Medizinische Informatik
Klinische Versuchsplanung

1

Definition: Klinische Studie

Eine klinische Studie untersucht die Wirkung (und ihr(e) Maß/Größe) einer (oder mehrerer) Intervention(en) an Menschen.

Intervention (z.B.):

- Behandlung (Vergleich zw. Behandlungsmethoden)
- Anwesenheit eines Faktors, Faktoren bei Krankheiten (z.B.: Übergewicht als Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen)

2

(Einige) Gebiete der klinischen (statistischen) Studien

- ***Fallzahlschätzung, Konfidenzintervalle***
- Survival-Analyse
- Äquivalenznachweise
- Randomisation und Verblindung
- Phase I-IV - Studien

Entscheidung	Wirklichkeit	
	H_o: $\pi_1 = \pi_2$	H_o: $\pi_1 \neq \pi_2$
Nicht-Ablehnung von H_o (Annahme von H_o)	Richtige Nicht-Ablehnung	**Falsche Nicht-Ablehnung (β-, Typ II-Fehler)**
Ablehnung von H_o	**Falsche Ablehnung (α-, Typ I-Fehler)**	Richtige Ablehnung

3

Asymptotischer* 4-Felder Test zum Vergleich von 2 ***Raten***

Rate — equiv. relative Häufigkeit

		Erfolg +	Erfolg -	
Gruppe	1	a	**b**	N_1
	2	**c**	d	N_2
				N

$N = N_1+N_2$;
$N_1 = a+b$;
$N_2 = c+d$;

$r_1=a/(a+b)=a/N_1$; $r_2= c/(c+d)=c/N_2$

****für genügend große N-werte:***
$r_1 \sim \pi_1$; $r_2 \sim \pi_2$; $\chi \rightarrow Z(0,1)$

Testhypothesen:
H_o: $\pi_1 = \pi_2$ vs. H_1: $\pi_1 \neq \pi_2$

Transformation der Raten zur ***Prüfgröße***:

$$Z = \frac{(r_1 - r_2)}{\sqrt{\frac{r_1(1-r_1)}{N_1} + \frac{r_2(1-r_2)}{N_2}}} \rightarrow f(Z) = N(0,1)$$

4

$$Z = \frac{(r_1 - r_2)}{\sqrt{\frac{r_1(1-r_1)}{N_1} + \frac{r_2(1-r_2)}{N_2}}}$$

Entscheidungsregel über Normal-Approximation ($\chi \rightarrow Z$):

H_o: $Z = \mathcal{N}(0,1)$ (Standardnormalverteilung)

$|Z| \geq Z_{\left(1-\frac{\alpha}{2}\right)}$: H_o: ablehnen

einseitig oder zweiseitig?

Warum 1-α/2?

Z-Werte: -Z und +Z symmetrisch

Beispiele:

80 — 80%

	Erfolg	kein Erfolg	
Intervention	80	**20**	100
Kontrolle	**70**	30	100

$Z_{berechnet}$ = 1.644

800 — 800‰

	Erfolg	kein Erfolg	
Intervention	800	**200**	1000
Kontrolle	**700**	300	1000

$Z_{berechnet}$ = 5.199

alpha = 0.05
1-α/2= 0.975

$|Z| \geq Z_{\left(1-\frac{\alpha}{2}\right)}$: $Z_{0,975} = 1.960$

5

wenn (der Betrag von) $|Z| \geq Z_{\left(1-\frac{\alpha}{2}\right)}$: H_o: ablehnen

mit Excel:

Erfolg	kein Erfolg			
80	20	100	NI	
70	30	100	NK	
150	50	200		
$r_{Intervention}=r_1=$	0.8			
$r_{Kontrolle}=r_2=$	0.7			
alpha=	0.05			
1-α/2=	0.975			
$\lvert Z\rvert_{berechnet}=$	1.6440			
$Z_{(1-\alpha/2)=0.975}=$	1.9600			

$$Z = \frac{(r_1 - r_2)}{\sqrt{\frac{r_1(1-r_1)}{N_1} + \frac{r_2(1-r_2)}{N_2}}}$$

r_1=80/100; r_2=70/100; N_1=NI; N_2=NK

$Z_{berechnet}$ <= $Z_{(1-\alpha/2)}$: ***H_o zu behalten***

6

Fallzahlschätzung für Differenz von 2 (unbekannten) Raten

Raten (d.h. relative Häufigkeiten):

- r_I: Erfolg bei Interventionen/Anzahl-Interventionen
- r_K: Erfolg bei Kontrollen/Anzahl-Kontrollen
- r_u: untere Grenze des Konfidenzintervalls ***für Differenz der Raten***
- r_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls ***für Differenz der Raten***

d

$$r_u = (r_I - r_K) - z_{\left(1-\frac{\alpha}{2}\right)}\sqrt{\left[\frac{r_I(1-r_I)}{N_I} + \frac{r_K(1-r_K)}{N_K}\right]}$$

$$r_o = (r_I - r_K) + z_{\left(1-\frac{\alpha}{2}\right)}\sqrt{\left[\frac{r_I(1-r_I)}{N_I} + \frac{r_K(1-r_K)}{N_K}\right]}$$

$$r_u = (r_I - r_K) - d \qquad r_o = (r_I - r_K) + d$$

$$KI_{(1-\alpha)} = (r_I - r_K) \pm d$$

7

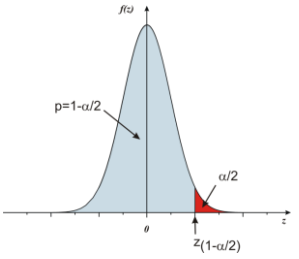
Zweiseitiges Konfidenzintervall für Differenz von 2 (unbekannten*) Raten

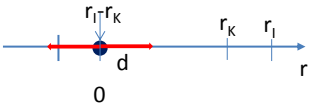
* die Raten der Variablen sind angenähert mit relativen Häufigkeiten der Stichproben

Signifikanzniveau: α (an beiden Enden der Verteilungsfunktion $\alpha/2$)
Konfidenzniveau: $\gamma = 1-\alpha$

$$KI_{\gamma=(1-\alpha)} = (r_I - r_K) \pm d \qquad d = z_{\left(1-\frac{\alpha}{2}\right)}\sqrt{\left[\frac{r_I(1-r_I)}{N_I} + \frac{r_K(1-r_K)}{N_K}\right]}$$

$z_{\left(1-\frac{\alpha}{2}\right)}$: z-Wert der Standardnormalverteilung bei p=1-α/2





zum Auftreten von „d“ gehört auch eine relative Häufigkeit!

8

Beispiel:
Erfolgsrate bei neuer Intervention: r_1=0.8;
Erfolgsrate mit alter Methode: r_2=0.6;
In beiden Untersuchungen sei der Stichprobenumfang 100;
Wie groß ist das Konfidenzintervall mit einer γ=0,95 (d.h. $KI_{0,95}$) für die Differenz der Raten?

Erfolg Stp1	80		d=	0.1240
Erfolg Stp2	60		r_{untere}=	0.076
N1	100		r_{obere}=	0.324
N2	100			
r1	0.8			
r2	0.6			
r1-r2=	0.2			
alpha=	0.05			
1=alpha/2=	0.975			
z1-alpha/2=	1.960			
r(=(r1+r2)/2)=	0.7			

Problem (Frage):
Wir möchten die ***Länge*** (2***d***) des Konfidenzintervalls verkleinern (d.h. bei dem selben Konfidenzniveau γ=0,95). Wie viele Fälle soll man beobachten (wie groß muss der Umfang sein)?

9

Fallzahlschätzung für Differenz von 2 (unbekannten) Raten — bestimmten Fehler erster Art ist zu erreichen

$$d = z_{\left(1-\frac{\alpha}{2}\right)}\sqrt{\left[\frac{r_I(1-r_I)}{N_I}+\frac{r_K(1-r_K)}{N_K}\right]}$$

mit N_I=N_K=N

$$N = \frac{z^2_{(1-\alpha/2)}}{d^2}\sqrt{[r_I(1-r_I)+r_K(1-r_K)]}$$

Beispiel:
Erfolgsrate bei neuer Intervention: r_1=0.8;
Erfolgsrate mit alter Methode: r_2=0.7;
d=0.05
N=?

10

Fallzahlschätzung für Differenz von 2 (unbekannten) Raten — bestimmter ersten und zweiten Fehlerarten sind zu erreichen

4-Felder-Test Fallzahlschätzung für Differenz von 2 (unbekannten) Raten

	Erfolg	kein Erfolg	
Intervention	80	20	100
Kontrolle	70	30	100

r_I=0.8; r_K=0.7; α=0.05; γ=0.95; (1-α/2)=0.975; $(1-\alpha/2)=\frac{1+\gamma}{2}$

α: Fehler erster Art (Irrtumswahrsch.)
γ: Konfidenzniveau

11

Formulierung der Fragestellung:

- die alte Methode (z.B. Behandlung) ergibt 70% Erfolg
- mit neuer Methode ist 80% Erfolg erwartet
- ***wie groß muss der Stichprobenumfang sein, diesen Unterschied statistisch abzusichern?***
- ***wir möchten einen α-Fehler [α] und einen β-Fehler [β] erreichen.***

H_o:

- ***Die zwei Raten übereinstimmen, d.h. die Differenz der Raten/Häufigkeiten tritt wegen Zufall auf*** (andere Formulierung: die Differenz der Raten/Häufigkeiten weicht nicht signifikant von Null ab.)
- Diese Differenz kann sowohl kleiner, als auch größer sein.

→ Zweiseitige Fragestellung.

12

Formel für asymptotischen Fall:

Bezeichnungen:
N_1, N_2 (z.B.: N_I, N_K) — Vereinfachung: $N_1=N_2$ =**N**;
π_1, π_2 (z.B.: r_I, r_K);
$\pi=(\pi_1+\pi_2)/2$;
α und β als entsprechende Fehler;

zweiseitige Fragestellung:

$$N \approx \left(z_{1-\frac{\alpha}{2}} + z_{1-\beta}\right)^2 [\pi_1(1-\pi_1) + \pi_2(1-\pi_2)]/(\pi_1 - \pi_2)^2$$

einseitige Fragestellung:

$$N \approx \left(z_{1-\alpha} + z_{1-\beta}\right)^2 [\pi_1(1-\pi_1) + \pi_2(1-\pi_2)]/(\pi_1 - \pi_2)^2$$

Güte 1-β, aufgrund N

$$z_{1-\beta} = \frac{|\pi_2 - \pi_1| N^{\frac{1}{2}}}{(2\pi(1-\pi))^{1/2}} - z_{1-\frac{\alpha}{2}}$$

Beispiel 1.:
π_1=0,8;
π_2=0,7;
α = 0,05 (2-seitig)
β= 0,05 (1-β=0,95)

p_1=	0.8	z1-alpha/2	1.960
p_2=	0.7	z1-beta	1.645
alpha=	0.05	Term 1.	12.99
beta=	0.05	Term 2.	0.37
1-beta=	0.95	Term 3.	0.01
		N=	481.00

Microsoft Excel-munkalap

	Nerrechnet=	481	Zaehler=	2.19317122
	p1=	0.8	Nenner=	0.612372436
	p2=	0.7	$Z_{(1-beta)}$ berechnet,N=	1.621
	alpha=	0.05	beta(berechnet, N)=	0.052
	beta (gezielt)=	0.05		
$\pi=(\pi_1+\pi_2)/2$	π=	0.75		
	$z_{1-alpha/2}$	1.960		
	z_{1-beta} (gezielt)	1.645		

Literatur:
http://imsieweb.uni-koeln.de/lehre/q1/Q1-06-Konfidenzintervalle.pdf
http://imsieweb.uni-koeln.de/lehre/klinstud/KlinStud07-Fallzahlschaetzungen.pdf
http://de.wikipedia.org/wiki/Konfidenzintervall_einer_unbekannten_Wahrscheinlichkeit

Überlebenszeitanalyse: Der Log-Rang-Test

- Fallzahlschätzung, Konfidenzintervalle
- ***Survival-Analyse***
- Äquivalenznachweise
- Randomisation und Verblindung
- Phase I-IV - Studien

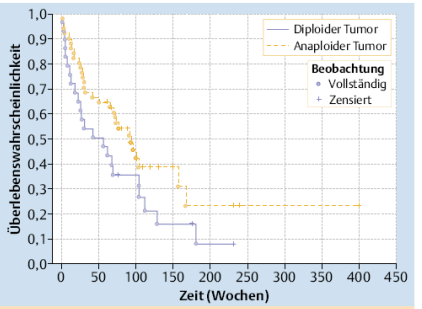


Abb. 1 Kaplan-Meier Kurven für die Überlebenszeit der 80 Zungenkrebspatienten. Es wird in orange/blau die Wahrscheinlichkeit gezeigt, dass ein Patient mit aploidem/diploidem Tumor eine Zeit (in Wochen) überlebt.

Dtsch. Med. Wochenschr. 2007; 132: e39–e41 · A. Ziegler et al., Überlebenszeitanalyse: Der Log-Rang-Test

15

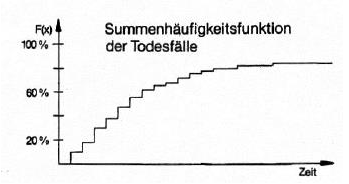
Überlebens-Daten:

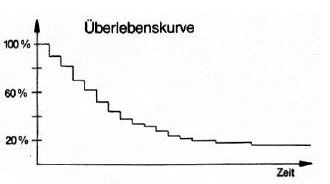
sind Zeiten bis zum Auftreten eines Ereignisses, Lebensdauern/Zeitdauern (Zeitintervalle) von Start- bis Ziel- bzw. Endereignis

Ist das Endereignis „Tod“ aufgetreten, → „Lebensdauern/Überlebenszeiten“

Definitionen:
F(t) gibt den Anteil der Individuen an, die zum Zeitpunkt t, t>=0, bereits gestorben sind.
S(t)= 1-F(t) ist die Überlebenskurve. Sie gibt den Anteil der Individuen zum Zeitpunkt t an, die noch leben.

Aufgrund der Definitionen, die F(t) ist eine Summenhäufigkeitskurve.





16

Kaplan-Meier-Kurve

Begriffe/Definitionen:
Ereigniszeiten t_j: $0<=t_1<t_2<...<t_j$ Zeitpunkte der Beobachtungen;
n_j: Anzahl der Individuen unter Risiko zum Zeitpunkt t_j (einschließlich später zensierte);
d_j: Anzahl der Ereignisse (Todesfälle) zum Zeitpunkt t_j;
$r_j = d_j / n_j$ ist der Anteil der zum Zeitpunkt $\boldsymbol{t_j}$ Gestorbenen unter denjenigen, die $\boldsymbol{t_{j-1}}$ überlebt haben (bzw. die zu t_j unter Risiko stehen);

$s_j = (n_j - d_j) / n_j = (1 - d_j / n_j)$ ist der Anteil der den Zeitpunkt t_j Überlebenden unter denjenigen, die t_{j-1} überlebt haben (bzw. zu t_j unter Risiko stehen);

$S(t_1) = s_1$, $S(t_2) = S(t_1) \cdot s_2 = s_1 \cdot s_2$, $S(t_j) = S(t_{j-1}) \cdot s_j = s_1 \cdot s_2 \cdot .... \cdot s_j = \prod s_j$ für $t_j \leq t$

$S(t_j) = \prod s_j$ ist einer Punkt der Überlebenskurve — K-M-Kurve

$$S(t_j) = \prod_{i=1}^{i=j} s_i$$

Mediane Überlebenszeit: der Zeitpunkt t_M, an dem die Hälfte der Patienten/Individuen noch lebt.

17

Logrank-Test (Mantel-Haenszel)

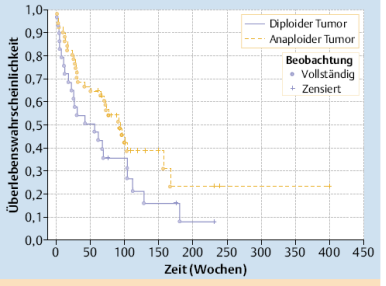


Abb. 1 Kaplan-Meier Kurven für die Überlebenszeit der 80 Zungenkrebspatienten. Es wird in orange/blau die Wahrscheinlichkeit gezeigt, dass ein Patient mit aploidem/diploidem Tumor eine Zeit (in Wochen) überlebt.

Der Log-Rang-Test ist das Standardverfahren in der Überlebenszeitanalyse für einfache Gruppenvergleiche in klinisch-therapeutischen Studien. Mit diesem nichtparametrischen Test lässt sich statistisch überprüfen, ob das Mortalitätsrisiko in zwei oder mehr Gruppen verschieden ist.

Der Logrank-Test ist ein (nichtparametrischer) Signifikanztest, der 2 (unabhängige) Survivalfunktionen auf Gleichheit überprüft, unter Berücksichtigung von zensierten Daten.

Zensierte Daten (auch trunkierte (gestutzte) Daten) sind Daten, bei denen nicht alle Werte einer Statistische Variablen bekannt sind; z. B: das Ereignis ist noch nicht eingetreten/wenn Kontakt zum Patienten abgebrochen ist.

Literatur:
Dtsch Med Wochenschr 2007; 132: e39–e41 · A. Ziegler et al., Überlebenszeitanalyse: Der Log-Rang-Test;
http://imsieweb.uni-koeln.de/lehre/klinstud/KlinStud04-Survival.pdf

18

Äquivalenznachweise

- Fallzahlschätzung, Konfidenzintervalle
- Survival-Analyse
- ***Äquivalenznachweise***
- Randomisation und Verblindung
- Phase I-IV - Studien

Problem/Frage:
Ist ein statistisch signifikanter Unterschied auch klinisch relevant?

$\delta = \Delta_r = \mu_1 - \mu_2$: ist die kleinste Überlegenheit von μ_1 vs. μ_2, die klinisch relevant ist.
A= (-ε — +δ) ist Äquivalenzbereich, z.B.: A= (-δ — +δ)
μ: Mittelwert, Häufigkeit,...

$KI_{(1-2\alpha)}$-Konfidenzintervall für $\Delta = \mu_T - \mu_R$ (T: treatment, R-Referenz)

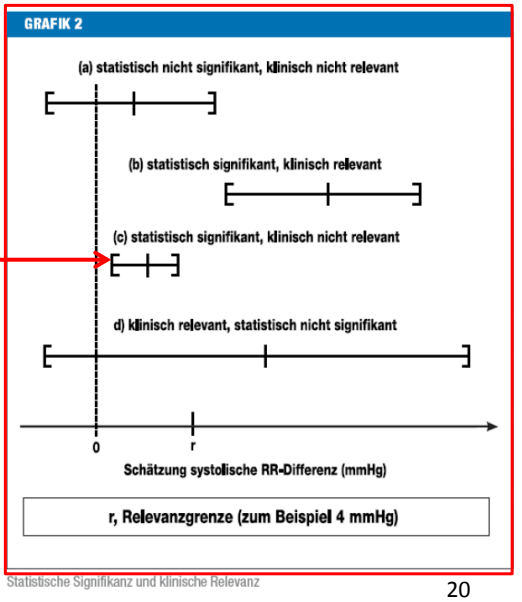
obere- und untere einseitige (1-α)-KI

Behandlungen sind „äquivalent" mit Sicherheitswahrscheinlichkeit (1-α), wenn A beinhaltet das ganze (1-2α)-KI

19

du Prel J-B, Hommel G, Röhrig B, Blettner M, 2009: Konfidenzintervall oder p-Wert? Teil 4 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. Dtsch Arztebl 106, 335–9

KI enhält nicht "die Null" als Unterschied, erreicht aber die Relevanzgrenze nicht.



20

Bioäquivalenz

Quotient der Erwartungswerte der beiden Behandlungen $\Delta=\mu_T/\mu_R$

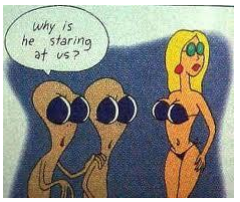
Bei Bioäquivalenz gibt der Äquivalenzbereich A = (80% — 125%) den bioäquivalenten Bereich an.
Ursache: lg(0,8) ~ -0,1 lg(1,25) ~ +0,1;
→ die Abweichung ist kleiner als ± 0,1 für einen Quotient.

21

Randomisation (Randomisierung/Zufallszuteilung)

Sie ist eine Technik für jeden Patienten zufällig eine Zuteilung zu einer Behandlungsgruppe zu realisieren, wobei alle Gruppen mit gleicher Wahrscheinlichkeit ausgewählt werden können.

- Fallzahlschätzung, Konfidenzintervalle
- Survival-Analyse
- Äquivalenznachweise
- ***Randomisation und Verblindung***
- Phase I-IV - Studien



Ziel:
- bewussten und unbewussten Störgrößen auszuschalten;
- zu verhindern den Prüfer-Bias (z.B.: abhängig von weiteren Umständen teilt der Prüfer einen Patienten zu einer oder anderer Gruppe zu: Verzerrungen (Bias) können in Behandlungseffekten auftreten);
- zu garantieren, dass statistische Tests gültige/valide Signifikanz-Niveaus ergeben.

22

Randomisierungstechniken

- ***einfache Randomisierung***: Zuteilung aufgrund erzeugten Zufallszahlen
  - Münzwurf, Würfeln, Zufallszahltabellen,....;
  - Nachteil (z.B.):
    - Umfänge der Behandlungsgruppen kann unterschiedlich sein — Verschlechterung der Teststärke (Güte 1-β)
    - Ungleichverteilung der Störfaktoren in den Gruppen
- ***Blockrandomisation***: in einem Block bestimmter Länge (z.B. 2,4,6...) sind die Patienten zufällig einer Behandlungsart zugeteilt (AABB, ABAB...);
  - Balanciertheit der Gruppen/Zuteilungen ist möglich
  - Nachteil (z.B.):
    - zufällige Blocklänge
    - bei bekannten Blocklänge kann Code aufgebrochen werden
- ***Stratifizierte (geschichtete) Randomisierung***:

Ursache: bekannte/unbekannte Risiko-Faktoren, Unbalanciertheiten können die Auswertungen/Ergebnisse verfälschen.

- Schichten auf Grund z.B.: Alter, Geschlecht, Stadium, Zentren, Ausgangslage,...
- Randomisierung innerhalb einer Schicht (Strata)
- Vorteil (z.B.): Varianz und die Einflüsse der Störfaktoren nehmen ab.

23

Verblindung

In klinischen Studien spricht man von ***Verblindung***, wenn

- die Prüfärzte, das Pflegepersonal,
- die teilnehmenden Patienten und auch
- die Personen, die mit dem Monitoring, dem Datenmanagement und der Auswertung der Studie betraut sind,

nicht über die individuelle Behandlungszuteilung der Patienten ***informiert sind*** und ihre Handlungen somit nicht durch dieses Wissen beeinflusst sein können.

Die Verblindung hat das Ziel, systematischen Unterschieden in der Behandlung der Patienten oder der Bewertung des Therapieerfolgs vorzubeugen.

24

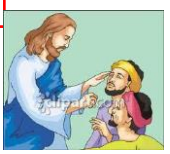
Verblindungsniveaus: ***Die Verblindung hat das Ziel, systematischen Unterschieden in der Behandlung der Patienten oder der Bewertung des Therapieerfolgs vorzubeugen***.

unverblindet (offen)
- Chirurgie, Diät etc.
- Teilnehmer und Untersucher kennen Therapiegruppe
- Bias in beiden Richtungen

einfach-blind
- Teilnehmer blind

doppel-blind
- Teilnehmer und Untersucher blind

dreifach-blind
- Teilnehmer, Untersucher, Auswerter etc. blind



Notfälle - zum Beispiel schwere Nebenwirkungen - können jedoch bei einzelnen Probanden die verfrühte Aufdeckung der Zuordnung zu den Untersuchungsgruppen notwendig machen (Entblindung)

25

Phase I-IV - Studien

- Fallzahlschätzung, Konfidenzintervalle
- Survival-Analyse
- Äquivalenznachweise
- Randomisation und Verblindung
- ***Phase I-IV - Studien***

Phasenmodell klinischer Studien

Phase 0: Präklinische Entwicklung
Ziele:
1. Abklärung möglicher ***toxischer Effekte***, wie Einfluss auf zahlreiche in Laboruntersuchungen bestimmte Größen (Klinische Chemie, Hämatologie), Fertilität, Embryotoxizität/Teratogenität, Cancerogenität
2. Abklärung ***sicherheitspharmakologischer Aspekte***, wie Beeinträchtigung von Herz/Kreislauf, Einfluss auf Körpergewicht
3. Hinweise auf ***erwünschte pharmakologische Effekte*** in vitro/in vivo

26

Phase I: Erstanwendung am Menschen

Meist gesunde Freiwillige („Probanden“), gegebenenfalls besondere Patientengruppe (z. B. bei Studien mit Zytostatika)

Ziele:

- Verträglichkeit, Pharmakokinetik/-dynamik
- Hinweis auf wirksame Dosis (eventuell)/ Arzneimittelinteraktionen

Phase II: Einstieg in die therapeutische Anwendung am Patienten

Begrenzte Zahl von Patienten der anvisierten Indikation

Ziele:

- Verträglichkeit und Dosisfindung
- Wirkung (pharmakologische Effekte)/Wirksamkeit (Heilerfolg)
- Pharmakokinetik in Spezialfällen (z. B. Leber-, Nierenerkrankung)

Phase III: Breite Anwendung im anvisierten Indikationsgebiet, Beleg für die

Einsetzbarkeit als Arzneimittel [Zulassung] Patienten der anvisierten Indikation in Klinik/Praxis

Ziele:

- Beleg der Wirksamkeit an Patienten in unterschiedlichen Populationen
- Ausreichende Beurteilung der Verträglichkeit, besondere Patientengruppen
- Verhalten unter Langzeitbehandlung, Vergleich mit etablierter Therapie

27

Phase IV: Klinische Prüfung nach der Zulassung: Erkenntniserweiterung über die Substanz, Einsatz unter Praxisbedingungen

Einsatz an großer Zahl von Patienten entsprechend den Vorgaben der Zulassungsbehörden (unter Praxisbedingungen)

Ziele:

- Quantifizierung seltener Nebenwirkungen
- Detailuntersuchungen in bestimmten Patientengruppen
- Einfluss auf Spätfolgen einer Erkrankung (Folgemorbidität, Letalität)
- Tatsächlicher Einsatz des Präparates (→ „Anwendungsbeobachtungen“)
- Hinweis auf weitere Indikationen, zu modifizierende Dosis (→ Phase II)

28

Grundbegriffe der Informatik
Rolle/Funktion der medizinischen Datenbanken in Praxis und Forschung

Medizinische-/Bio-Informatik als inter-(multi-)disziplinäres Gebiet

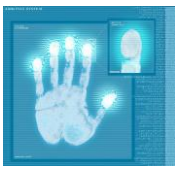
- ✓ ***Biologie***
- ✓ ***Biotechnologie***
- ✓ ***Entwicklungslehre***
- ✓ ***Physiomik* (ab Niveau der Gene bis Zusammenfunktion von Geweben, Organen)***
- ✓ ***Genomik****
- ✓ ***Informationstechnologie***
- ✓ ***Mathematik***
- ✓ ***Molekülmodellierung***
- ✓ ***Proteomik***
- ✓ ***Statistik***

*Empfohlen als wertvolles zu lesen
http://www.uni-heidelberg.de/presse/news/2106bartram.html

Themen:

I. Begriff und Maß der Information
II. Codierung. Wirkungsgrad
III. Genetischer Code, sein Informationsgehalt
IV. Bio-Datenbanken

Begriff und Maß der Information





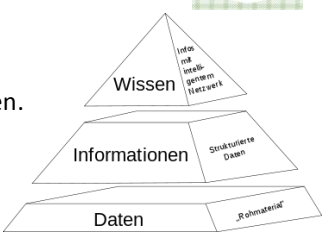

Ein Zitat von Augustinus (*354 — †430):

„Was ist also ***die Zeit***? Wenn mich niemand danach fragt, weiß ich es, wenn ich es aber einem, der mich fragt, erklären sollte, weiß ich es nicht.“

„Was ist also ***die Information***? Wenn mich niemand danach fragt, weiß ich es, wenn ich es aber einem, der mich fragt, erklären sollte, weiß ich es nicht.“

Was ist die Information?

"informatio":
lat.: „bilden“, „eine Form, Gestalt, Auskunft geben.



Information:

- Wissen (s. Wikipedia: von althochdeutsch *wizzan*; zur indogermanischen Perfektform *woida* "ich habe gesehen"), Kenntnis von jemandem/etwas;
- Kenntnis auf Grund Nachrichten;
- Kenntnis/Wissen von einem gegebenen Umstand/Prozess;

Information als Begriff der Informatik:
Information ist diejenige Bedeutung, welche durch eine Nachricht getragen ist.

weitere Definitionen:

die Information:

- eine neue Kenntnis, die die Ungewissheit/Unbestimmtheit vermindert.
- ***Reihenfolge/Struktur der Zeichen,*** worin die Zeichen mit bestimmten Wahrscheinlichkeiten auftreten;
- ihre Bedeutung beimessen werden kann – besitzt Bedeutungsgehalt;
- treibt den Empfänger/Adressat zu einem bestimmten Verhalten, einer Bewegung an

Information enthält – auf Grund einer anderen Definition - "***sinnvolle Daten***";

- besitzt mehreren Formen;
- kann auf unterschiedlichen Datenträgern gespeichert werden, vorhanden sein.

Wie kann man Informationen erwerben?

Nachricht

Kommunikation

Studien

Datensammlung

Reihenfolge/Struktur der Zeichen, worin die Zeichen mit bestimmten Wahrscheinlichkeiten auftreten

Zeichen (entsprechend der Bilder);

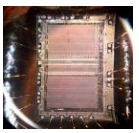
- ✓Stimme, Worte(Wörter), Klang/Intonation;
- ✓Buchstaben, Worte, Sätze, Kontext;
- ✓ die den physiologischen Zustand beschreibenden Eigenschaften, Charakteristiken

Quelle und Speicherung der Informationen

Als "sinnvolle Daten", kann die Information in unterschiedlichen Formen, auf verschiedenen Datenträgern gespeichert werden.

Speicherung (Z.B.):
bei Computern:

- ✓magnetisch,
- ✓optisch,
- ✓integrierte Schaltkreise (ROM, RAM,...)
- ✓usw.:



in medizinischer Praxis:

- die primäre Quelle ist der Patient;
- Speicherung der gewonnenen diagnostischen Testwerte;

Zahlensysteme:

Dezimal: 0,...,9; Binär: 0,1

$2008_{(10)} = 2 \cdot 10^3 + 0 \cdot 10^2 + 0 \cdot 10^1 + 8 \cdot 10^0$ $\quad 2008_{(10)} = ?_{(2)}$ →

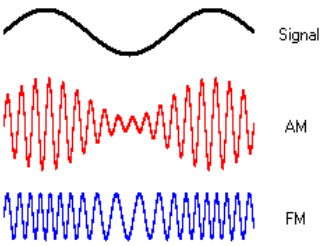
2^0=1 2^1=2 2^2=4 2^3=8 2^4=16 2^5=32 2^6=64 2^7=128 2^8=256 2^9=512 2^{10}=1024 2^{11}=2048	Rest	Potenz(n)	2^n	Multiplikator
	2008	10	1024	1
	984	9	512	1
	472	8	256	1
	216	7	128	1
	88	6	64	1
	24	5	32	0
	24	4	16	1
	8	3	8	1
	0	2	4	0
	0	1	2	0
	0	0	1	0

$2008_{(10)} = 11111011000_{(2)}$

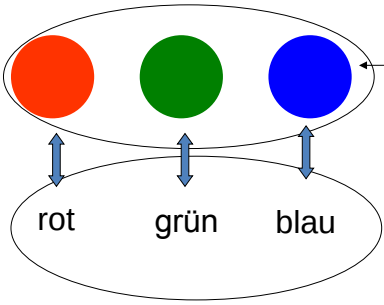
1 bit: eine einzige Stelle für Datenspeicherung in Computern (Taschenrechnern);
1 byte: acht bit

SI: 1kbit=10^3 bit; (meistens) in Informatik: 1kbit = 1024 bit

Code



Codierung – Decodierung (Ver/Ent-schlüsselung)



形 绿的　　形 红的　　名 天空色

Wörter für Bezeichnen eine Farbe

gegenseitig-eindeutige Zuordnung zwischen den Elementen zwei Mengen

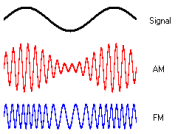
Sender: sendet/speichert /codiert Informationen in verschlüsselter Form;
Empfänger: empfängt und entschlüsselt die übertragenen Informationen

Die Rolle und Funktion der Codierung

✓ Speicherung und Übertragung der Informationen durch Anwendung ein bestimmtes Zeichensystem

z.B.: Morse-Code
Pheromone
DNS-Sequenzen
Hologramm

Zeichensysteme:
Daten;
Zahlen;
Zeichen (z.B: Piktogramme, Hieroglyphen);
Buchstaben;
Aminosäuren (im Aufbau von Proteinen);



Bedingungen:
- ✓ Vereinbarung zwischen dem Sender und Empfänger in den Formulierungen und Regeln (eingeschlossen die Übertragungsmethode) der Informationen z.B.: die Zeichenfolge "blau" muss zweiseitig das selbe bedeuten;
- ✓ die Zeichensätze müssen für den Sender und den Empfänger bekannt sein;

Zusammenfassung I.

Information — Codierung

- ✓ *Beschreibung, Speicherung und Übertragung einer Erscheinung, Eigenschaft mit Hilfe eines Zeichensystems (Codierung);*
- ✓ *angenommen, dass der "Sender" und der "Empfänger" gleichzeitig oder nacheinander anwesend sind (Informations-übertragung/fluss) ↔ die Information existiert nicht allein/selbstständig*

Fragen

- Wie groß ist der Informationsgehalt einer Information?
- Wie kann man effizient Codieren?
- Wie wäre es möglich den Informationsübertrag im Allgemeinen zu beschreiben?

Informationsgehalt

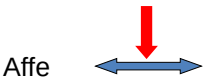
- der Patient hat einen lockeren Zahn
- alle Zähne eines Patienten sind locker

Welche dieser Informationen weist größeren Gehalt auf?

Auf Grund Gefühle, Eingebung:
eine Information mit geringerer Wahrscheinlichkeit weist größeren Informationsgehalt auf.

Auf Grund einer Definition der Information:

- *Reihenfolge/Struktur der Zeichen, worin die Zeichen mit bestimmten Wahrscheinlichkeiten auftreten*



derselbe Informationsgehalt

Informationsgehalt der statistisch unabhängigen Ereignissen

Bezeichne ***p*** die Wahrscheinlichkeit eines gegebenen Ereignisses (d.h. jetzt Zeichen)

Der Informationsgehalt, I(p), dieses Zeichens ist:

Definition 1.:

$$I(p) = \log_2\left(\frac{1}{p}\right) = -\log_2(p)$$

[I]=bit oder ***sh***

sh: nach dem Namen Claude Shannon, der Begründer der Informationstheorie

Definition 2.:

Der Informationsgehalt ist gleich der minimalen Anzahl der Bits (in sh-Einheiten), die benötigt sind um ein Zeichen der Wahrscheinlichkeit p, verschlüsselt mit minimalen Zeichensatz, effizient zu übertragen:

$$I(p) = -\log_2(p) \quad [I] = bit \text{ v. } sh$$

Beispiel:

- p = 0,5 I(p) = $-\log_2(0{,}5) = -\log_2(1/2) = \log_2(2) = 1$;
- p = 0,25 I(p) = $-\log_2(0{,}25) = -\log_2(1/2^2) = 2*\log_2(2) = 2$

Je kleiner die Auftrittswahrscheinlichkeit eines Zeichens ist, desto größer ist sein Informationsgehalt.

$I(p=1)=-\log_2(1)=0$ → besteht die "Botschaft" nur aus einem einzigen Zeichen, ist sein Informationsgehalt gleich Null

Quiz: Wenn die relative Häufigkeit eines Zeichens p=0,0625 ist, wie viele Bits sind nötig für die maximal-effiziente Übertragung?

$I=-\log_2(0{,}0625)=-\lg(0{,}0625)/\lg(2)=4$ bit

Informationsgehalt einer Zeichenfolge

m: Anzahl der unterschiedlichen Ereignisse (m-Ausgänge eines Versuches; d. Anzahl der Buchstaben, usw...);
p_k: relative Häufigkeit/Wahrscheinlichkeit eines Ereignisses;
N: Anzahl der allen Ereignissen (= $n_1+n_2+...+n_m$; Häufigkeiten)

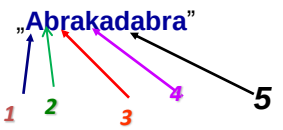
Definition 3.:

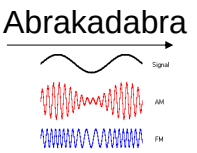
$$I = \sum_{k=1}^{m} n_k I_k = -\sum_{k=1}^{m} \left[n_k \cdot \log_2 (p_k) \right]$$

zu übertagen:
„abrakadabra"

I=?; wie viele Bits ist, minimal, benötigt zu einer Übertragung?
Wie kann man am effizientesten verschlüsseln, speichern?

N=1
m=5





Zeichen	n_k (Häufigkeit)	f_k (rel. Häufigkeit)	$I_k = -n_k * \log_2(f_k)$	
a	5	0.4545	5.688	
b	2	0.1818	4.919	
r	2	0.1818	4.919	
k	1	0.0909	3.459	
d	1	0.0909	3.459	
N=	11			
		ΣI= 22.444		

Eine effiziente Übertragung benötigt 23 bit für "Abrakadabra"

Biostatisztika
2. A biostatisztika szerepe, feladatai, leíró statisztika: az adat fogalma, adattípusok, az adatgyűjtés, az adatok ábrázolása, táblázatos ábrázolás, grafikonok.
3. A valószínűségszámítás elemei, a valószínűségszámítás és a statisztika kapcsolata (független események, feltételes valószínűség, esélyérték, esélyarány).

betű	gyak.	betű	gyak.	betű	gyak.
a	36	j	1	s	18
á	13	k	11	sz	10
b	5	l	14	t	25
c	0	ly	2	ty	0
cs	1	m	5	u	1
d	5	n	5	ú	0
e	18	ny	2	ü	1
é	11	o	11	ű	4
f	5	ó	4	v	3
g	7	ö	0	x	0
gy	1	ő	0	y	0
h	0	p	3	z	6
i	10	q	0	zs	0
í	7	r	7		

n=252

!dz,dzs!

Wie kann man effizient kodieren?

Ziel:
der minimale Aufwand an Zeit, Energie,...
- ✓ Speicherung
- ✓ Übertragung

Lösung:
1. gemäß dem Informationsgehalt (d.h. mit minimaler Anzahl der benötigten Bits)
2. Zuteilung der kürzesten Codes zu Zeichen mit höchster Wahrscheinlichkeit.

die Rolle der Redundanz

Redundanz (nach Duden):

- das Vorhandensein von eigentlich überflüssigen, für die Information nicht notwendigen Elementen;
- Überladung mit Merkmalen

Redundanz ist diejenige Eigenschaft/Phänomen, wenn das Auftreten einiger Zeichen in einer Zeichenfolge, auf Grund früherer oder späterer Zeichen, vorhersagbar ist.

z.B.:

- „q" ist verbunden mit einem folgenden Auftreten von „u"
- in früheren Zeiten (Ehepaar = Frau und Man)

Konsequenzen:

- ✓ die Effizienz der Informationsübertragung nimmt ab
- ✓ Möglichkeit für Kontrolle/Korrektur/Reparatur der Kodierung/Übertragung (geräuschvolle Übertragungskanale, teilweise verlorene Signale, ...)

der durchschnittliche Infromationsgehalt – Entropie einer Information

$$\bar{x} = \frac{\sum x_i}{N}$$

Definition 4.:

$$\bar{I} = \frac{\sum_{k=1}^{m} n_k \cdot I_k}{N} = -\sum_{k=1}^{m}\left[\frac{n_k}{N} \cdot \log_2(p_k)\right] = H$$

H: Entropie einer Versuchsserie/Zeichenfolge; Einheit: bit

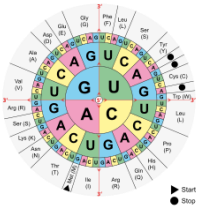
$$H = \bar{I} = -\sum_{k=1}^{m}\left[p_k \cdot \log_2(p_k)\right]$$

Informationsgehalt der genetischen Codes

Fragen:

- 1. wie groß sei der minimale Zeichensatz (Anzahl der unterschiedlichen Nukleotiden Codon) für Kodierung der ~ 20 Aminosäuren?
- 2. Wie groß ist der Informationsgehalt einer DNS-Sequenz?

Antworten 1.: (wie es bekannt is 4)



- ✓ Nukleotid*paare* ermöglichen nur einen Variationssatz 4^2=16;
- ✓ Nukleotidtripletts (Codons) – 4^3 = 64;
- ➢ Kodierung über Triplets ist minimal und ausreichend;
- ➢ einige Aminosäuren sind durch mehreren Codons kodiert;
- ➢ einige Tripletts besitzen andere Funktionen

Antwort 2:

- ✓ sei angenommen, dass die Nukleotidbasen treten gleichwahrscheinlich auf
- ✓ — p_k=p=0,25; I_1=I_2=I_3=I_4=I_b
- ✓ Wenn die Länge der Sequenz N ist, dann ist n_k=N/4=n

$$I = \sum_{k=1}^{4} n_k I_k = nI_1 + nI_2 + nI_3 + nI_4 = 4 \cdot n \cdot I_b$$

$$I = 4 \cdot N / 4 \cdot I_b = N \cdot I_b = -N \cdot \log_2(p)$$

$$I = -N \cdot \log_2(0{,}25) = N \cdot 1{,}6021\, bit$$

N=10 ⟶ ~16 bit

N=10^6 ⟶ ~1,6·10^6 bit

Zusammenfassung II.

- der Informationsgehalt einer Information kann mit der Informationsentropie beschrieben werden;
- der maximale Wirkungsgrad, die größte Effizienz, einer Kodierung wird mit einer dem Informationsgehalt entsprechenden minimalen Zeichensatz erreicht.
- Die durch DNS- oder Proteinmoleküle getragenen Informationen kann auf Grund der Häufigkeiten der monomer Nukleotiden oder Aminosäuren berechnet werden.

Bioinformatische Datenbanken

Zielsetzung, Aufgabe:

- Speicherung,
- Organisierung,
- Qualitätskontrolle,
- Analyse,
- der Öffentlichkeit zugänglich machen

der Daten, Wissen, Kenntnisse der biologischen, medizinischen Wissenschaften

Anforderungen:

- ✓ schnell und effizient Zugriff;
- ✓ Auffinden nur für die Benutzer wichtige, wesentliche Informationen.

spezialisierte Datenbanken:
Vorteil: kürzer Zugriffszeit, mehr detailierte Daten
Nachteil: Mangel an Zusammenhängen

weniger spezialisierten Datenbanken:
Vorteil: auch die Zusammenhänge zwischen den Daten/Erscheinungen sind durchsuchbar.
Nachteil: mehrere Gesichtspunkte sind gebraucht für Auffinden einer Kenntnis

Z.B.: cholesterol — 182358
cholesterol transport — 9055
cholesterol transport pediatrics — 128

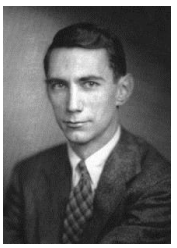
cholesterol transport pediatrics Chan T. — 2

Jelinek D, Patrick SM, Kitt KN, ***Chan T***, Francis GA, Garver WS.: Physiological and coordinate downregulation of the NPC1 and NPC2 genes are associated with the sequestration of LDL-derived cholesterol within endocytic compartments. J Cell Biochem. 2009 Sep 10. [Epub ahead of print]
PMID: 19746448
Sahoo D, Trischuk TC, ***Chan T***, Drover VA, Ho S, Chimini G, Agellon LB, Agnihotri R, Francis GA, Lehner R. ABCA1-dependent lipid efflux to apolipoprotein A-I mediates HDL particle formation and decreases VLDL secretion from murine hepatocytes. J Lipid Res. 2004 Jun;45(6):1122-31. Epub 2004 Mar 1.

GenBank from NCBI (National Center for Biotechnology Information) Genetic Sequence Databank;
EMBL Nucleotide Sequence Database (European Molecular Biology Laboratory);
SwissProt és ***PROSITE*** (protein sequence database);
EC-ENZYME ;
RCSB PDB (3-D makromolekularer Aufbau);
MEDLINE: Medizin, Zahnmedizin, Veterinärmedizin, forschungsmedizinische Informationen,...
PUBMed (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez): Medizin, Biologie, Biochemie,...

Innerhalb der Universität:
http://www.lib.sote.hu/
Quellen
Datenbanken

Wissenschaftliche Artikel
Bücher
szientometrische/bibliometrische Datenbanken
pharmazeutische Datenbanken



C. Shannon (1916-2001)