

# Einführung: Quantitative Medizin

**Balázs Kiss**

kissb3@gmail.com



**Myofilament-Mechanobiophysik Forschungsgruppe,  
Institut für Biophysik und Strahlenbiologie,  
Semmelweis Universität**

*04. September 2023.*

# „Doktor Zahlenblind“

Selbst Juristen und Mediziner verirren sich oft im Gestrüpp der Statistik

In 1999 verurteilte ein britisches Gericht die erfolgreiche Anwältin **Sally Clark**, weil sie im Laufe eines Jahres **ihre wenige Monate alten Söhne Christopher und Harry getötet habe**. Die Kammer wollte nicht glauben, dass beide Kleinkinder dem Plötzlichen Kindstod zum Opfer gefallen waren.

Die **Wahrscheinlichkeit** für zwei solche Fälle in einer Familie liege bei **1 zu 73 Millionen**, hatte der Gutachter **Sir Roy Meadow** behauptet, und das Gericht glaubte ihm.

## Worin lag der Irrtum von Sir Roy?

# „Doktor Zahlenblind“

## Conviction by mathematical error?

*Doctors and lawyers should get probability theory right*

# BMJ

**I**n a recent case of DNA evidence the probability of a chance match was quoted as 20 million to one. The accurate statement—that the defendant or two other unknown people in the United Kingdom could have committed the offence—is much less impressive. Other evidence was overwhelming, but this may not always be true, especially with matches from DNA databases. Even more problematic than the issue of presenting statistical evidence fairly is the problem of getting it wrong.

On 9 November at Chester Crown Court Sally Clark, a Cheshire solicitor, was convicted, by 10-2 majority, of smothering her two infant children. With conflicting forensic evidence, the Crown's case was bol-

stered by an eminent paediatrician testifying that the chances of two cot deaths happening in this family was vanishingly small—1 in 73 million. This seriously misunderstands probability theory. It is speculation whether Sally Clark would have been acquitted without this evidence. But with this mathematical error prominent the conviction is unsafe.

Imagine an archery target with two arrows sticking in the very centre of it. This provides greater evidence of the skill of the archer if the target was in place before the arrows were fired than if it was drawn around them afterwards. Probability theory requires calculation of the probability not only of the event in question but also of all events that are as extreme or more extreme.

*BMJ 2000;320:2-3*

# „Doktor Zahlenblind“

**Sein Fehler:** Er hatte die **Wahrscheinlichkeit quadriert**, dass ein Baby am plötzlichen Kindstod stirbt, genau wie beim Roulette die Chance, dass „zweimal Rot hintereinander kommt“.

Die **Wahrscheinlichkeit, dass irgendeine britische Familie zwei Babys verliert, ist wesentlich höher** (mathematisch 1 zu 8500, aber in Wirklichkeit noch größer), **weil nicht genau bekannte Risikofaktoren die Gefahr für manche Familien vervielfachen.**

What is our profession's responsibility for the quality of expert evidence given by doctors? Medical evidence is trusted, and we must retain that situation and ensure that it is not abused. It is possible to be an extremely good doctor without being numerate, and not every eminent clinician is best placed to give epidemiological evidence. Doctors should not use techniques before they have acquainted themselves with the principles underlying them.

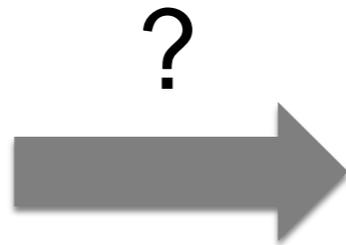
*Stephen J Watkins*

*Direktor des öffentlichen Gesundheitsdienst in Großbritannien*

# „Zahlenblindheit“-Test

Ein **DNA-Test** soll bei einem **Kapitalverbrechen in Berlin** benutzt werden.

Das Erbgut des Angeklagten wird mit einer Spur verglichen, die der Täter hinterlassen hat. Wenn die Analyse eine Übereinstimmung zeigt → Angeklagter hinter Gittern.



**Die Wahrscheinlichkeit, dass eine solche Übereinstimmung zufällig zustande kommt, liegt bei 0,001 Prozent.**

# „Zahlenblindheit“-Test

Die Wahrscheinlichkeit, dass eine solche Übereinstimmung zufällig zustande kommt, liegt bei 0,001 Prozent.

Bei wie vielen Berlinern wird zufällig eine Übereinstimmung gezeigt?

*In Berlin leben rd. 3,77 Mio. Einwohner (49,5% Männer, 50,5% Frauen)*

A) Nur bei dem Täter wird eine Übereinstimmung gezeigt da die Irrtumswahrscheinlichkeit annehmbar klein ist.

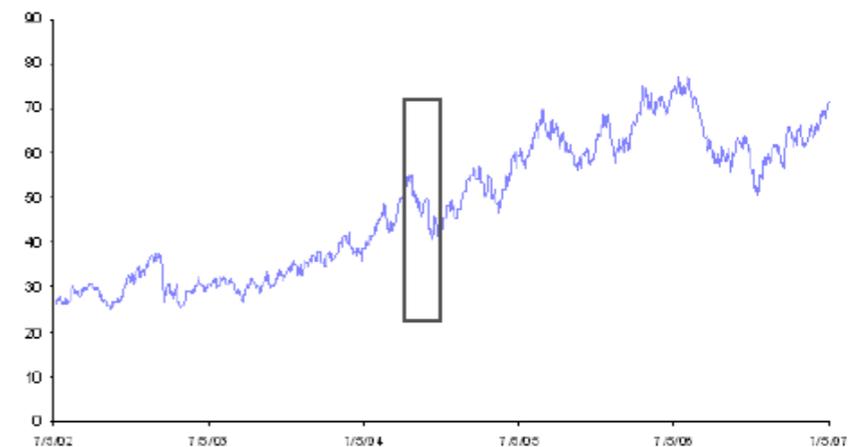
B) Etwa bei 19 Männer.

C) Etwa bei 3770 Personen.

D) Nur bei dem Täter und bei seinem Zwillingbruder.

# Statistische Denkweise

- Die Zahlen sind nicht nur Zahlen (Neugeborene: 1500 oder 1500 Gramm)
- Daten sind wichtiger als Anekdoten (National Cancer Institute: Fünfjährige Studie des Instituts vs. Fernsehinterview mit einem an Leukämie erkrankten Kind mit seiner Mutter)
- Achten Sie auf die verborgene Variable (Studenten mit Musikkenntnis lernen besser...?)
- Der Ursprung der Daten ist wichtig (Stichprobe → Grundgesamtheit; Repräsentativität)
- Variabilität überall (Zufall spielt eine große Rolle)
- Seien Sie vorsichtig mit Schlussfolgerungen! (Korrelation bedeutet keine Kausalität)
- Statistische, medizinische Daten: riesengroße Informationsmenge.



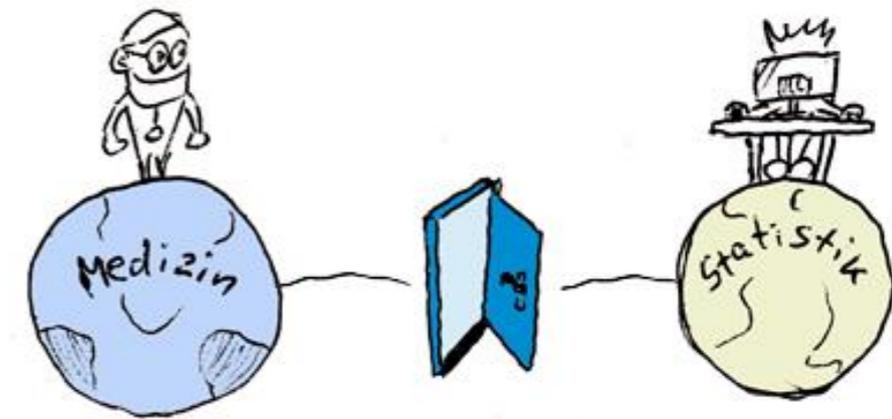
# Biostatistik und Informatik in der Medizin

- Allgemeine Informationen
- Überblick
- Umfragen, **Planung der klinischen Studien**
- Medizinische **Diagnostik**, Differenzialdiagnostik
- **Evidenzbasierte Medizin (EbM)**
- **Computerassistierte Diagnose/Entscheidung**  
(Engl.: „computer-aided diagnosis“, kurz CAD)

# Allgemeine Informationen

- **Semmelweis E-learning:** <https://itc.semmelweis.hu>
  - Medizinische Statistik, Informatik und Telemedizin (DM, 2023/24)
  - Neptun-Kode: AOKFIZ739\_1N
  - 45 Min Vorlesung, 70 Min Praktikum pro Woche
  - Kreditpunkte: 2
- **Prüfung:** schriftlich (Moodle)
  - Multiple Choice bis eine 4
  - Aufgabenlösung (statistische Analyse) für eine 5
- **Software:** R (R Commander), frei, deutsche Version

# Überblick



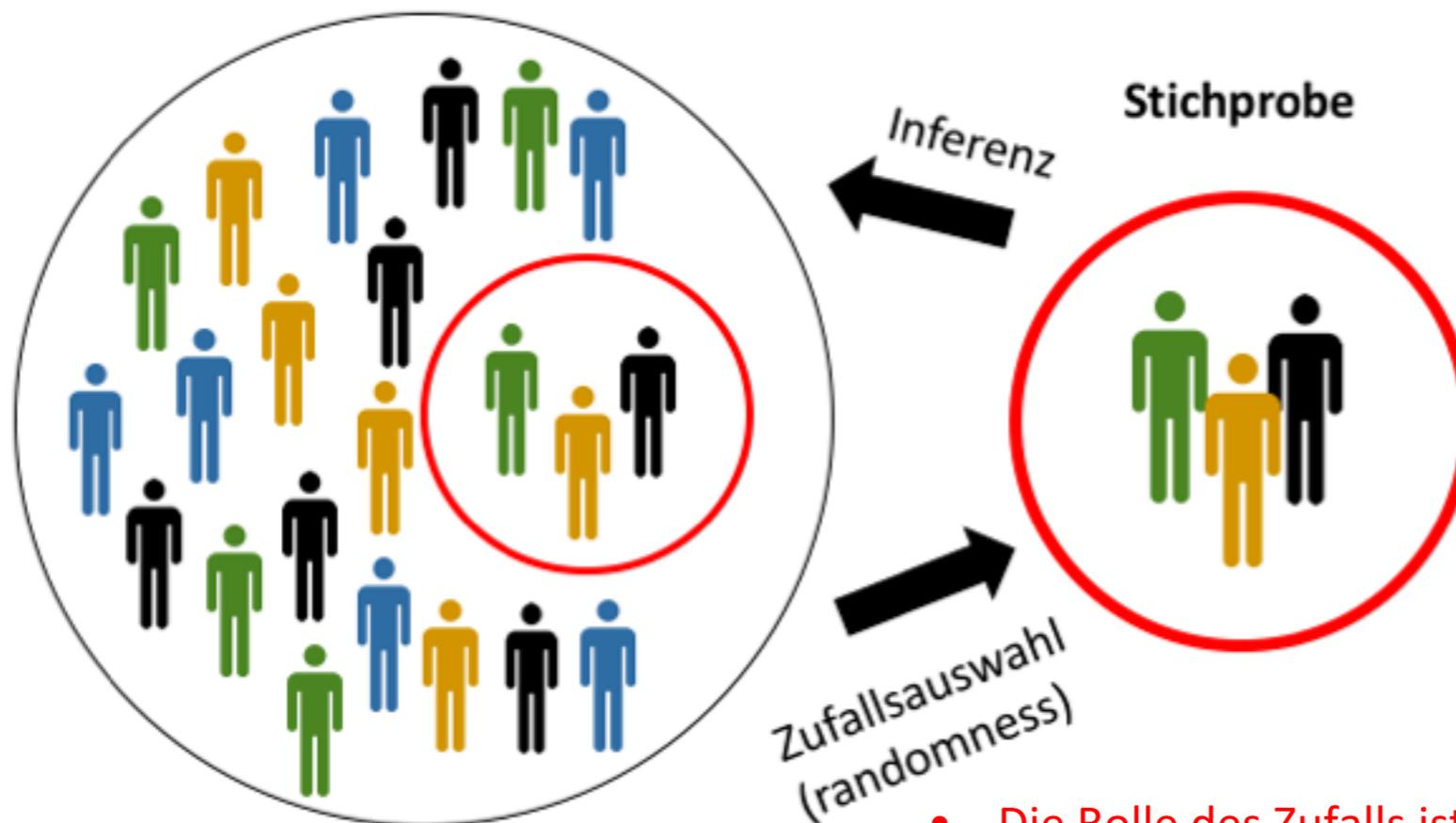
## Deskriptive Statistik

- Klassifizierung der Merkmale / Variablen
- Zufallsvariablen, Typ, Verteilung



## Inferenzstatistik (schließende Statistik)

- Hypothesenüberprüfung, Korrelation, Regression



Population/ Grundgesamtheit

- Die Rolle des Zufalls ist besonders wichtig!

## Statistische Angaben: Information

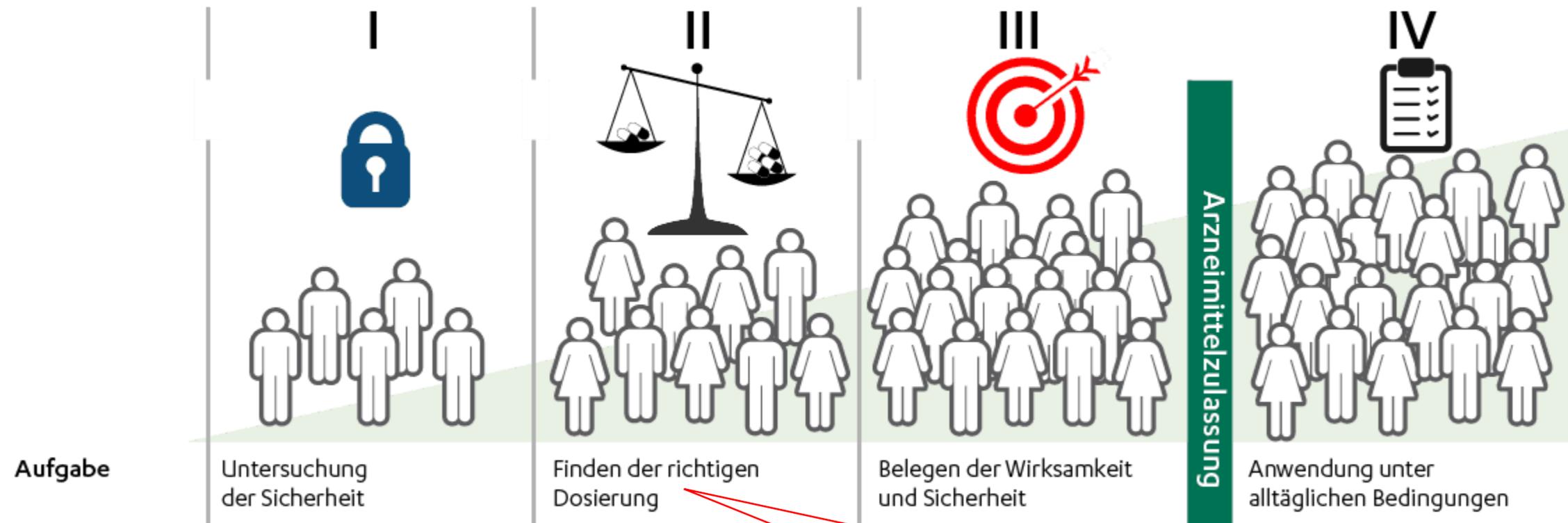
Die Information lässt sich...

- definieren,
- kodieren,
- speichern,
- übermitteln.

Medizinische Kenntnis,  
medizinische Angaben:

- riesengroße Informationsmenge

# Planung der klinischen Studien



## Gesichtspunkte zu überlegen:

- Was ist das Ziel?
- Was für Methoden sind verwendbar?
- Was sind die potentielle Fehlerquellen?
- Welche Auswahlverfahren stehen zur Verfügung?
- Wie groß soll die Stichprobe sein?

Die präziseste statistische Datenanalyse ist jedoch wenig effektiv, wird die Datensammlung fälschlich geplant oder durchgeführt.

# Das Ziel der klinischen Studien

- **Schätzung eines Parameters**

Die Umfrage bestimmter Eigenschaften der Grundgesamtheit. Z.B.: *Häufigkeit der Durchfälle in Kindern im Alter bis 5 Jahren oder das Vorkommen der H1N1 Infektion während Schwangerschaft, ...*

- **Untersuchung der Assoziationen**

Zusammenhang zwischen einem Parameter (Umweltschaden) und einem klinischen Zustand (Krankheit, Tod). Z.B.: *Ist die Häufigkeit der Atemwegserkrankungen größer bei Patienten mit Passivrauchen? Erhöht die H1N1 Infektion die Mortalitätsrate?*

- **Untersuchung der Wirkung eines Eingriffs**

Bestimmung der Wirksamkeit eines medizinischen Verfahrens (z.B. operativ oder pharmakologisch) Z.B.: *Reduziert die Nutzung des Moskitonetzes das Risiko der Malariaerkrankung? Reduziert die H1N1 Impfung die Morbidität und Mortalität? Auch: Evaluation von diagnostischen Testverfahren.*

# Geschichte der Studien



John Graunt, 1662

*Natural and Political Observations upon the Bills of Mortality*

- Erste bevölkerungstatistische Analyse
- Mortalitätsangaben der Beulenpest



Edmund Halley, 1693

*Astronom, Mathematiker, Universalgelehrter*  
Erste Überlebenstabelle  
(Lebenserwartung), erste Pensionstabelle



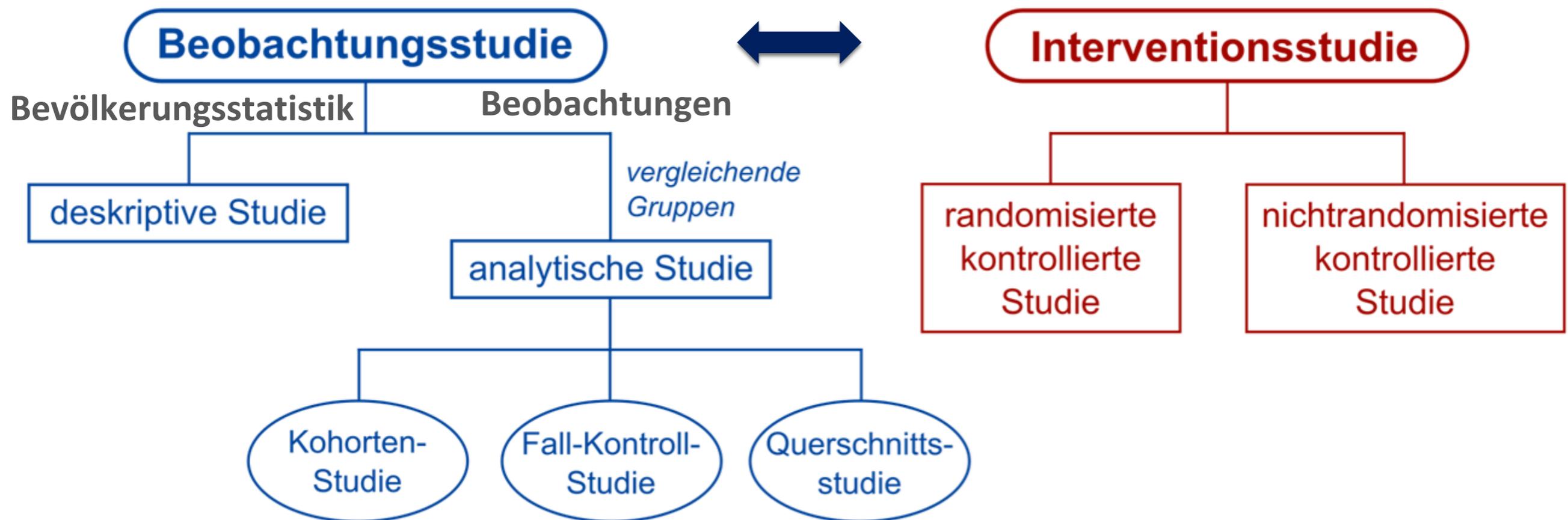
William Farr, 1807-1883

*Hauptamtsarzt, Großbritannien*

- Entwickler der Bevölkerungsstatistik
- Zusammenhang zwischen der Cholera-Epidemie in London (1866) und Verschmutzung des Trinkwassers.

**Bevölkerungsstatistik oder vitale Statistik:** basiert auf Matrikelangaben

# Methodologie der Studien: Überblick



**Prävalenz:** Die Häufigkeit einer Krankheit in einer untersuchten Population zu einem bestimmten Zeitpunkt.

**Inzidenz:** Die Anzahl der neu auftretenden Krankheitsfällen in einer untersuchten Population innerhalb einer bestimmten Zeitspanne.

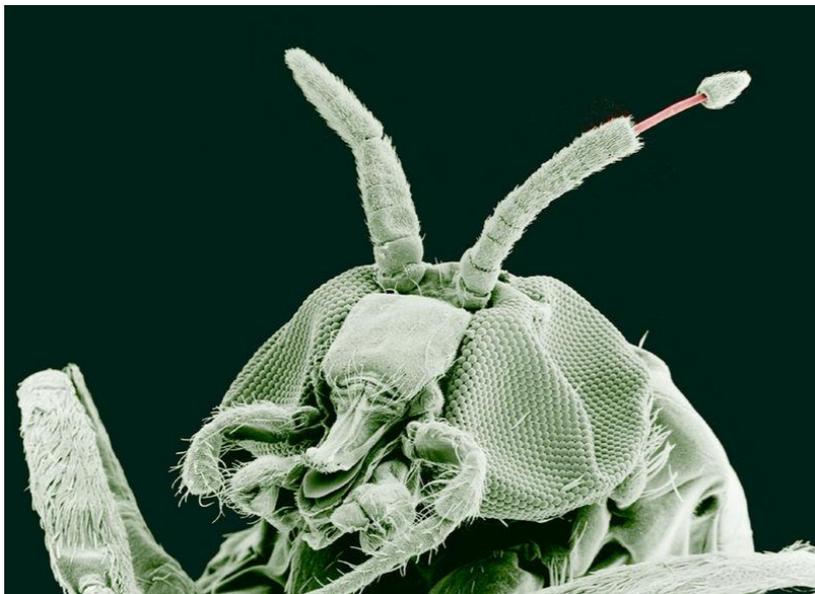
# Querschnittsstudie - Beispiel

## Onchozerkose Studie: Die erblindete Betroffene sind untergewichtig

### Onchozerkose : Flussblindheit, Robles-Krankheit

Erreger: *Onchocerca volvulus* (Fadenwurm), kann bis 15 Jahren im menschlichen Organismus überleben. Die blutsaugenden Kriebelmücken (Gattung *Simulium*) fungieren als Zwischenwirte, die von erkrankten Menschen Mikrofilarien aufnehmen.

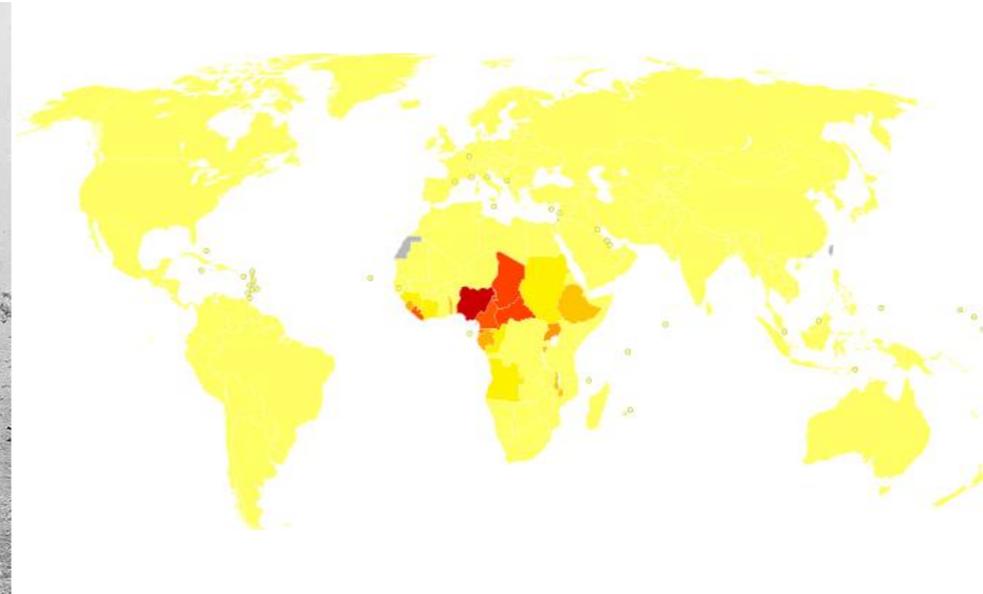
Die Erblindung entsteht durch das Absterben der Würmer in den Augen und die daraus resultierenden Entzündungen. Die weltweit zweithäufigste Ursache der ansteckenden Blindheit.



*Onchocerca volvulus* Wurm, während seinem Austritt aus der Antenne einer Kriebelmücke.



Kinder führen durch Onchozerkose erblindete Menschen in Afrika.



Die Verbreitung der Onchozerkose in der Welt.

**Unterernährung – niedrige Widerstandsfähigkeit gegen der Krankheit.**

**Aber: Blindheit – nicht ausreichende Ernährung. Ursache oder Folge? Kann nur mit einer zeitabhängigen Studie (Längsschnittstudie) festgestellt werden.**

# Klinische Versuche - Geschichte

- Ägypten - Imhotep (~3000 BC, Chirurgie, Heilpflanzen)
- China (~2700 BC, Heilpflanzen)
- Alte Griechen und Römer (Hippokrates von Kos, 460-370 BC, Galen, A.D. 130-200)
- Mittelalter - Renaissance ("Consilia", Leonardo Da Vinci - Anatomie)
- Edward Jenner (1749-1823, Pockenimpfstoff)
- Oliver Wendel Holmes (1809-1894, Anästhesie, Kindbettfieber)
- **Ignaz Philipp Semmelweis (1818-1865, "Retter der Mütter")**
- Louis Pasteur (1822-1895, Fermentation, Anthrax (Milzbrand), Rabies (Tollwut))
- Robert Koch (1843-1910, Tuberkulose)
- Emil von Behring (1854-1917, Diphtherie)
- Ilja Metschnikow (1845-1916, Phagozytose)
- Paul Ehrlich (1854-1915, das Komplementsystem)
- Florence Nightingale (1820-1910, moderne Krankenpflege)
- Alexander Fleming (1928 Penizilline)
- Banting und Best (1921 Insulin)
- II. Weltkrieg - Nürnberger Kodex 1947
- 1953 National Institutes of Health, USA: praktische Grundprinzipie der medizinischen Experimente am Menschen.



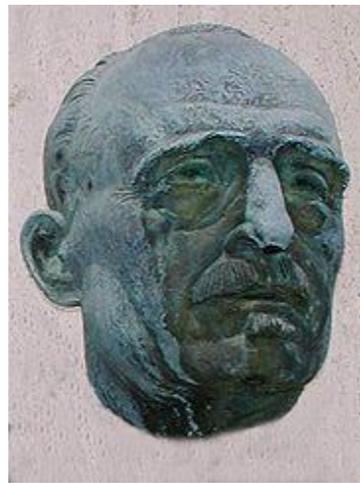
*Ignaz Philipp Semmelweis (1818-1865)*

# Beispiel: Poliomyelitis

*Poliomyelitis anterior acuta*, Heine-Medin-Krankheit, spinale Kinderlähmung



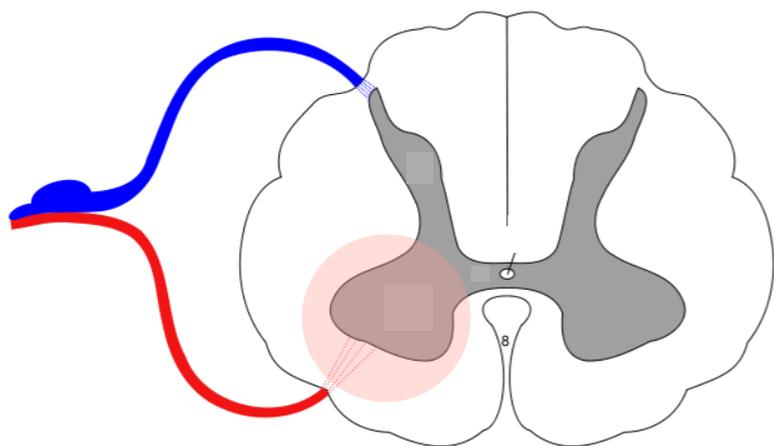
Jakob Heine,  
1840



Oskar Medin,  
1890



Schlaffe Lähmung der  
Extremitätmuskulatur,  
Muskelatrophie,  
Extremitätsdeformationen



Das Poliovirus greift die Motoneuronen im  
Vorderhorn der grauen Substanz des  
Rückenmarks präferiert an.



In schwerwiegenden Fällen  
Atemlähmung.  
Atmungsunterstützung mit  
der Eisernen Lunge.

# Randomisiert-kontrollierte doppelblind Studie

## Die Messung der Wirksamkeit des Polio-Impfstoffes



Jonas Salk, 1955  
IPV: inaktivierte Polio-Vakzine

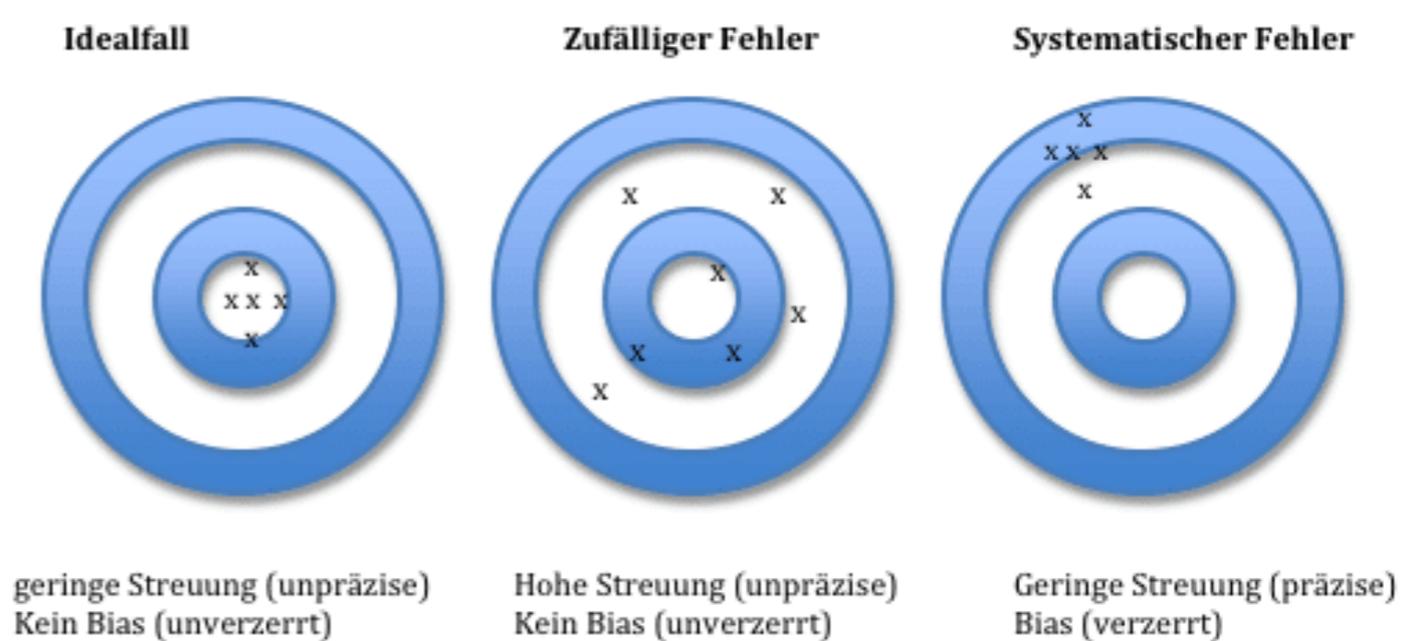


Albert Sabin, 1962  
OPV: orale Polio-Vakzine  
("Schluckimpfung")

Umsichten	Probleme
Impfstoff wird einfach eingegeben.	Die Intensität der Epidemie ändert sich natürlich ständig. (Lösung: Vergleichsversuch).
Aufstellung der <b>Kontrollgruppe</b>	Ethische Fragen (Beruhigung: die Behandlung hat selbst auch ein Risiko)
Vergleichung	Der Umfang der Kontroll- und Behandelte Gruppe ist unterschiedlich (Lösung: Benutzung von Verhältnissen)
Auswahl der Gruppen	Verborgene Variablen (z.B. sozioökonomischer Status, Hygiene) (Lösung: ähnliche Gruppen - <b>Ziehung</b> )
Auswahl der Impfungsmethode	Wirkung der unterbewussten Faktoren (Lösung: Verwendung von Placebo)
Diagnostik	Geführte Diagnose (Lösung: <b>doppelblind</b> Studie)

	Patientenzahl	Vorkommniszahl
Behandelte Gruppe	200 000	28
Kontrollgruppe	200 000	71

# Fehlerquellen



## Zufallsfehler („Randomfehler“):

Ungenauigkeit der Messmethode, zufällige Einwirkungen.

Erniedrigt die Genauigkeit, aber führt nicht unbedingt zu inkorrekten Schlussfolgerungen.

## Systematischer Fehler: “bias” (Vorurteil, Verzerrung)

### 1. Stichprobenverzerrung (selection bias)

Es gibt ein **systematischer Unterschied** zwischen der zur Studie ausgewählten und nicht ausgewählten Patienten. Z.B. die schwersten Durchlaufsfälle sind in bestimmten Ländern aus der klinischen Stichprobe ausgefallen.

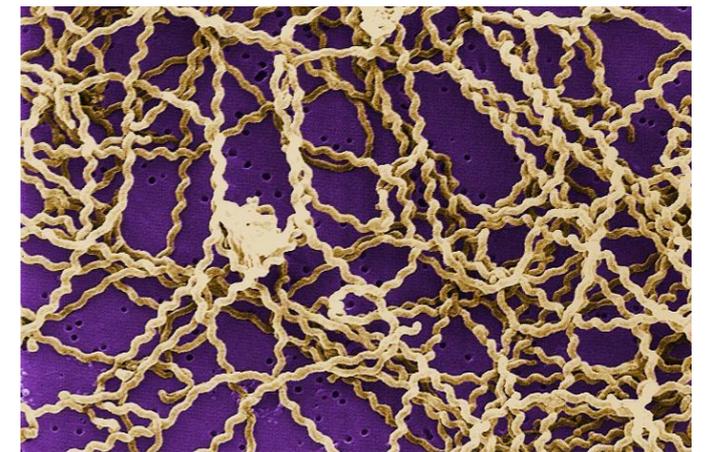
### 2. Störfaktoren (confounding bias)

Hinsichtlich des untersuchten Parameters gibt es auch eine Unterschied zwischen der Teilnehmergruppen. Z.B. Prävalenz der **Leptospirose** zwischen **Stadt- und Landbevölkerung**. Das **Geschlecht** ist auch ein Störfaktor: die Prävalenz der Leptospirose ist geschlechtsabhängig und zwar häufiger in Männer aber die Geschlechtszusammensetzung ist auch unterschiedlich in Städten und Geländen.

### 3. Informationsfehler (information bias)

Fehler des Fragebogens, Fehler des Forschers oder Antwortgebers, instrumentale Fehler.

**Leptospirose:** die häufigste Zoonose (von Tier zu Mensch und von Mensch zu Tier übertragbare Infektionskrankheit). Durch Spirochäten (Gattung Leptospira) verursachte grippeähnliche Infektion.



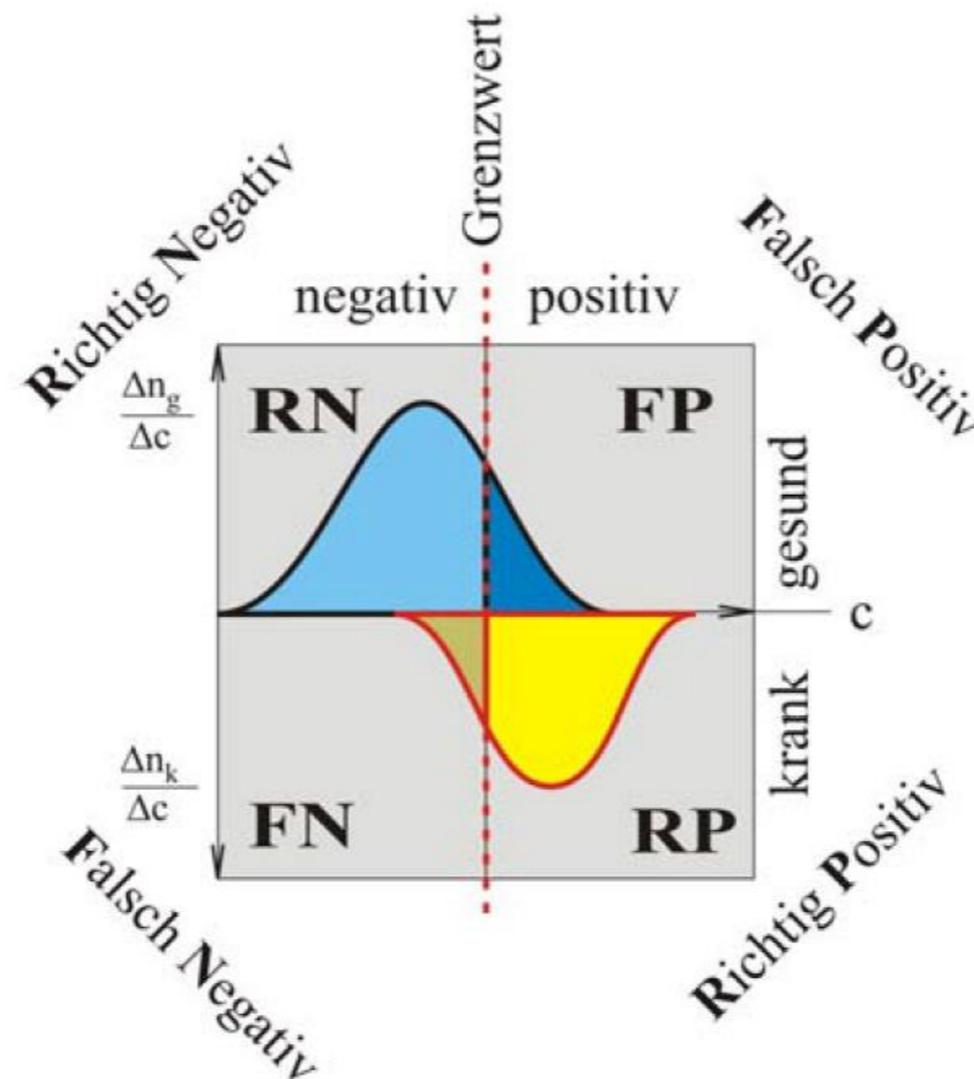
Leptospira Bakterien auf einer SEM Aufnahme.

# Ziel der Stichprobenauswahl: Einordnung in Gruppen

Einordnung in Gruppen aufgrund der Wahrheitsmatrix

## Ziel:

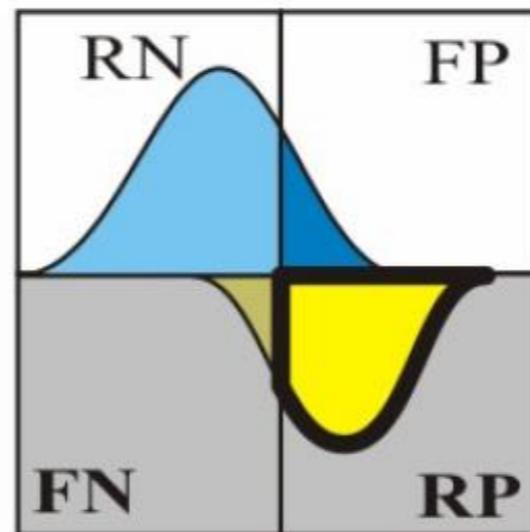
Richtige Einordnung der Individuellen in den gegebenen Gruppen (z.B. aufgrund der Krankheit: gesund - krank, aufgrund der Risikogruppen: niedrig - hoch, usw.)



wahrer Zustand:  
gesund oder krank

nach dem Test:  
negativ oder positiv

# Diagnostische Sensitivität (se)



„Empfindlichkeit“

Die Wahrscheinlichkeit einen Kranken als positiv zu erkennen / testen.

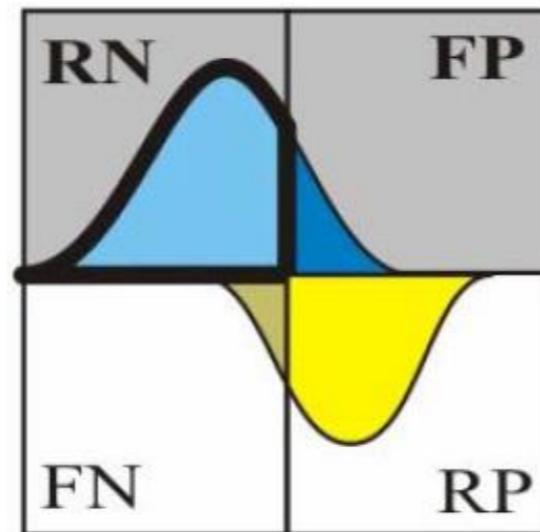
Anzahl der richtig Positiven unter den Kranken.



$$se = \frac{\text{richtig positiv}}{\text{krank}} = \frac{RP}{RP + FN}$$

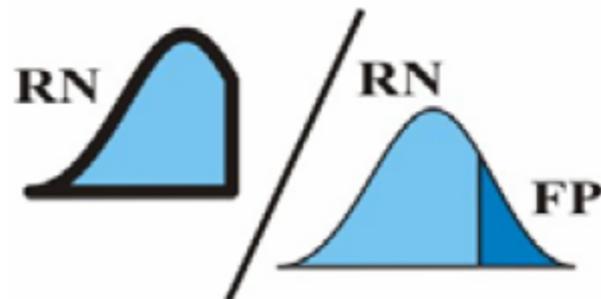
**Tests mit hoher Sensitivität** (gegen 100%) sind bei der **Frühdiagnostik** (screening) von Krankheiten erwünscht so bleiben die wenigsten Kranken unentdeckt. Ähnlicherweise, am Anfang eines Vakzinationsversuches ist es wichtig die richtig Positiven mit einer großen Empfindlichkeit herauszufiltern.

# Diagnostische Spezifität (sp)



Die Wahrscheinlichkeit einen Gesunden als negativ zu erkennen / testen.

Anzahl der richtig Negativen unter den Gesunden.



$$sp = \frac{\text{richtig negativ}}{\text{gesund}} = \frac{RN}{RN + FP}$$

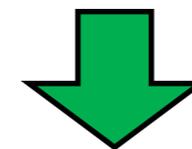
**Tests mit hoher Spezifität** (gegen 100%) sind als **Bestätigungstests** erwünscht. Auch bei allen Situationen in denen eine falsch-positive Diagnose fatale Folgen hätte. Z.B. bei einer Vakzination-Längsschnittstudie es ist wichtig eine hohe Spezifität zu haben (also ein positives Testergebnis soll richtig positiv und nicht falsch positiv sein).

# Medizinische Tätigkeit

**Eine Sequenz von Entscheidungen!**

Die Logik des **Naturwissenschaftlers** und des **nachdenklichen Arztes** ist ähnlich:

<b>Beobachtung</b>	<b>Symptomatik</b>
<b>Umsichten, Hypothese</b>	<b>Verdachtsdiagnose</b>
<b>Versuch</b>	<b>Tests (Labordiagnostik, bildgebende Verfahren)</b>
<b>Theorie</b>	<b>Diagnose</b>



**Therapie**

# Diagnostik, Differenzialdiagnostik

Der Arzt trifft sich mit dem **kranken Mensch**.

**Diagnose:** eine identifizierte Krankheit, an der der Kranke leidet.

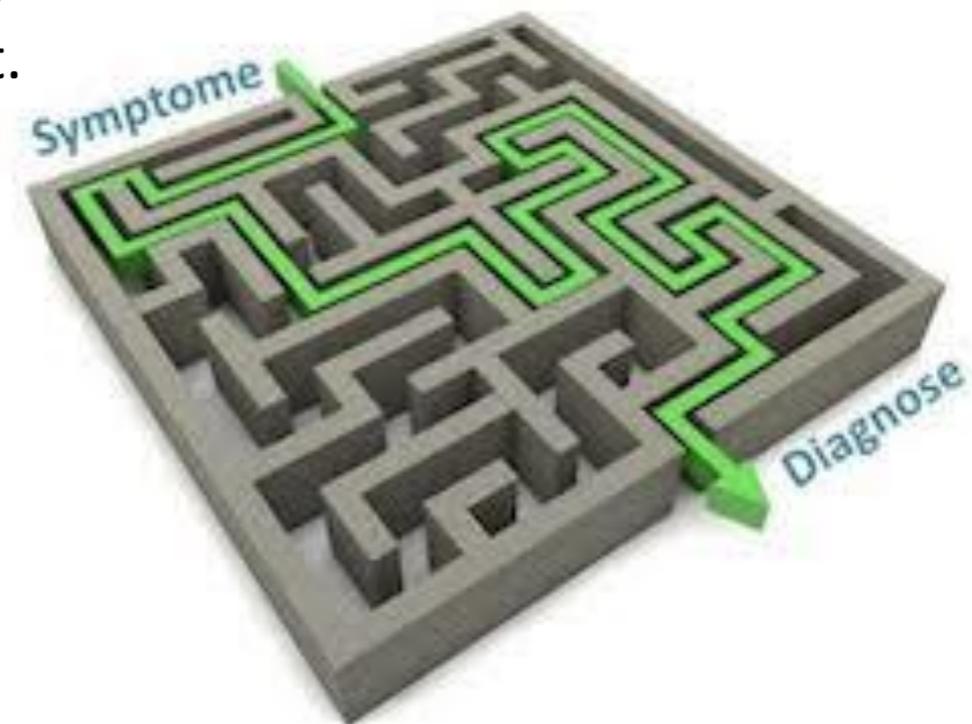
**Diagnostik:** ein intellektueller Vorgang während dessen der Arzt zu der Diagnose kommt.

διά- diá- = durch, γνώσις gnósis = Erkenntnis.

**Differenzialdiagnostik:** eine aus mehreren Möglichkeiten ausgewählten, aussortierenden Erkennung. Die Diagnose ist meistens nicht eine Tatsache sondern eher eine Möglichkeit.

## Schritte der Differenzialdiagnostik:

- 1) Datensammlung,
- 2) Auswertung,
- 3) Aussortierung.



# Evidenzbasierte Medizin (EbM)

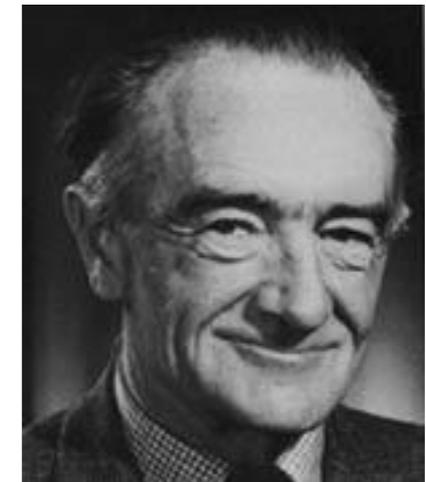
“Der Versuch ist das alleinige Kriterium der wissenschaftlichen Wahrheit” (Richard P. Feynman)

**Die Benutzung der möglichst besten Fakten in dem medizinischen Entscheidungsprozess.**



## Geschichte:

- Alte Griechen (?)
- Alte chinesische Medizin (?)
- Avicenna (*Ibn Sīnā*) (XI. Jh.): *Canon medicinae* (1025); medizinische Enzyklopädie mit 14 Bände
- Archie Cochrane: schottischer Mediziner, Epidemiologe. *‘Effectiveness and Efficiency: random reflections on health services’* (1972)
- Einführung des Begriffs “Evidence-based medicine”: Gordon Guyatt, 1992.
- Cochrane Zentren, Cochrane Zusammenarbeit, 1993. Internationaler Netzwerk, Cochrane Bibliothek.



Archie Cochrane (1909-1989)



**The Cochrane Collaboration**  
Working together to provide the best evidence for health care

# Evidenzbasierte Medizin (EbM)

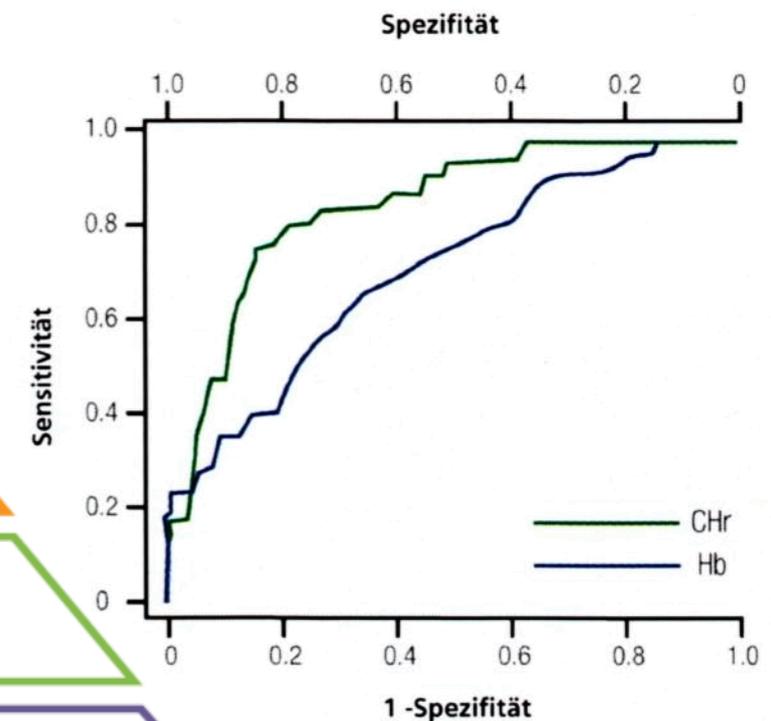
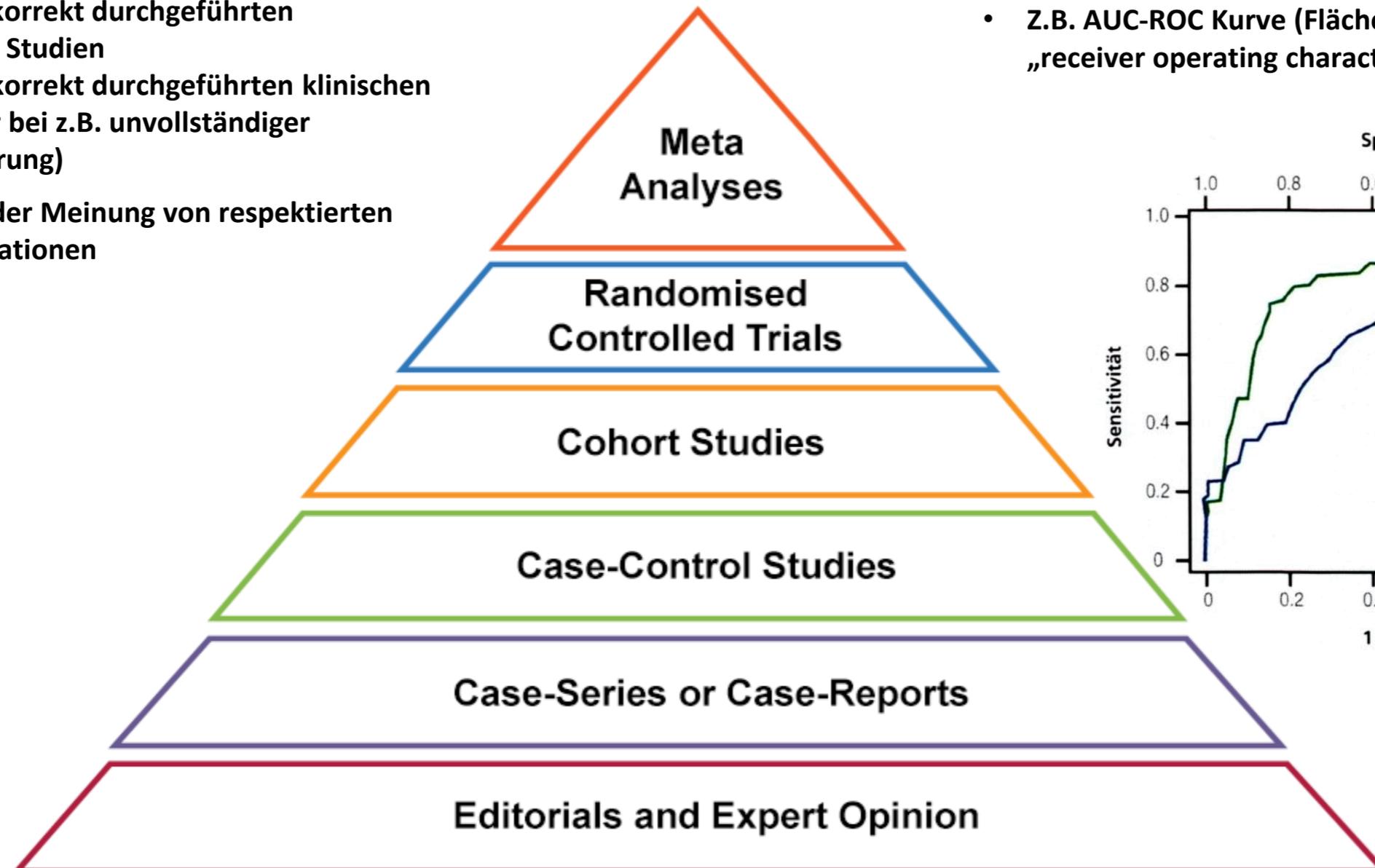
Wie "gut" sind die Fakten?

## 1. Kriterien aufgrund der Empfehlungen der Fachkollegien, z.B.:

- basiert auf korrekt durchgeführten doppelblind Studien
- basiert auf korrekt durchgeführten klinischen Studie (aber bei z.B. unvollständiger Randomisierung)
- basiert auf der Meinung von respektierten Fachorganisationen

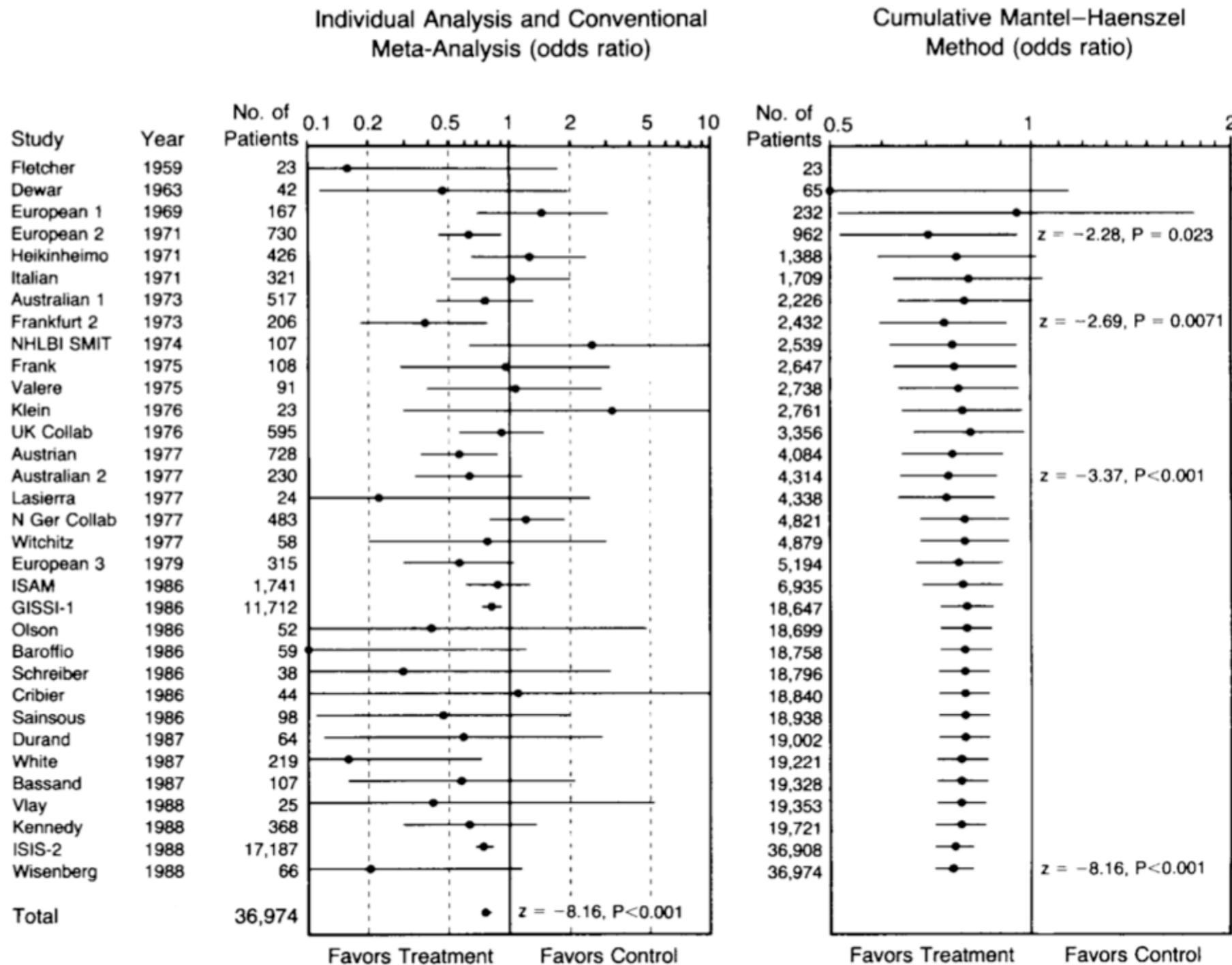
## 2. Statistische Kriterien

- Mathematische Aussage über die Wirksamkeit der diagnostischen Tests und therapeutischen Verfahren.
- Z.B. AUC-ROC Kurve (Fläche unter dem „receiver operating characteristic Diagramm“)



# Evidenzbasierte Medizin (EbM)

## Die Wirkung der fibrinolytischen Behandlung in AMI (Akute Myokardinfarkt)



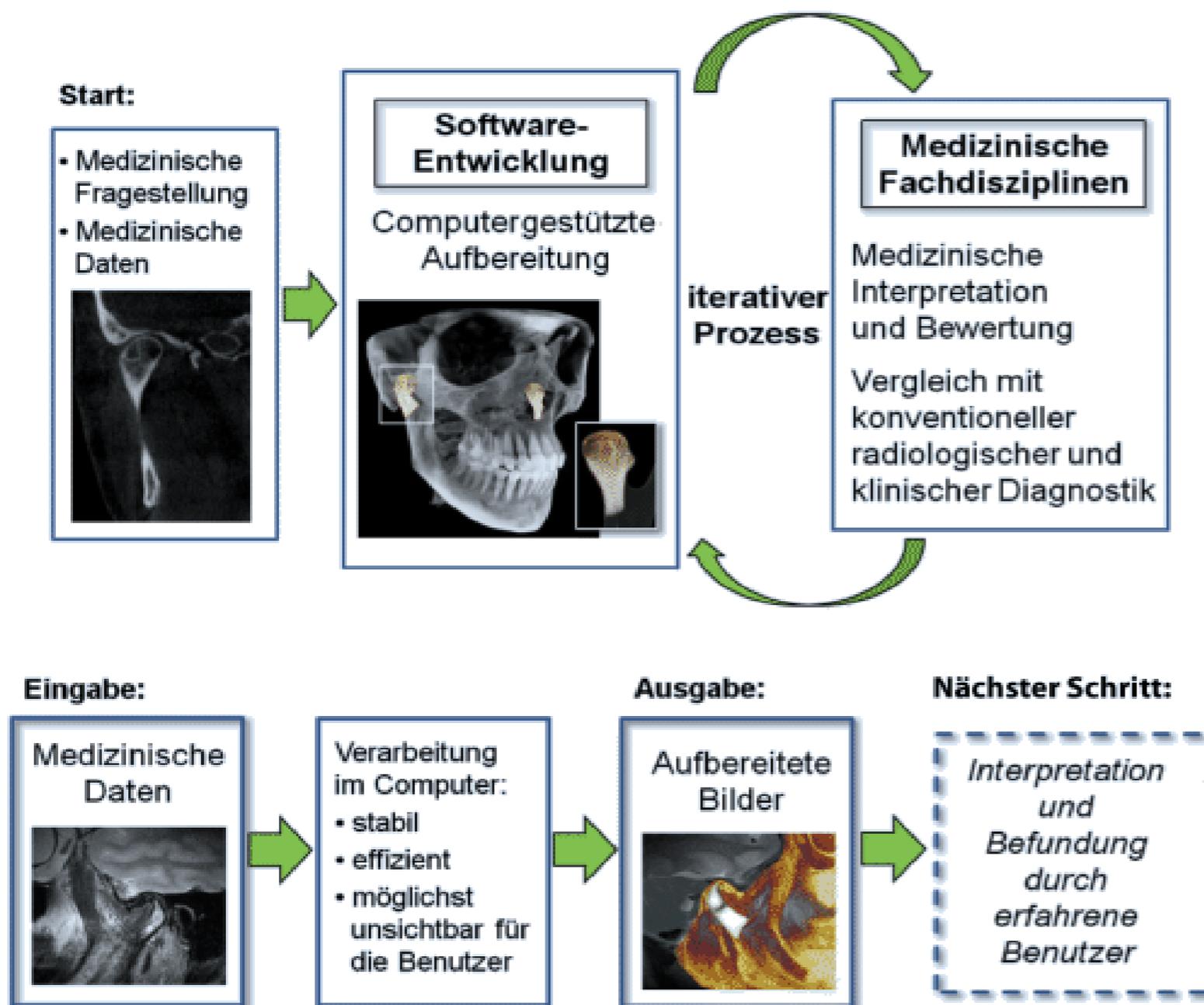
- **Metaanalyse:** Verfahren zur gleichzeitigen, kombinierten Untersuchung mehrerer Hypothesen.

- **Chancenverhältnis (odds ratio):** eine statistische Maßzahl über die Stärke eines Zusammenhangs von zwei Merkmalen. Bei odds = 1 ist die Wahrscheinlichkeit des Ereignisses in beiden Gruppen gleich groß.

Mit der korrekten Berücksichtigung der Fakten sollte die Wirksamkeit der Behandlung schon in 1973 eindeutig entdeckt werden.

# Computerassistierte Entscheidung I.

Computerassistierte Unterstützung der Aufstellung einer Diagnose / Aufbau einer Therapie.



**Medizinische Wissenschaft:** die gemeinsame Datenmenge der Symptomen und formalisierten Krankheitsbildern.

**Symptome:** die Gesamtheit der Information über den Gesundheitszustand des Patienten.

**Formalisierte Krankheitsbilder:** logisch eingeordnete diagnostische Kategorien.

# Computerassistierte Entscheidung II.

## Computerbasierte Simulation der Argumentation des medizinischen Gutachters

- Logische Iteration:

1. Findet man die **wahrgenommene Symptome in** den aufgetauchten **Krankheitsbildern**?
2. Bewertung der Krankheitsbilder aufgrund der **Anzahl der** wahrgenommenen **Symptome**.
3. Die mögliche **Krankheitsbilder** werden anhand ihrer Punktzahlen **geordnet**.
4. Gibt es ein solches (wahrgenommenes) Symptom was **nicht** charakteristisch für das erste Krankheitsbild in der Rangfolge ist?
5. Falls sowas gibt, dann wird das nächste Krankheitsbild in der Liste untersucht.
6. Im Falle von neuen Symptomen wird die Iteration von neuem angefangen (Punkt 1.); widrigenfalls wird die Diagnose aufgrund der Rangfolge der Krankheitsbilder aufgestellt.

- Probleme:

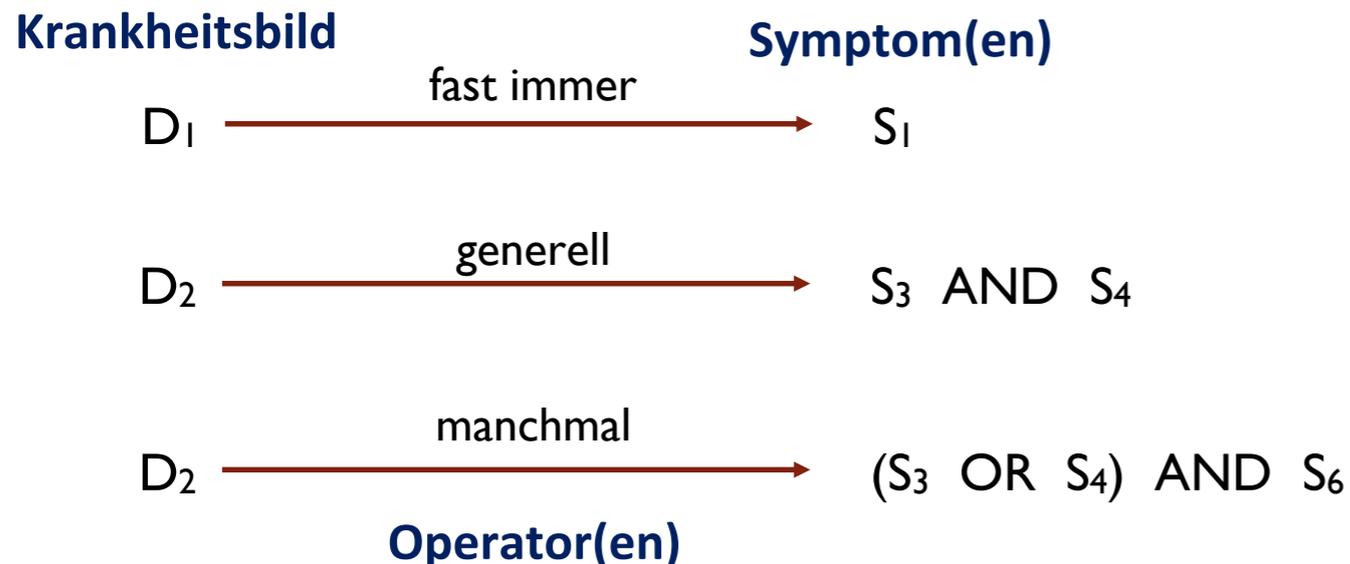
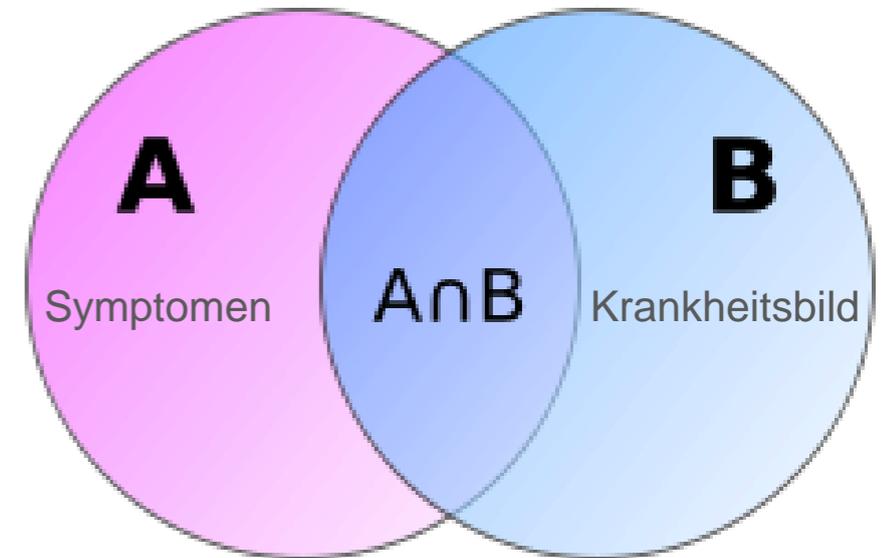
Die **Häufigkeit** und **Gewichtigkeit** der Symptome ist kompliziert zu berücksichtigen. Neu aufgetauchte Symptome erschweren den Prozess.

# Computerassistierte Entscheidung III.

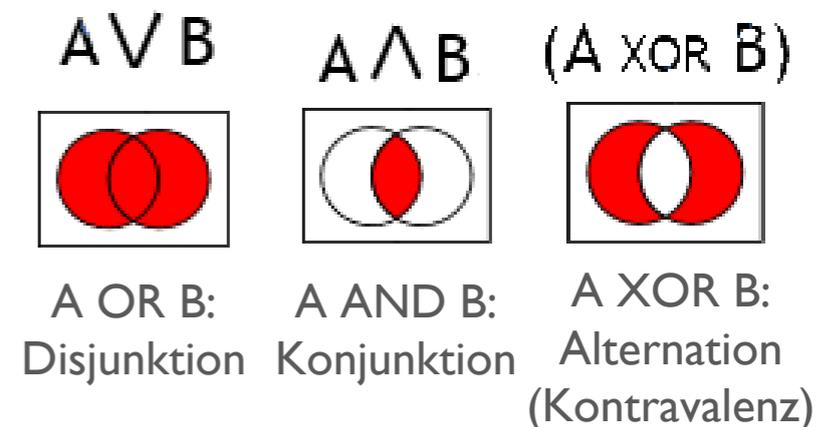
Zusammenhänge zwischen den Krankheitsbildern und den Symptomen (Erscheinungen)

## Medizinische Argumentationen:

- “Die laufende Nase ist **fast immer** anwesend bei der Erkältung.”
- “Die akute Nierenbeckenentzündung ist **generell** mit Blasenentzündung verknüpft.”
- “Die akute Nierenbeckenentzündung ist **manchmal** mit Fieber, Schüttelfrost und schlechtem Allgemeinbefinden begleitet.”



## Boolescher Operatoren:



# FEEDBACK

