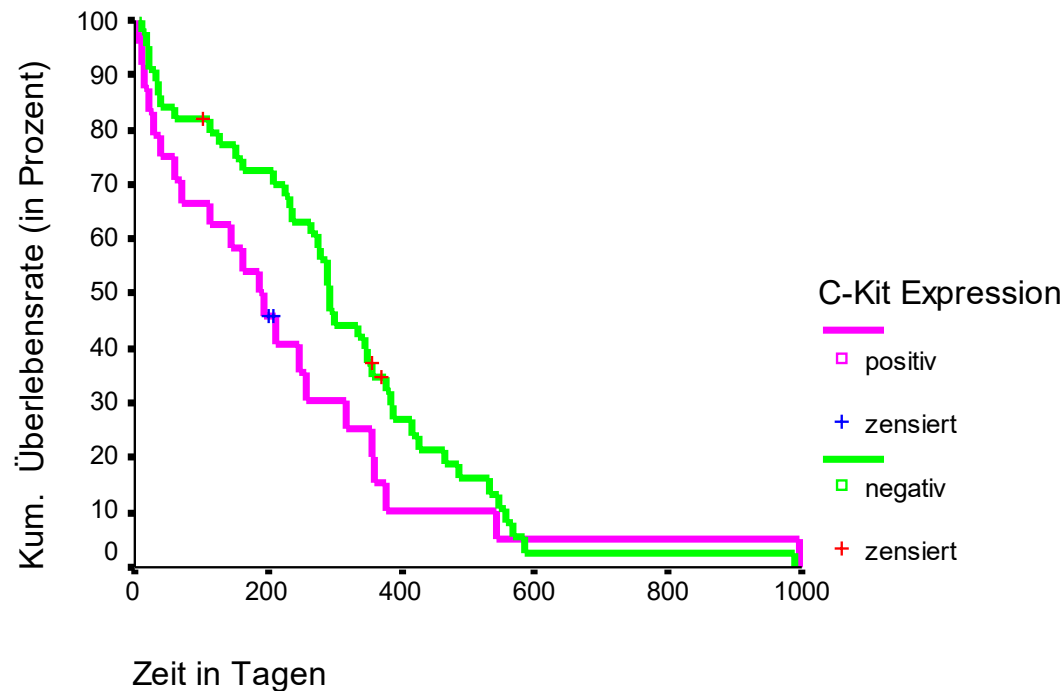
Breslow: 0,021

Tarone: 0,035

# Einfluss der C-Kit Expression auf die Überlebenszeit

Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom

ohne Chemotherapieresponse



**Mediane Ü-zeit (Tage):**

positiv: 187

negativ: 291

**p-Werte**

Log-Rank: 0,1588

Breslow: 0,0390

Tarone: 0,0532

## Fragen

- Wie **hoch** ist der **Einfluss** von **Tumorstadium** und **C-Kit Expression**?
- Welchen **gemeinsamen Einfluss** haben Tumorstadium und C-Kit Expression?
- Gibt es **Wechselwirkungen**?
- Wird der **Einfluss** der **C-Kit Expression** durch die **imbalancierte Verteilung** des **Tumorstadiums** **über-** oder **unterbewertet**?

# Coxregression

- D.R. Cox, Regression models and life tables, 1972 J. R. Statist. Soc. B
- Bewertung mehrerer Einflussgrößen gleichzeitig
- Berücksichtigung von Wechselwirkungen
- Auswahl erklärender Einflüsse/Wechselwirkungen
- Aufdecken verborgener Einflüsse
- Angabe des Hazard Ratios = Risikoerhöhung
- Modell der Überlebenswahrscheinlichkeit
- Konfidenzintervall und p-Wert
- nur 1 Einflussgröße (Therapie)  $\cong$  Log-Rank Test

## Gemeinsamer Einfluss von Tumorstadium und C-Kit Expression

### Finales Modell der Coxregression

frag. Einfluss	p-Wert	Hazard Ratio	95%-KI
Stadium	0,262	ohne Einfluss	entfällt
C-Kit	0,314	ohne Einfluss	entfällt
Wechselw.	0,002	2,7	[1,5; 4,9]

- erklärender Einfluss: **nur Wechselwirkung**
- **2,7faches Hazard** (Risiko) bei **fortgeschrittenem Tumorstadium** und gleichzeitiger **positiver C-Kit Expression**

# Gemeinsamer Einfluss von Tumorstadium und C-Kit Expression

Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom

**Coxregression**

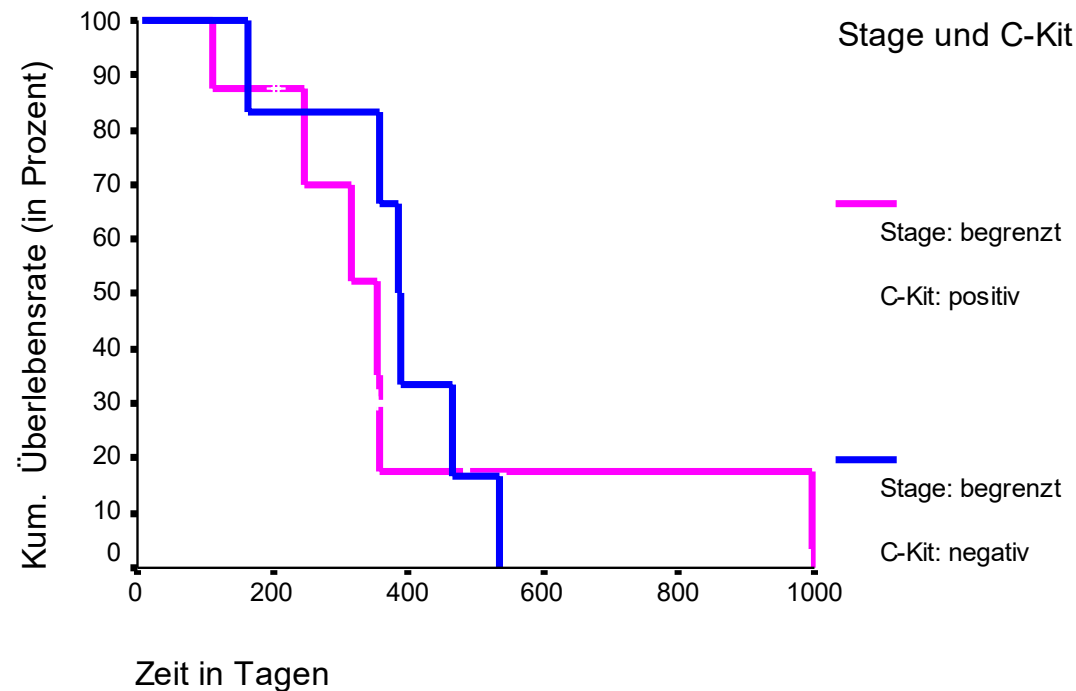
ohne Chemotherapieresponse

Erklärender Einfluss:

Fortgeschrittenes  
Tumorstadium

und gleichzeitig

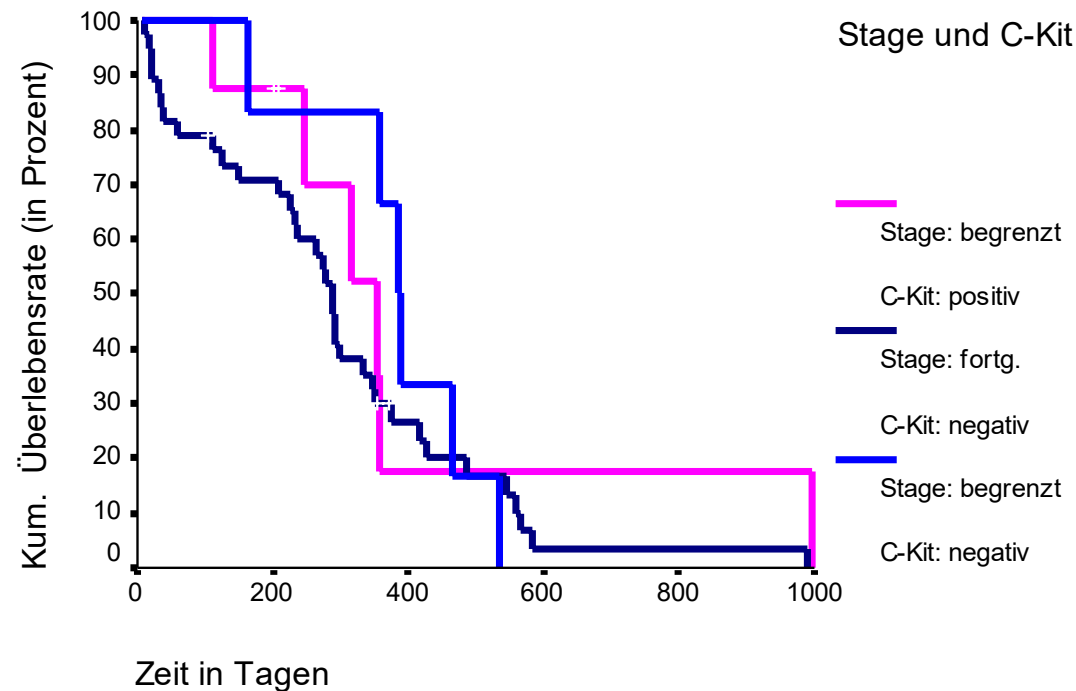
positive C-Kit Expression



# Gemeinsamer Einfluss von Tumorstadium und C-Kit Expression

Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom

ohne Chemotherapieresponse



**Coxregression**

Erklärender Einfluss:

Fortgeschrittenes  
Tumorstadium

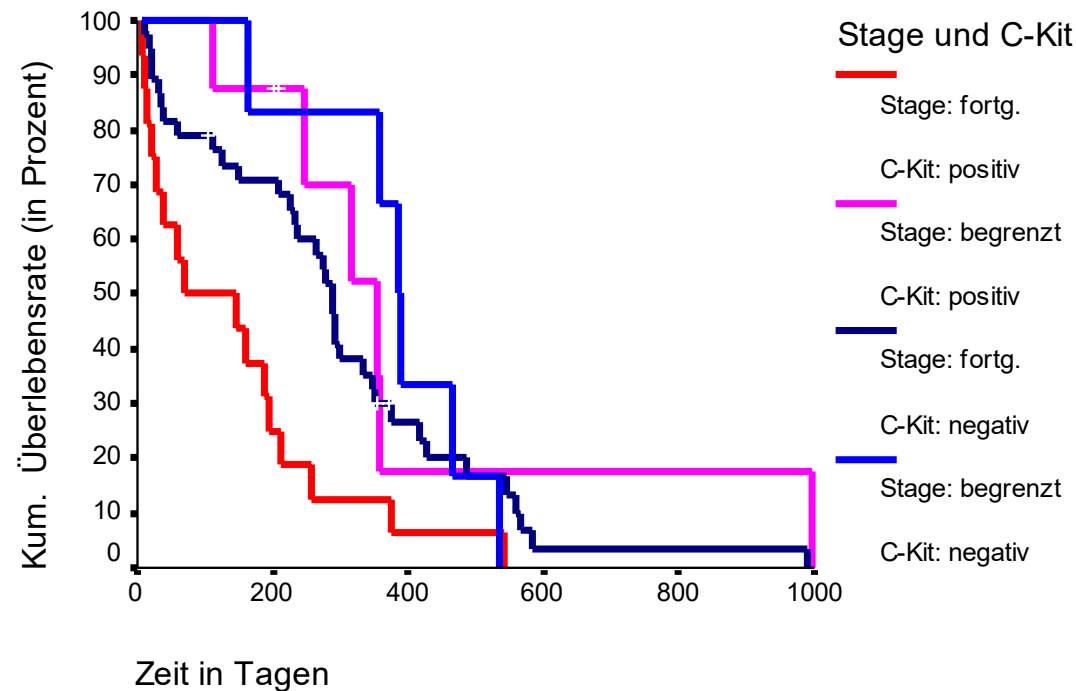
und gleichzeitig

positive C-Kit Expression

# Gemeinsamer Einfluss von Tumorstadium und C-Kit Expression

Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom

ohne Chemotherapieresponse



**Coxregression**

Erklärender Einfluss:

Fortgeschrittenes

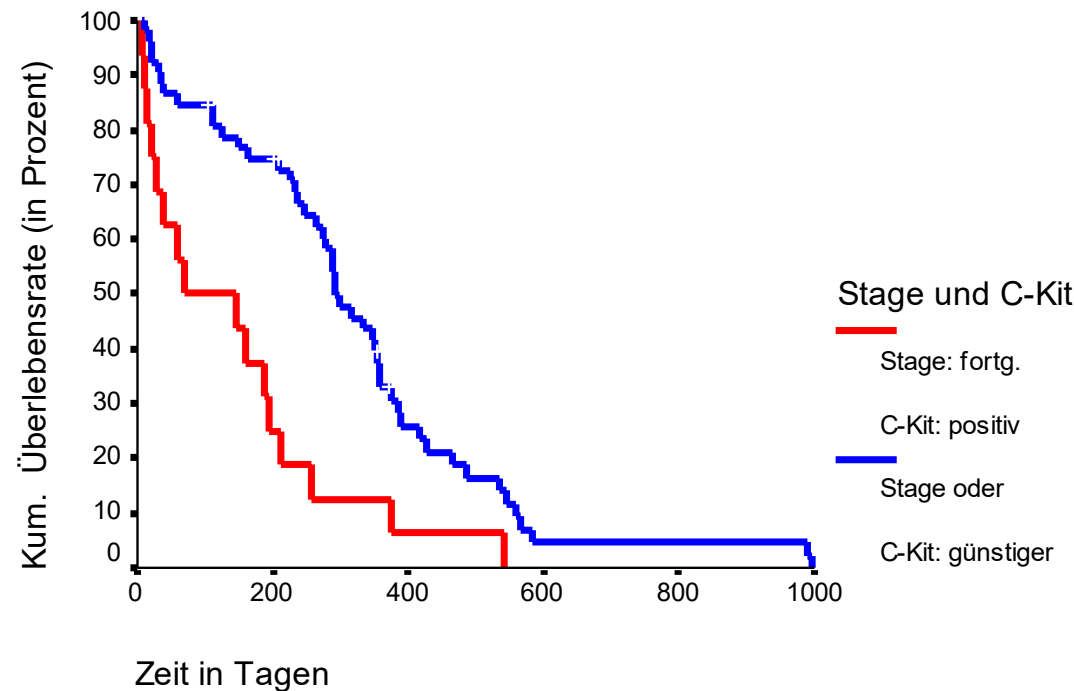
Tumorstadium

und gleichzeitig

positive C-Kit Expression

# Gemeinsamer Einfluss von Tumorstadium und C-Kit Expression

Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom  
ohne Chemotherapieresponse



## Coxregression

Erklärender Einfluss:

Fortgeschrittenes  
Tumorstadium

und gleichzeitig

positive C-Kit Expression

$hr = 2,7$ : Risikoerhöhung  
um 170% gegenüber  
günstigerer Ausgangslage

# Take Home Message

