

F 20895

INFORMATIK BIOMETRIE und EPIDEMIOLOGIE

IN MEDIZIN UND BIOLOGIE

Offizielles Organ
der Deutschen Gesellschaft für
Medizinische Informatik,
Biometrie und Epidemiologie (GMDS) e.V.

Persönliches Exemplar für Mitglieder
der Deutschen Gesellschaft für
Medizinische Informatik,
Biometrie und Epidemiologie (GMDS) e.V.,
darf nicht in öffentlichen Bibliotheken
eingestellt werden.

Gustav Fischer Verlag
Verlag Eugen Ulmer Stuttgart

Band 28
Heft 4/1997
ISSN 0943-5581

INFORMATIK BIOMETRIE und EPIDEMIOLOGIE

IN MEDIZIN UND BIOLOGIE

Gustav Fischer Verlag Jena
Verlag Eugen Ulmer Stuttgart

Schriftleitung:
Prof. Dr. Hans Geidel, Stuttgart
Prof. Dr. Walter Lehmacher, Köln
Dipl.-Math. Joachim Vollmar, Mannheim

Herausgeber

P. Bauer (Wien) · M. Blettner (Heidelberg) · J. Dudeck (Gießen) · U. Feldmann (Homburg) · H. Geidel (Stuttgart)
R. Haux (Heidelberg) · W. Lehmacher (Köln) · J. Michaelis (Mainz) · W. Stucky (Karlsruhe) · H. Thöni (Hohenheim)
J. Vollmar (Mannheim) · H.-E. Wichmann (München)

Wissenschaftlicher Beirat

H. Becher (Heidelberg) · J. Berger (Hamburg) · W. van Eimeren (Neuherberg) · U. Ferner (Basel)
I. Guggenmoos-Holzmann (Berlin) · H. Haußmann (Hohenheim) · H.-W. Hense (Münster)
P. Jensch (Oldenburg) · K.-H. Jöckel (Essen) · C. O. Köhler (Heidelberg) · W. Köhler (Gießen)
W. Maurer (Basel) · R. Mösges (Aachen) · O. Richter (Braunschweig) · H. Rundfeldt (Hannover)
M. Schumacher (Freiburg) · S. Stiehl (Hamburg) · Th. Tolxdorff (Berlin) · H.-D. Unkelbach (Geisenheim)
H. F. Utz (Hohenheim) · J. Wahrendorf (Heidelberg)

Inhaltsverzeichnis 4/1997

Box-Cox-transformierte multivariate Toleranzbereiche – eine Alternative zu nicht-parametrischen Methoden?	Hanns Ackermann	197
Statistische Verfahren zur Auswertung von Enzyminduktionskinetiken in der Risikoabschätzung	L. Edler, F. Gilberg, C. Portier, W. Urfer	213
Informations- und Kommunikationstechnologien im Krankenhaus. Zusammenhänge zwischen Organisationsstruktur und Technologieeinsatz	A. Büssing, B. Herbig, J. Glaser	227
Empfehlungen zur Durchführung von Anwendungsbeobachtungen	N. Victor, J. Windeler, J. Hasford, W. Köpcke, M. Linden, J. Michaelis, J. Röhmel, H. Schäfer	247
Arbeitsweisen des Methodischen Zentrums am Institut für Medizinische Biometrie und Medizinische Informatik der Universität Freiburg bei der biometrischen Betreuung klinischer Studien	C. Schmoor, C. Eisele, E. Graf, W. Sauerbrei, B. Klingele, A. Hellmer, R. Rossner, M. Schumacher	253
Buchbesprechungen/Bookreviews		275

Redaktion

Schriftleiter (verantwortlich im Sinne des Presserechts): Prof. Dr. H. Geidel, c/o Verlag Eugen Ulmer, Postfach 70 05 61, 70574 Stuttgart, Tel. 47 28 80. Verantwortlich für die Mitteilungen der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie e.V.: Dipl.-Volksw. Th. Banasiewicz, Herbert-Lewin-Straße 1, 50931 Köln, Tel. (0221) 4004-865.

Verlag: Vertrieb und Werbung: Gustav Fischer Verlag GmbH & Co. KG, Niederlassung Jena, PF 100 537, D-07705 Jena; Tel. (036 41) 626-3; Fax (036 41) 62 65 00; e-mail: office.j@gfischer.de. Herstellung und Anzeigen: Verlag Eugen Ulmer GmbH & Co., Wolgrasweg 41, 70599 Stuttgart, Tel. (07 11) 45 07-0; e-mail: info@ulmer.de Postscheckkonto Stuttgart 74 63-700, Zürich 80-47072, Wien 1083,662 Deutsche Bank AG, Stuttgart, Kto. 14/76 878, Südwesbank AG, Stuttgart, Kto. 741 371 006, Herstellung: Siegfried Märkisch. Verantwortlich für die Anzeigen: Dieter Boger, Alexandra Signore, Tel. (07 11) 45 07-144, z.Z. ist die Anzeigenpreisliste Nr. 10 gültig. Anzeigenabschluss: am 20. der Monate Januar, April, Juli, Oktober.

Druck: Druckhaus „Thomas Müntzer“ GmbH, Neustädter Straße 1-4, 99947 Bad Langensalza, Telefon (036 03) 81 33 61/62, 84 23 21/22/23.

Abonnementsverwaltung: SFG-Servicecenter Fachverlage GmbH, Zeitschriftenvertrieb: Barbara Dressler, Villengang 2 D-07745 Jena; Telefon: (036 41) 62 64 44; Fax (036 41) 62 64 43.

Bezugshinweise: Das Abonnement gilt bis auf Widerruf oder wird auf Wunsch befristet. Die Lieferung der Zeitschrift läuft weiter, wenn sie nicht bis zum 31. 10. eines Jahres abbestellt wird.

Erscheinungsweise: (1997) 1 Jahrgang mit 4 Heften.

Abopreise: (1997) 1 Jahrgang 338,- DM / 2468,- ÖS / 324,50 sFr.; Einzelheftpreis 95,- DM / 694,- ÖS / 91,50 sFr. Alle Preisangaben verstehen sich zuzüglich Versandkosten.

Vorzugspreis für Mitglieder der Deutschen Region der Internationalen Biometrischen Gesellschaft auf Anfrage beim Verlag.

Folgende Kreditkarten werden zur Zahlung akzeptiert: Visa/Eurocard/Mastercard/American Express (bitte Kartennummer und Gültigkeitsdauer angeben).

Bankverbindung: Deutsche Bank AG Jena, Konto-Nr. 6284 707, BLZ 820 700 00;

Indexed in: „Biological Abstracts“ und „Current Index to Statistics“.

Copyright: Die in der Zeitschrift veröffentlichten Beiträge sind urheberrechtlich geschützt: 1.) Mit der Abgabe des Manuskripts versichert der Autor, daß er

allein befugt ist, über die urheberrechtlichen Nutzungsrechte an seinem Beitrag, einschließlich eventueller Bild- und anderer Reproduktionsvorlagen zu verfügen und daß der Beitrag keine Rechte Dritter verletzt. 2.) In Erweiterung von § 38 Abs. 1 UrhG räumt der Autor dem Verlag für die Dauer des Urheberrechts das räumlich und mengenmäßig unbeschränkte Recht der Vervielfältigung und Verbreitung (Verlagsrecht) beziehungsweise der unkörperlichen Wiedergabe der Beiträge ein, auch zur Verwertung außerhalb der Zeitschrift, für die er ursprünglich bestimmt war. Die Übertragung erfolgt auf die Dauer von fünf Jahren ausschließlich. 3.) Im Rahmen von Ziffer 2 räumt der Autor dem Verlag ferner die ausschließlichen Nutzungsrechte am Beitrag ein, so a) das Recht der Übersetzung in Fremdsprachen, das Recht zum ganzen oder teilweisen Vorabdruck und Nachdruck – auch in Form eines Sonderdrucks –, zur Übersetzung in andere Sprachen, zu sonstiger Bearbeitung und zur Erstellung von Zusammenfassungen (Abstracts), b) das Recht zur Veröffentlichung einer Mikrokopie-, Microfiche- und Microforma Ausgabe, zur Nutzung im Wege von Bildschirmtext, Videotext und ähnlichen Verfahren, zur Aufzeichnung auf Bild- und/oder Tonträger und zu deren öffentlicher Wiedergabe, c) das Recht zur maschinenlesbaren Erfassung und elektronischen Speicherung auf einem Datenträger und in einer eigenen oder fremden Online-Datenbank, das Recht Teile des Beitrags (Beitragskopf mit Zusammenfassungen und Schlüsselwörter in deutsch und englisch) ins Internet zu stellen, zum Download in einem eigenen oder fremden Rechner zur Wiedergabe am Bildschirm, sei es unmittelbar oder im Wege der Datenfernübertragung, sowie zur Bereithaltung in einer eigenen oder fremden Online-Datenbank zur Nutzung durch Dritte, d) das Recht zu sonstiger Vervielfältigung, insbesondere durch fotomechanische oder ähnliche Verfahren und zur Nutzung im Rahmen eines sogenannten Kopierensandes auf Bestellung, e) das Recht zur Vergabe der vorgenannten Nutzungsrechte an Dritte im In- und Ausland sowie die von der Verwertungsgesellschaft WORT wahrgenommenen Rechte einschließlich der entsprechenden Vergütungsansprüche. Der Verlag wird über die Rechte gemäß Punkt 2 und 3a nur mit Zustimmung des Autors verfügen und sich um eine angemessene Honorierung bemühen. Fotokopien für den persönlichen Gebrauch dürfen nur von den einzelnen Beiträgen oder Teilen daraus als einzelne Kopien erstellt werden.

Printed in Germany
© 1997 Verlag Eugen Ulmer Stuttgart; Gustav Fischer Verlag Jena

ORIGINALARBEITEN

Box-Cox-transformierte multivariate Toleranzbereiche – eine Alternative zu nicht-parametrischen Methoden?

Hanns Ackermann

Kurztitel:

Box-Cox-transformierte multivariate Toleranzbereiche – eine Alternative zu nicht-parametrischen Methoden?

Short title:

Box-Cox-transformed multivariate tolerance regions – an alternative to nonparametrical methods?

Schlüsselworte:

Box-Cox-Transformation, Monte-Carlo-Studie, multivariat, nicht-parametrisch, parametrisch, Referenzbereich, Toleranzbereich

Keywords:

Box-Cox-transformation, Monte-Carlo-study, multivariate, nonparametric, parametric, reference region, tolerance region

Zusammenfassung

Neben den „klassischen“ parametrischen und nicht-parametrischen Methoden zur Berechnung von multivariaten Normbereichen eröffnen Box-Cox-Transformationen einen Zugang zur parametrischen Behandlung von schiefverteilten Daten. In einer Monte-Carlo-Studie werden anhand bivariater Bereiche einige Aspekte von Box-Cox-transformierten Toleranzbereichen im Vergleich mit den Ergebnissen der oben genannten Methoden untersucht.

Summary

Usually, well-known parametrical and nonparametrical methods are applied in order to compute multivariate tolerance regions, however, Box-Cox-transformations may be used in order to deal with non-symmetrically distributed data, too. In a Monte-Carlo-study some aspects of bivariate Box-Cox-transformed tolerance regions are considered and the results are compared with those of the methods mentioned above.

1. Einführung

Parametrische Norm- bzw. Toleranzbereiche wurden anfänglich von WILKS (1941) und WALD (1942) behandelt. PAULSON (1943) beschreibt den bivariaten Fall Gauß-verteilter Daten, FRASER und GUTTMAN (1956) befassen sich mit der multivariaten Situation. Die Monographie von GUTTMAN (1970) gibt Aufschluß über Einzelheiten dieser Entwicklung.

Bei THOMPSON (1936, 1938) finden sich erste Ansätze zur Bestimmung nicht-parametrischer Normbereiche. WILKS (1941, 1942), WALD (1942, 1943), TUKEY (1947, 1948), FRASER (1951, 1953) und KEMPERMAN (1956) entwickelten auf Grundlage von Ordnungsstatistiken allgemeine und flexible Methoden zur Berechnung von multivariaten, nicht-parametrischen Toleranzbereichen; ROBBINS (1944) zeigt, daß letzteres nur mit Ordnungsstatistiken möglich ist. ABT (1982) weist auf die Bedeutung der Skalierungsinvarianz von Toleranzbereichen speziell bei der Anwendung auf biologische Fragestellungen hin, ABT (1982) und ACKERMANN (1983, 1985, 1989) beschäftigen sich mit der Konstruktion von skalierungsinvarianten, nicht-parametrischen Normbereichen. Die zuletzt genannten Arbeiten befassen sich darüberhinaus mit vielfältigen medizinischen Aspekten der Definition von „normal“ und mit diskriminanz- und clusteranalytischen Methoden auf Grundlage von nicht-parametrischen Normbereichen.

BOX und COX (1964) beschreiben die später so genannte „BOX-COX-Transformation“, die das Ziel hat, eine vielleicht schiefe, uni- oder multivariate Verteilung in eine Gauß-Verteilung zu überführen, um vorhandene Daten auf diesem Wege einer parametrischen Auswertung zugänglich zu machen. RHODE und CHINCHILLI (1988) weisen darauf hin, daß BOX-COX-Transformationen in naheliegender Weise natürlich auch bei der Berechnung von Normbereichen eine Rolle spielen können.

Es stellt sich damit die Frage, ob nicht-parametrische Toleranzbereiche in praxi durch BOX-COX-transformierte Bereiche ersetzbar sind, denn die nicht-parametrischen Verfahren besitzen – speziell im Mehrdimensionalen – als Rangordnungsverfahren einen mitunter bemerkenswerten Fallzahlbedarf (ACKERMANN und ABT (1984)): Die vorliegende Arbeit betrachtet einige Aspekte dieser Fragestellung und versucht einen differenzierten Vergleich der Methoden bei unterschiedlichen Bedingungen.

2. Multivariate Normbereiche

Das aus der parametrischen Statistik bekannte „klassische“ Verfahren zur Berechnung von multivariaten Normbereichen setzt im Modell eine multivariate Gauß-Verteilung der vorliegenden Daten voraus. In der üblichen Schreibweise (hier nach ALBERT und HARRIS (1987)) bezeichnet man mit \mathbf{x} den Vektor der np -dimensionalen Beobachtungen, mit $\bar{\mathbf{x}}$ den Vektor der beobachteten arithmetischen Mittelwerte der p Variablen und mit \mathbf{S} die Kovarianzmatrix. $F_{\pi,p,n-p}$ ist die $\pi \cdot 100\%$ -Perzentile der F-Verteilung. Die folgende Beziehung (2.1) definiert einen p -dimensionalen parametrischen Normbereich, der „im Mittel“ den Anteil π einer p -variaten Gauß-Verteilung überdeckt (vgl. FRASER und GUTTMAN (1956) oder ALBERT und HARRIS (1987)):

$$(\mathbf{x} - \bar{\mathbf{x}})^T \mathbf{S}^{-1} (\mathbf{x} - \bar{\mathbf{x}}) = \frac{p \cdot (n^2 - 1) \cdot F_{\pi,p,n-p}}{n \cdot (n - p)} . \quad (2.1)$$

Auf ähnliche Weise können Bereiche mit inneren und äußeren $\gamma \cdot 100\%$ -Konfidenzgrenzen (π -Inhalt) definiert werden. Da für den Zweck dieser Abhandlung eine Beschäftigung mit Bereichen mit π -Erwartung ausreichend ist, kann auf eine Definition verzichtet werden; Einzelheiten zu Bereichen mit π -Inhalt und π -Erwartung finden sich bei FRASER und GUTTMAN (1956), GUTTMAN (1970) oder auch bei ACKERMANN (1985).

Die Beziehung (2.1) stellt eine Schätzung der „wahren“ $\pi \cdot 100\%$ -Percentile der Gauß-Verteilung dar. Ersetzt man die Schätzungen \bar{x} und S durch die Parameter μ und Σ und die rechte Seite von (2.1) durch χ_p^2 , so kann man bei somit bekannter/unterstellter Verteilung diese Percentile berechnen und erhält dadurch eine Grundlage zum Vergleich von BOX-COX-transformierten, parametrischen und nicht-parametrischen Bereichen.

Die genannte Voraussetzung einer Gauß-Verteilung ist problematisch, da hier einerseits nicht nur eine multivariate Gauß-Verteilung gefordert wird, sondern andererseits – im Gegensatz zu Fragestellungen aus der parametrischen Testtheorie – eine Aussage über die Verteilung nicht von Durchschnittswerten (Zentraler Grenzwertsatz!), sondern von Einzelwerten getroffen werden muß. Speziell im biologischen Bereich ist die Annahme einer multivariaten Gauß-Verteilung von Daten in aller Regel zweifelhaft.

In den Abschnitten 4 und 5 wird zum Vergleich mit der parametrischen Methodik das in der Einleitung erwähnte nicht-parametrische Konstruktionsverfahren von ACKERMANN (1983) verwendet. (Andere Verfahren sind denkbar, sofern diese den Ergebnissen von KEMPERMAN (1956) und der Bedingung der Skalierungsinvarianz genügen.) Das Konstruktionsprinzip läßt sich anhand von Abbildung 1 im \mathbb{R}^2 exemplarisch darstellen; im mehrdimensionalen Raum \mathbb{R}^p erfolgt die Konstruktion analog:

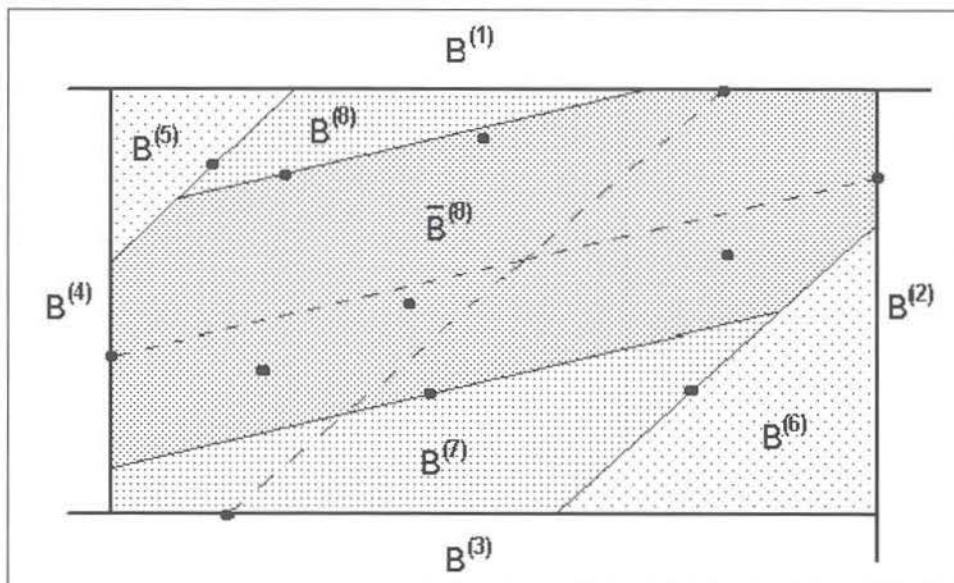


Abbildung 1: Konstruktion eines nicht-parametrischen Toleranzbereiches

Abbildung 1 zeigt eine bivariate Verteilung von $n = 12$ Punkten. Im ersten Konstruktions-schritt bestimmt man die Extrema der Punktwolke in beiden Dimensionen und definiert damit einen Quader, dessen Kanten parallel zur Abszisse resp. Ordinate verlaufen. In diesem Konstruktions-schritt werden die „Blöcke“ $B^{(1)}, \dots, B^{(4)}$ und, als vorläufige Restmenge, $\bar{B}^{(4)}$ definiert (fette Linien in Abbildung 1, die Reihenfolge der Blöcke kann prinzipiell durch Randomisierung festgelegt werden). Konkret besteht zum Beispiel der Block $B^{(1)}$ aus allen Werten mit $y \geq y_{\max}$, der Block $B^{(2)}$ aus allen Werten mit $x \geq x_{\max}$ und $y < y_{\max}$. Offenbar können bei n Werten insgesamt $n + 1$ Blöcke $B^{(i)}$ definiert werden:

Zur weiteren Konstruktion wurden in Abbildung 1 die die Blöcke $B^{(1)}$ und $B^{(3)}$ bzw. $B^{(2)}$ und $B^{(4)}$ definierenden Punkte durch Hilfslinien verbunden (gestrichelte Linien). Als

„Ordnungsfunktion“ verwendet man die (affin invariante!) Rangordnung parallel zu diesen Hilfslinien, woraus sich in offensichtlicher Weise die Blöcke $B^{(i)}$: $i \geq 5$ ergeben (dünne Linien!).

In einem vollständigen Konstruktionsschritt („Umlauf“) werden im Zweidimensionalen jeweils 4 Blöcke definiert. Die insgesamt $n + 1$ definierbaren Blöcke $B^{(1)}, B^{(2)}, \dots, B^{(n)}$ und $B^{n+1} = \bar{B}^{(n)}$ bezeichnet TUKEY (1947) als „Statistisch äquivalente Blöcke“, da

$$\forall i: E[B^{(i)}] = \frac{1}{n+1}. \quad (2.2)$$

Die Summe von m Blöcken definiert einen Toleranzbereich mit π -Erwartung, wobei hier $\pi = m/(n+1)$ ist. Im Beispiel werden – in TUKEY's Terminologie – $k = 8$ Blöcke „eliminiert“, so daß der „Normbereich“ $N = \bar{B}^{(8)}$ aus den restlichen $m = (n+1) - k = 13 - 8 = 5$ Blöcken besteht und vermöge (2.2) eine erwartete Überdeckung von $\pi = m/(n+1) = 5/13 = 0.38$ besitzt.

Die Berechnung von mehrdimensionalen Toleranzbereichen ist im parametrischen Fall via (2.1) offensichtlich und das Resultat als Ellipse, Ellipsoid etc. leicht vorstellbar. Im nicht-parametrischen Fall treten bei der Konstruktion eines p -dimensionalen Toleranzbereiches an die Stelle der Geraden $(p-1)$ -dimensionale Hyperebenen (ACKERMANN (1983, 1985)).

Zur Veranschaulichung zeigt Abbildung 2 einen dreidimensionalen, nicht-parametrischen Toleranzbereich auf Basis von dreidimensionalen Zufallszahlen (in Abbildung 2 durch das Symbol „1“ gekennzeichnet), die längs der Raumdiagonalen eines dreidimensionalen Würfels angeordnet sind (zum Programm vgl. ACKERMANN (1988)):

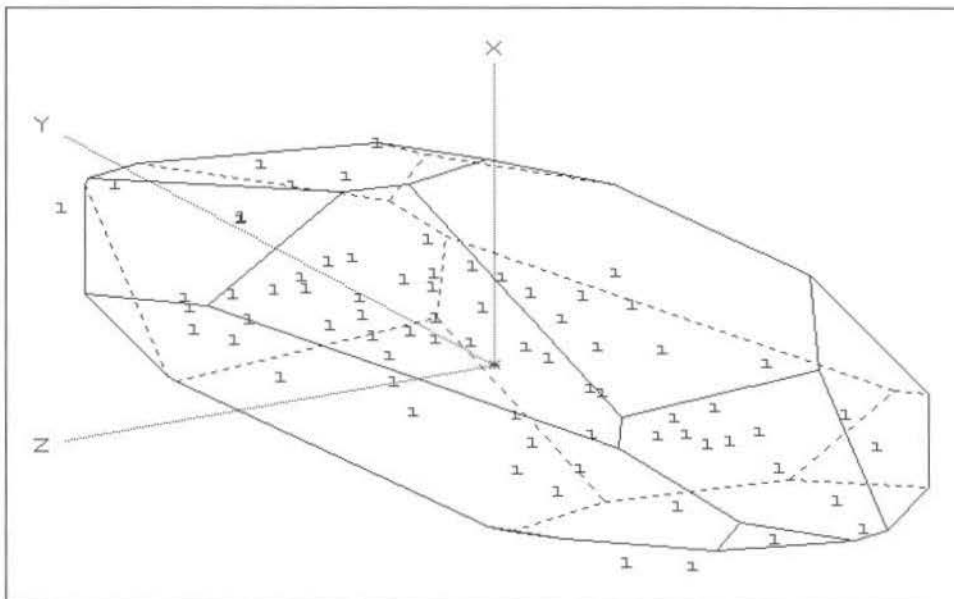


Abbildung 2: Dreidimensionaler nicht-parametrischer Toleranzbereich

Parametrische Normbereiche sind – im Gegensatz zur nicht-parametrischen Variante – in ihrer äußeren Form maßgeblich durch das unterstellte Modell der Gauß-Verteilung bestimmt und, wie bereits festgestellt wurde, labil gegen Abweichungen von dieser Voraussetzung. Nicht-parametrische Bereiche dagegen sind wegen der speziell bei inkom-

mesurablen Größen geforderten Skalierungsinvarianz in ihrer äußeren Form von der Linearität der „Ordnungsfunktionen“ (affine Abbildungen!) bestimmt. In beiden Fällen erfolgt die Definition von „normal“ operational: „Normal“ sind die Werte, die im Normbereich liegen. Beide Bereichstypen überdecken per definitionem einen Anteil π der Population, jedoch nicht notwendig „den gleichen“: Ein Vergleich z. B. im Sinne der ARE ist nach Kenntnis des Autors nicht möglich, so daß zu diesem Zweck in Abschnitt 5 behelfsweise die Ergebnisse einer Simulationsstudie dargestellt werden. Zum Vergleich der Ergebnisse bei Nicht-Gauß-Verteilungen sind BOX-COX-Transformationen hilfreich:

3. Box-Cox-Transformationen

Vielfach scheiden parametrische Verfahren aus bereits genannten Gründen für eine Anwendung auf biologische Probleme aus, sehr interessante Gesichtspunkte besitzen jedoch vor der Berechnung durchzuführende BOX-COX-Transformationen, dies in der Absicht, eventuell schiefe Verteilungen vorgefundener uni- oder multivariater Daten auf eine Gauß-Verteilung abzubilden und die Daten auf diesem Wege einer parametrischen Analyse im transformierten Raum zuzuführen.

BOX und COX (1964) betrachten im Univariaten eine Familie von Transformationen, die vermöge der Beziehung

$$\Psi(\lambda, x) = \begin{cases} (x^\lambda - 1)/\lambda & : \lambda \neq 0 \\ \log(x) & : \lambda = 0 \end{cases} \quad (3.1)$$

als eine stetige Funktion von λ definiert ist. RODE und CHINCHILLI (1988) zitieren Methoden zur Transformation multivariater Daten und beschreiben zur Ermittlung „optimaler“ Werte von λ eine iterative Maximum-Likelihood-Prozedur, die von RODE (1986) in seiner Dissertation algorithmisch expliziert wird. KIM et al. (1996) beschreiben dazu eine analytische Methode. Einige weitere Hinweise auf multivariate BOX-COX-Transformationen finden sich ebenfalls bei RODE und CHINCHILLI (1988) und KIM et al. (1996).

HINKLEY (1975) weist darauf hin, daß die Verteilung der (univariaten) transformierten Daten nur dann als Gauß-Verteilung denkbar ist, „if λ is zero or λ^{-1} is an even integer“. TUKEY (1970) empfiehlt die Werte $\lambda = -1, 0, 1/2, 1$ und 2. DRAPER und COX (1969) zeigen, daß „this family of transformations can be useful even in situations where no power transformation can produce normality exactly“. Diese Einschränkungen gelten sicher auch für die multivariate Situation, worauf weiter unten wieder zurückgekommen wird.

In der vorliegenden Studie wurde zur Bestimmung „optimaler“ Werte von λ die BOX-COX-Transformation für $\lambda = -1(0,25)3$ implementiert, womit, wenn auch diskretisiert, in Anlehnung an HINKLEY (1975) und DRAPER und COX (1969) sicher alle relevanten Transformationen abgedeckt sind. Als Zielkriterium für die Güte einer Transformation $\Psi = (\Psi_1, \dots, \Psi_p)$ wird im Programm die multivariate Prüfgröße des Tests von MUDHOLKAR et al. (1992) verwendet. Für den vorgesehenen Zweck und in Hinblick auf die in Abschnitt 5 verwendeten Verteilungen erwies sich dieser Algorithmus als ausreichend.

BOX-COX-Transformationen können somit die Anwendung parametrischer Methoden ermöglichen, auch wenn keine Gauß-Verteilung der Meßwerte unterstellt werden kann. Im vorliegenden Kontext ergibt sich damit auch eine Möglichkeit des Vergleichs der Ergebnisse der BOX-COX-transformierten Bereiche mit nicht-parametrischen Bereichen, wenn man dazu z. B. log-normale Verteilungen betrachtet. Einzelheiten ergeben sich aus Abschnitt 5. Es ist zu bemerken, daß die Transformation $\Psi(\lambda, x)$ bzw. $\Psi = (\Psi_1, \dots, \Psi_p)$ gemäß des Zielkriteriums den/die „plausibelsten“, jedoch nicht notwendig den/die „richtigen“ Parameter λ ermittelt. Auch darauf wird weiter unten wieder zurückgekommen werden.

4. Ein vergleichendes medizinisches Beispiel

Abbildung 3 zeigt einen Vergleich der drei Varianten von multivariaten Toleranzbereichen (berechnet mit dem Programmpaket „BIAS.“ (ACKERMANN (1989–1997)), hier vielleicht, der medizinisch orientierten Terminologie von SARIS (1979) folgend, besser als „Referenzbereiche“ bezeichnet:

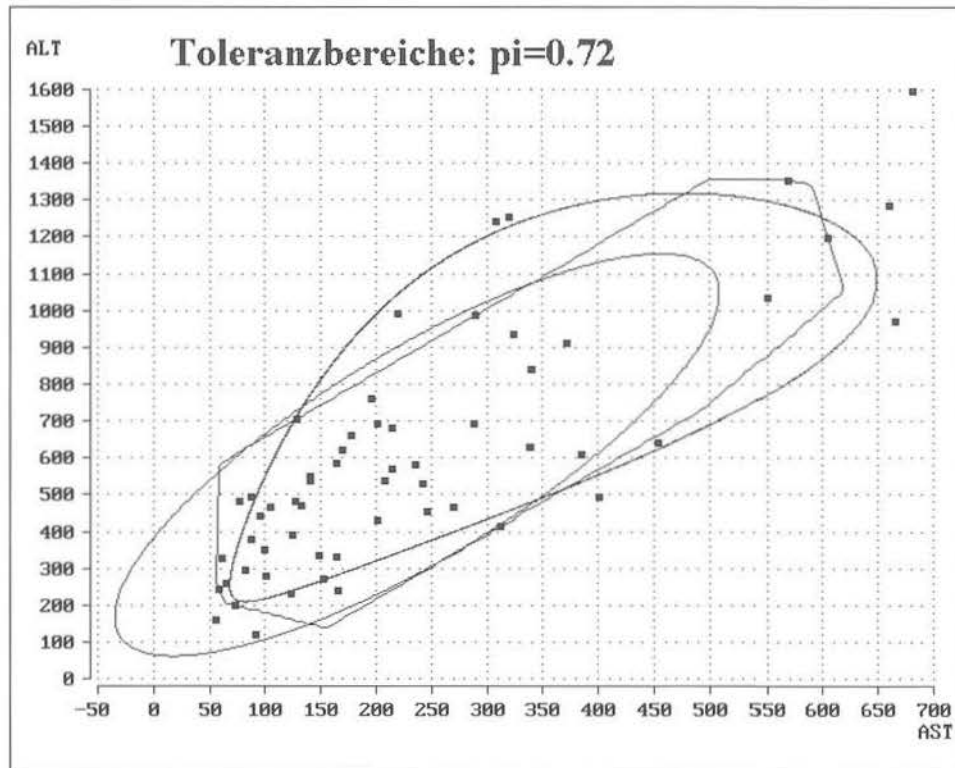


Abbildung 3: Toleranzbereiche für Virale Hepatitiden

Die Abbildung zeigt drei verschiedene Bereiche: Dies sind ein parametrischer, ein nicht-parametrischer und ein BOX-COX-transformierter Normbereich. Die verwendeten Daten sind ALBERT und HARRIS (1987) entnommen und bestehen aus $n = 57$ Wertepaaren der Leberenzyme AST (aspartate aminotransferase) und ALT (alanine aminotransferase). (Sicher besteht kein Grund, „Toleranz- bzw. Normbereiche“ nur für „Gesunde“ zu berechnen. Bereits bei QUESENBERRY und GESSAMAN (1968) werden Toleranzbereiche zur Diskrimination verwendet, bei ACKERMANN (1986a/b, 1989) findet sich ein Diskriminanzanalyseverfahren auf Grundlage von nicht-parametrischen, multivariaten Normbereichen gemäß Abschnitt 2.) Alle drei Bereiche wurden mit einer für den nicht-parametrischen Bereich günstigen Überdeckung $\pi = 0,72$ berechnet; nach Abschnitt 2 bedeuten $k = 16$ in 4 „Umläufen“ eliminierte Blöcke gerade $\pi = 1 - k/(n + 1) = 1 - 16/58 = 0,72$. (Es ist zu bemerken, daß die unübliche Überdeckung $\pi = 0,72$ durch die hier vorgegebene relativ kleine Fallzahl und durch deren Zusammenhang mit der Anzahl Umläufe und der pro Umlauf eliminierbaren Blöcke bedingt ist; die Überdeckung π ist hier somit nicht frei wählbar. In der Praxis gibt man deshalb in der Planungsphase nicht

n , sondern zweckmäßigerweise π vor – üblicherweise $\pi = 0,80, 0,90$ und $0,95$ – und berechnet daraus die erforderliche Fallzahl n .)

Eine Beschäftigung mit dem parametrischen, elliptischen Bereich erübrigt sich. Die Punktwolke ist eindeutig schief verteilt, womit eine klassisch parametrische Behandlung des Problems nicht möglich ist. Intuitiv „zufriedenstellender“ scheint der BOX-COX-transformierte, an eine deformierte Ellipse erinnernde Bereich zu sein, während der nicht-parametrische Bereich vielleicht als etwas „zu schmal“ erscheint.

Die letzte Beschreibung ist aus der Sicht der von allen Methoden unterstellten Dichtefunktion zu relativieren, denn bei der Beurteilung ist weniger die geometrische Ausdehnung („Fläche“) der Unterschiede von Interesse, sondern vielmehr deren Wahrscheinlichkeitsdichte; diese Dichte kann mit der Resubstitutionsmethode per „Anteil Werte in der Differenzmenge“ geschätzt werden. Aus dieser Sichtweise sind die Unterschiede zwischen dem BOX-COX-transformierten Bereich und dem nicht-parametrischen Bereich eher als „klein“ einzuschätzen.

Eine erste Begründung für die Unterschiede zwischen den beiden Bereichen findet sich trivialerweise in der Tatsache, daß die eine Methode eine gekrümmte punktsymmetrische Kurve, die andere dagegen nur lineare Strukturen verwendet. Kann z. B. die Ellipse modellbedingt an beliebiger Stelle innerhalb der Punktmenge, also auch innerhalb von „statistisch äquivalenten Blöcken“ verlaufen, so muß sich die nicht-parametrische Methode zwangsläufig diskretisiert bzw. „blockweise“ orientieren, womit bei näherer Betrachtung von Abbildung 3 viele Unterschiede erklärbar werden. Da darüberhinaus die Punktdichte in der Schnittmenge der beiden Bereiche „relativ groß“, in den Restmengen dagegen „relativ klein“ ist, sind diese Unterschiede sicher tolerierbar. Unabhängig davon ist zu berücksichtigen, daß die Bereiche auf Grundlage völlig unterschiedlicher theoretischer Überlegungen ermittelt wurden und damit identische Ergebnisse ganz sicher nicht erzielt werden können. Ein detaillierterer „objektiver“ Vergleich ergibt sich aus dem nächsten Abschnitt.

5. Eine Simulationsstudie

Korrespondierende Testverfahren aus der parametrischen und der nicht-parametrischen Statistik werden häufig anhand der asymptotischen Effizienz, der Power etc. oder auch bezüglich der konkreten Null- bzw. Alternativhypothesen verglichen. Eine Übertragung dieser Prinzipien auf den Vergleich von nicht-parametrischen, parametrischen und BOX-COX-transformierten Normbereichen ist auch bei großzügiger Auslegung der Inhalte eher fraglich, so daß in dieser Simulationsstudie ein pragmatischer Vergleich im Sinne der Effizienz diagnostischer Tests vorgenommen wird.

Die vorliegende Simulationsstudie beschäftigt sich ausschließlich mit Verteilungen, die per BOX-COX-Transformation in eine Normalverteilung überführbar sind und damit im Methodenvergleich nicht nur eine Relativierung an dem „Golden Standard“ der parametrischen Statistik zulassen, sondern auch Vergleiche mit den theoretischen Perzentilen gestatten. Eine Betrachtung nicht-transformierbarer Verteilungen erscheint im vorliegenden Kontext nicht sinnvoll, da in diesem Fall ohnehin nur nicht-parametrische Verfahren die Methode der Wahl sind.

Für parametrische Normbereiche mit π -Erwartung kommt modellabhängig als einzige Berechnungsmethode nur Formel (2.1) in Frage, für nicht-parametrische Bereiche und für BOX-COX-Transformationen sind grundsätzlich unterschiedliche Verfahren möglich. Ohne Zweifel sind die Ergebnisse der nachfolgend vorgestellten Simulationsstudie von der verwendeten Methode zur Bestimmung nicht-parametrischer Normbereiche, aber auch von dem im 3. Abschnitt beschriebenen Algorithmus zur Ermittlung einer „optimalen“ Box-Cox-Transformation abhängig; andere Verfahren mögen die nachfolgend

dargestellten Resultate mehr oder weniger ausgeprägt explizieren. Entsprechendes gilt auch für die Beschränkung auf den bivariaten Fall. Diese Studie trägt somit nur exemplarischen Charakter.

Abbildung 4 veranschaulicht den Methodenvergleich im Fall von zweidimensionalen Daten. Die gezeigten Datenpunkte sind eine Stichprobe aus einer bivariaten, lognormalen Verteilung mit $\rho = 0,7$. Der Stichprobenumfang ist $n = 239$; zur Berechnung des nicht-parametrischen Bereiches können damit bei einer „Überdeckung“ $\pi = 0,95$ gemäß Abschnitt 2 insgesamt $k = 12$ Blöcke eliminiert werden; es ist $\pi = 1 - k/(n + 1)$. Zur Wahl des Stichprobenumfangs ist zu bemerken, daß nicht-parametrische Normbereiche speziell im Mehrdimensionalen einen mitunter erheblichen Stichprobenumfang erfordern (Abschnitte 2 und 4, dazu auch ACKERMANN und ABT (1984)), womit sich eine Untersuchung ihres Verhaltens bei kleinen Fallzahlen erübrigt.

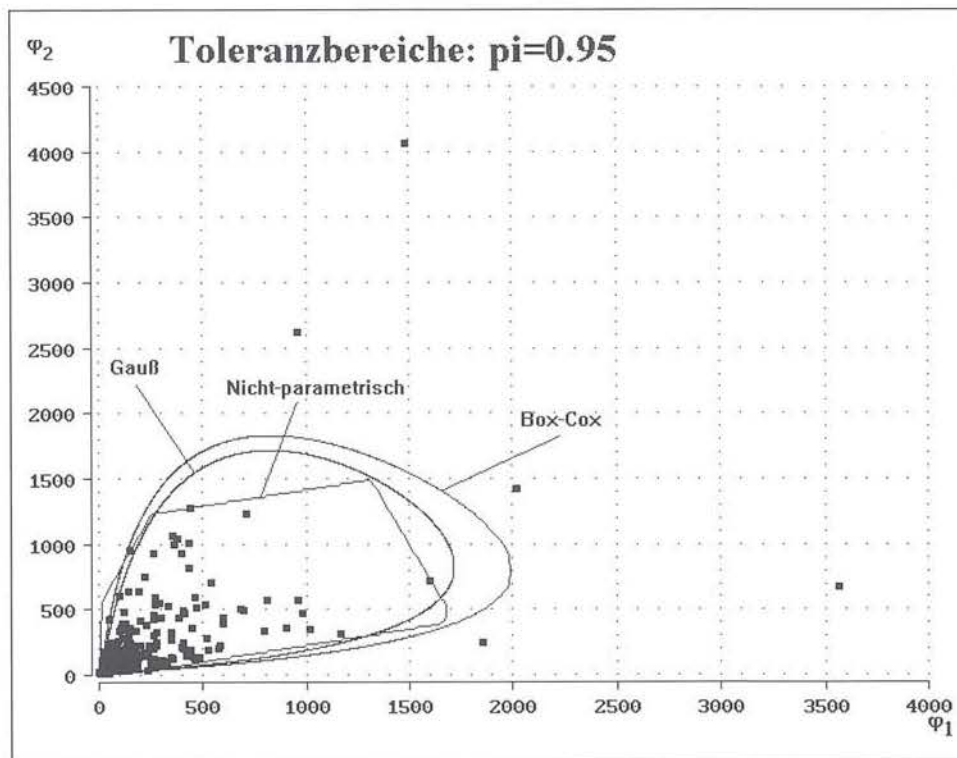


Abbildung 4: Gauß-, Box-Cox- und nicht-parametrische Bereiche

Der nicht-parametrische Bereich wurde untransformiert im „tatsächlichen“ Raum der lognormalen Werte berechnet. Die Box-Cox-Transformation ermittelt korrekt eine erforderliche log-Transformation beider Komponenten: Der Box-Cox-transformierte Bereich ergibt sich deshalb durch Logarithmierung der Daten, Berechnung eines parametrischen Normbereiches gemäß (2.1) und Rücktransformation per Exponentialfunktion. Der mit „Gauß“ bezeichnete, entsprechend transformierte Bereich stellt die tatsächliche 95%-Perzentile der vorgegebenen bivariaten Gauß-Verteilung dar.

Die Ergebnisse sind zweifelsfrei unterschiedlich, und es stellt sich damit die Frage nach einer Bewertung dieser Unterschiede. Einen Weg zu einem objektiven Vergleich eröffnen einige Definitionen, die in Abbildung 5 am Beispiel eines Box-Cox-transformierten Be-

reiches und der 95%-Perzentile der vorgegebenen bivariaten Gauß-Verteilung veranschaulicht sind. Die Definitionen zum paarweisen Vergleich mit nichtparametrischen Bereichen erfolgen analog und werden hier nicht expliziert.

In Hinblick auf Abschnitt 3 und auch in Hinblick auf die Ergebnisse der Simulationsstudie ist interessant, daß die BOX-COX-Transformation im gegebenen Beispiel die vorgegebene bivariate Gauß-Verteilung nicht „erkennt“, sondern auf Grund der gegebenen Datensituation Transformationen Ψ_i mit $\lambda_i \neq 1$ den Vorzug gibt. Weitere Teststichproben würden im vorliegenden Beispiel den definierten Anteil von $\pi = 0,95$ sicher nicht reproduzieren können, wodurch sich vermutlich einige Unterschiede in den Ergebnissen der gegebenen Gauß-Perzentile, der nicht-parametrischen und der Box-Cox-transformierten Normbereiche erklären.

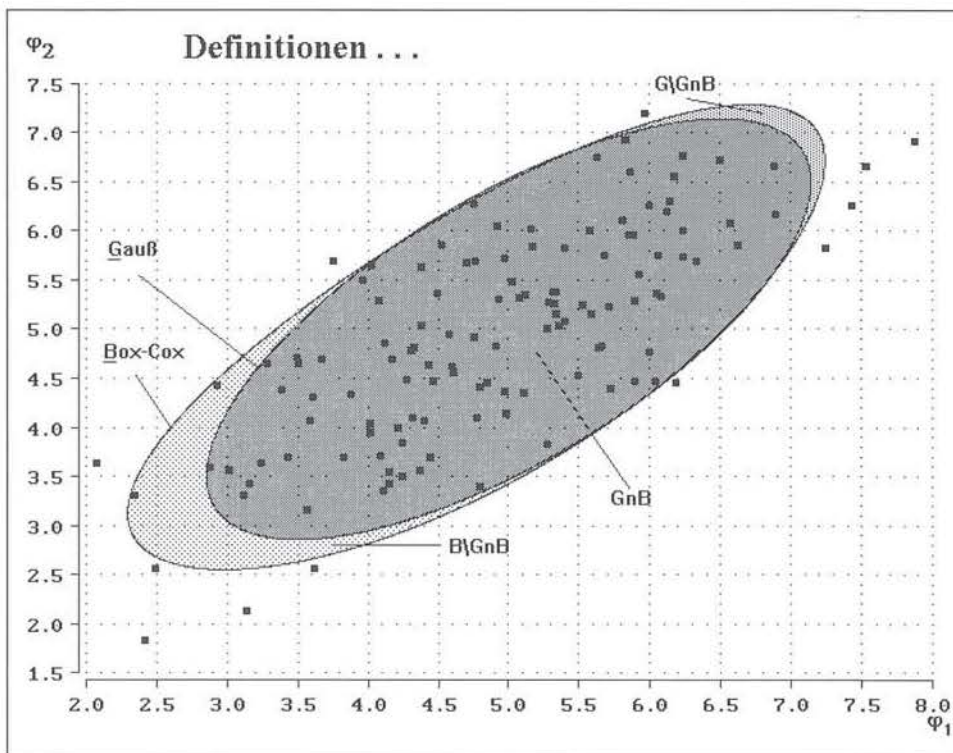


Abbildung 5: Definitionen zur Simulationsstudie

Abbildung 5 zeigt den – in TUKEY's geographischer Bezeichnungsweise – nach Süd-West verschobenen BOX-COX-transformierten Bereich (B) zusammen mit der 95%-Perzentile der bivariaten Gauß-Verteilung (G). Die Schnittmenge $G \cap B$ der beiden Bereiche ist dunkel unterlegt. Die erste Restmenge $G \setminus G \cap B$ der Fläche, die zwar im Perzentilenbereich der Gauß-Verteilung, nicht aber in der Schnittmenge $G \cap B$ der Bereiche liegt, ist etwas heller unterlegt. Die zweite Restmenge $B \setminus G \cap B$ liegt entsprechend im BOX-Cox-transformierten Bereich, nicht aber im Perzentilenbereich der Gauß-Verteilung. Die eben definierten Mengen bilden im folgenden die Grundlage zur Bewertung der (Nicht-)Übereinstimmung der verschiedenen Bereiche:

Für jede der weiter unten beschriebenen Situationen wurden für jeweils 1000 Zufallsstichproben vom Umfang $n = 239$ BOX-COX-transformierte Bereiche (B) und – aus den

identischen Stichproben! – nicht-parametrische Bereiche (N) berechnet. Die Box-Cox-transformierten Bereiche ergeben sich wie beschrieben per „optimaler“ Box-Cox-Transformation und deren inverser Funktion (Abschnitt 3), die nicht-parametrischen Bereiche wurden ohne Transformation auf Grundlage der gegebenen Datensätze ermittelt. Die Gauß-Perzentilen (G) sind als Vergleichsgrundlage trivialerweise konstant.

Im Anschluß an jedes Tripel (G, B, N) der $3 \cdot 1000$ Bereiche wurde eine weitere Teststichprobe vom Umfang $n = 1000$ erhoben und daraus für alle drei Bereiche die Anzahl der Stichprobenwerte in den oben definierten Bereichen G, B, N , in den Schnittmengen $G \cap B, G \cap N, B \cap N$ und $G \cap B \cap N$ und in den 6 Restmengen $G \setminus G \cap B, B \setminus G \cap B, G \setminus G \cap N, N \setminus G \cap N, B \setminus B \cap N$ und $N \setminus B \cap N$ bestimmt. Die unten dargestellten Tabellen beruhen somit auf jeweils $1000 \cdot 1000$ Testpunkten.

Die eben beschriebenen Berechnungen wurden für unterschiedliche Situationen durchgeführt. Eine Situation ist dabei definiert als ein Tripel (π, ϱ, τ) : Die Überdeckung π der Bereiche nimmt die beiden Werte 0,80 und 0,95 an, ϱ als Korrelationskoeffizient einer bivariaten Gauß-Verteilung mit $\sigma_1 = \sigma_2$ wurde mit $\varrho = 0,5, 0,7, 0,9$ festgelegt. τ vertritt den Verteilungstyp, wobei $\tau = U$ bedeutet, daß die Stichproben der untransformierten Gauß-Verteilung entstammen, $\tau = L$ symbolisiert die Verwendung der per Exponentialfunktion transformierten, lognormalen Gauß-Verteilung als typisch schiefe Verteilung.

Die in den nachfolgenden Tabellen zusammengefaßten Ergebnisse zeigen, daß eine weitere Differenzierung der Parameter π, ϱ und τ keine zusätzlichen Informationen erwarten läßt. Dies bestätigen zahlreiche Berechnungen, die jedoch an dieser Stelle nicht aufgeführt werden. Auf negative Werte von ϱ und auf linksschiefe Verteilungen kann aus Symmetriegründen verzichtet werden.

Tabelle 1 faßt die Ergebnisse der Simulation für die geschätzten Überdeckungen der Bereiche und deren Schnittmengen zusammen; Grundlage sind die oben angegebenen Definitionen.

Zur Beurteilung der Abweichungen der beobachteten von den erwarteten Anteilen der Teststichproben inner- und außerhalb der drei Bereiche wurden χ^2 -Tests durchgeführt. Zur Vereinfachung wurden die jeweils 1000 Testpunkte zu allen 1000 Bereichen zusammengefaßt, so daß die Schätzungen bzw. Tests auf jeweils einer Million Testwerten beruhen. Am Niveau $\alpha = 0,05$ lokal signifikante Tests sind in Tabelle 1 durch einen Stern gekennzeichnet.

Weitere χ^2 -Tests werden in den Tabellen nicht gekennzeichnet, gelegentlich wird jedoch auf durchgeführte Tests hingewiesen. Alle Abweichungen bzw. Übereinstimmungen sind jedoch vor dem Hintergrund der beabsichtigten Anwendung der Normbereiche entweder eklatant oder aber praktisch irrelevant, so daß eine ausführlichere, testorientierte Analyse nach Ansicht des Autors eher als marginale Maßnahme aufzufassen ist.

Tabelle 1a: Schätzungen für die Normbereiche und deren Schnittmengen ($\pi = 0,80$)

τ	ϱ	$\pi = 0,80$						
		G	N	B	$G \cap N$	$G \cap B$	$N \cap B$	$G \cap B \cap N$
U	0,5	0,8002	0,8008	0,8017*	0,7766	0,7835	0,7826	0,7705
	0,7	0,7999	0,7975*	0,7989*	0,7746	0,7810	0,7786	0,7672
	0,9	0,7995	0,8001	0,8009*	0,7761	0,7810	0,7803	0,7685
L	0,5	0,7999	0,7992	0,7997	0,7456	0,7848	0,7473	0,7396
	0,7	0,8000	0,8002	0,8005	0,7443	0,7853	0,7462	0,7380
	0,9	0,8003	0,8019*	0,8021*	0,7448	0,7865	0,7471	0,7384

Tabelle 1b: Schätzungen für die Normbereiche und deren Schnittmengen ($\pi = 0,95$)

τ	ϱ	$\pi = 0,95$						
		G	N	B	$G \cap N$	$G \cap B$	$N \cap B$	$G \cap B \cap N$
U	0,5	0,9500	0,9495*	0,9477*	0,9360	0,9395	0,9357	0,9308
	0,7	0,9505*	0,9502	0,9483*	0,9368	0,9397	0,9363	0,9313
	0,9	0,9505*	0,9504	0,9487*	0,9372	0,9394	0,9366	0,9311
L	0,5	0,9501	0,9505*	0,9504	0,9333	0,9440	0,9344	0,9302
	0,7	0,9504	0,9503	0,9501	0,9324	0,9438	0,9331	0,9291
	0,9	0,9500	0,9502	0,9502	0,9308	0,9439	0,9319	0,9278

Die per unabhängiger Teststichproben geschätzten Überdeckungen stimmen numerisch sehr gut mit den vorgegebenen Werten $\pi = 0,80$ und $\pi = 0,95$ überein. Auffällig sind die sieben lokal signifikanten Besetzungen der Box-Cox-transformierten Bereiche: Eine Wiederholung der relevanten Teile der Studie *ohne* Box-Cox-Transformation und gegebenenfalls einfacher Logarithmierung der Werte (ohne diese Transformation auf Grundlage der Daten zu ermitteln!) verbesserte das Ergebnis erkennbar, so daß die Abweichungen – wie bereits weiter oben angesprochen – vermutlich auf Artefakte der Box-Cox-Transformation zurückgeführt werden können; auf Instabilitäten der Box-Cox-Transformation weisen auch RODE und CHINCHILLI (1988) hin. In Hinblick auf praktische Anwendungen sind diese Abweichungen vielleicht eher zu vernachlässigen, trotzdem ergeben sich hierzu aus der später angegebenen Tabelle 3 weitere Gesichtspunkte.

Die Durchschnitte $G \cap N$ und $G \cap B$ zeigen bei beiden Überdeckungen, daß die parametrischen Box-Cox-Bereiche bei untransformierten Daten $\tau = U$ durchgängig einen nur geringfügig günstigeren Durchschnitt mit der Gauß-Perzentile G aufweisen als dies bei nicht-parametrischen Bereichen der Fall ist. Der Unterschied von ca. 0,2 – 0,3% ist praktisch weniger interessant als die Unterschiede bei den transformierten, lognormalverteilten Daten der Zeilen $\tau = L$:

Die Bereiche „ G “ und „ N “ weisen für $\pi = 0,95$ einen Durchschnitt $G \cap N$ von etwas mehr als 0,93 auf, für $\pi = 0,80$ weniger als 0,75 und damit deutlich weniger als bei nicht-transformierten Daten; die Unterschiede sind via χ^2 -Test lokal signifikant. Dies läßt den Schluß zu, daß nicht-parametrische Normbereiche zwar den vorgegebenen Anteil π einer gegebenen Grundgesamtheit überdecken, aber speziell bei schiefen (hier: logarithmischen) Verteilungen „etwas anderes“ messen als die vorgegebene Gauß-Perzentile. Ein Vergleich mit den Box-Cox-transformierten Bereichen zeigt das gleiche Resultat, während die Durchschnitte $G \cap B$ zufriedenstellendere Ergebnisse aufweisen.

Zum Verständnis des festgestellten Sachverhaltes ist ein Blick auf Tabelle 2 hilfreich (die Bezeichnungen wurden im Kontext von Abbildung 5 erläutert):

Die im Falle von $\pi = 0,80$ und lognormaler Verteilung deutlich erniedrigte Durchschnittsmenge $G \cap N$ geht mit deutlich erhöhten Besetzungen der Restmengen $G \setminus G \cap N$ und $N \setminus G \cap N$ einher, was eindeutig auf eine „Verschiebung“ der nicht-parametrischen Bereiche hinweist: Bei einer Gemeinsamkeit von ca. 74 – 75% liegt sowohl in G als auch in N noch ein Anteil von weiteren jeweils ca. 5% aller Punkte.

Tabelle 3 gibt Aufschluß über die Lage der Restmengen. Dazu wurden die arithmetischen Mittelwerte der Punkte in den jeweiligen Restmengen gebildet und geprüft, in welchen Quadranten diese Mittelwerte liegen: In der Tabelle bedeutet „1“ den ersten und „3“ den dritten Quadranten; letztere sind in Hinblick auf die positiven Korrelationen

Tabelle 2a: Geschätzte Überdeckungen der Restmengen ($\pi = 0,80$)

τ	ϱ	$\pi = 0,80$											
		$G \setminus G \cap N$		$N \setminus G \cap N$		$G \setminus G \cap B$		$B \setminus G \cap B$		$N \setminus N \cap B$		$B \setminus N \cap B$	
U	0,5	0,0236	0,0242	0,0167	0,0182	0,0183	0,0191						
	0,7	0,0253	0,0229	0,0189	0,0179	0,0189	0,0203						
	0,9	0,0234	0,0239	0,0185	0,0198	0,0197	0,0205						
L	0,5	0,0543	0,0536	0,0151	0,0150	0,0520	0,0525						
	0,7	0,0557	0,0559	0,0147	0,0152	0,0540	0,0543						
	0,9	0,0555	0,0571	0,0137	0,0155	0,0548	0,0550						

Tabelle 2b: Geschätzte Überdeckungen der Restmengen ($\pi = 0,95$)

τ	ϱ	$\pi = 0,95$											
		$G \setminus G \cap N$		$N \setminus G \cap N$		$G \setminus G \cap B$		$B \setminus G \cap B$		$N \setminus N \cap B$		$B \setminus N \cap B$	
U	0,5	0,0140	0,0134	0,0105	0,0082	0,0137	0,0120						
	0,7	0,0137	0,0134	0,0108	0,0086	0,0139	0,0120						
	0,9	0,0133	0,0137	0,0111	0,0093	0,0143	0,0121						
L	0,5	0,0169	0,0172	0,0062	0,0065	0,0161	0,0160						
	0,7	0,0180	0,0179	0,0066	0,0064	0,0172	0,0171						
	0,9	0,0192	0,0194	0,0061	0,0063	0,0184	0,0183						

von Interesse, die beiden anderen Quadranten weisen nur kaum voneinander abweichende Besetzungen auf und werden hier nicht angegeben.

Zum Beispiel liegen für $\pi = 0,80$, $\tau = L$ und $\varrho = 0,5$ insgesamt 924 Mittelwerte der Punkte in den Restmengen $G \setminus G \cap N$ im ersten und 35 im dritten Quadranten, während für $N \setminus G \cap N$ kein Mittelwert im ersten, jedoch 991 im dritten Quadranten liegen. Diese „gegenläufige“ Besetzung, die auch für die anderen Werte von π und ϱ zu beobachten ist, weist eindeutig auf eine Verschiebung des nicht-parametrischen Normbereiches in

Tabelle 3a: Schätzungen für die Lage der Restmengen ($\pi = 0,80$)

τ	ϱ	$\pi = 0,80$											
		$G \setminus G \cap N$		$N \setminus G \cap N$		$G \setminus G \cap B$		$B \setminus G \cap B$		$N \setminus N \cap B$		$B \setminus N \cap B$	
		1	3	1	3	1	3	1	3	1	3	1	3
U	0,5	328	295	313	344	306	428	447	283	248	459	440	226
	0,7	356	388	400	346	308	496	480	318	296	480	468	284
	0,9	432	421	456	382	353	503	513	367	350	524	518	353
L	0,5	924	35	0	991	298	293	300	321	0	996	976	13
	0,7	979	12	0	997	351	349	355	360	1	998	997	2
	0,9	992	8	0	998	374	394	403	410	0	995	998	1

Tabelle 3b: Schätzungen für die Lage der Restmengen ($\pi = 0,95$)

τ	ϱ	$\pi = 0,95$											
		$G \setminus G \cap N$		$N \setminus G \cap N$		$G \setminus G \cap B$		$B \setminus G \cap B$		$N \setminus N \cap B$		$B \setminus N \cap B$	
		1	3	1	3	1	3	1	3	1	3	1	3
U	0,5	356	382	299	270	269	487	424	275	237	430	454	308
	0,7	414	412	347	321	318	485	483	333	293	452	504	328
	0,9	446	427	385	417	371	529	536	370	343	537	556	348
L	0,5	653	197	54	712	249	301	319	278	34	705	709	176
	0,7	734	187	35	800	307	289	346	294	24	805	765	157
	0,9	794	173	46	865	349	334	358	415	29	874	803	161

Richtung der Korrelation nach Süd-West hin. Eine Erklärung für dieses Verhalten läßt sich leicht finden:

Die Konstruktionsmethode für nicht-parametrische Normbereiche eliminiert – ungeachtet der Art einer Verteilung – extrem liegende Blöcke. Damit kommen extrem liegende Werte mit großer Streuung zwangsläufig als erste in Frage, und es zeigt sich, daß der resultierende Bereich dadurch eine Tendenz zum Modalwert der Verteilung gewinnt. Dies wurde in weiteren Simulationsstudien mit Bereichen mit $\pi = 0,05$ (nicht 0,95!) bestätigt; nur im Fall von untransformierten, symmetrischen Daten konnte auf diesem Wege der (arithmetische) Median bzw. Erwartungswert der Verteilung eingegrenzt werden, ansonsten war stets die bereits konstatierte Verschiebung Richtung Modalwert zu beobachten. Sind damit nicht-parametrische Normbereiche „fehlerhaft“?

Nach Ansicht des Autors kann nicht erwartet werden, daß nicht-parametrische und parametrische bzw. Box-Cox-transformierte Bereiche ungeachtet des Verteilungstyps identische Ergebnisse produzieren. Einerseits wird zur nicht-parametrischen Berechnung keine Transformation durchgeführt und die Definition der Blöcke – ungeachtet des Verteilungstyps – mit Geraden vorgenommen, andererseits ist die Form parametrisch orientierter, gegebenenfalls transformierter Normbereiche modellfixiert und ideal punktsymmetrisch, eine Annahme, für die es zunächst sicher keine allgemeine (und erst recht keine biologische) Begründung zu nennen gibt. Im Gegenteil erscheint dem Autor die Modalwert-Tendenz der nicht-parametrischen Normbereiche, die auch gleichzeitig geometrisch „kleinere“ Bereiche produziert, eine nützliche Eigenschaft zu sein. Es ist bemerkenswert, daß untransformierte, parametrische Bereiche diese Eigenschaft ebenfalls aufweisen, während diese im per inverser Box-Cox-Transformation retransformierten Raum zwangsläufig nicht vorhanden ist:

Geometrisch „kleine“ Bereiche (was nichts mit der Überdeckung π zu tun hat!) sind unter differentialdiagnostischen Gesichtspunkten hilfreich, da dadurch in aller Regel die Wahrscheinlichkeit für falsch-negative Diagnosen „klein“ ist. Abbildung 4 zeigt die Situation für eine nicht untypische Konstellation der Bereiche: Es ist denkbar, daß der – in TUKEY's Bezeichnungsweise – östliche und nord-östliche Teil des Box-Cox-transformierten Bereiches vielleicht das Zentrum einer Diagnose-Verteilung umfaßt und dadurch zu einem erheblichen Anteil falsch-negativer Diagnosen beiträgt.

Bei lognormaler Verteilung und $\pi = 0,95$ läßt sich wie bei $\pi = 0,80$ ebenfalls ein gewisser Trend zum Modalwert feststellen, der aber, bedingt durch die größere Überdeckung π , deutlich geringer ausgeprägt ist.

Grundsätzlich überdecken alle Bereiche den vorgegebenen Anteil π der definierten Grundgesamtheit. Abweichungen voneinander bedeuten damit lediglich eine „Verschie-

bung“ von falsch-positiven Diagnosen. Die Abweichungen in den untransformierten Datensituationen sind im Vergleich G vs. N konstruktionsbedingt minimal größer als im Vergleich G vs. B , wobei diese Abweichungen allerdings nur in der Größenordnung von 0,5% feststellbar sind. Die gemeinsame Überdeckung der Bereiche läßt sich anhand der Spalte $G \cap B \cap N$ der Tabelle 1 beurteilen.

Die übrigen Ergebnisse in den Tabellen 1 und 2 lassen in allen Fällen moderate Abweichungen der Bereiche voneinander erkennen, wobei der bereits diskutierte numerische Vergleich der Schnitt- und Restmengen von G und N einerseits, aber andererseits auch der von G und B besonderes interessant ist:

Die Schnittmengen $G \cap B$ sind bei normaler und bei lognormaler Verteilung zwar relativ groß, auffällig ist jedoch, daß $G \cap B$ bei der lognormalen Verteilung $\tau = L$ durchgängig geringfügig größere Werte aufweist als im Falle der untransformierten Verteilung $\tau = U$ (Tabelle 1). Die Überdeckungen der Restmengen $G \setminus G \cap B$ und $B \setminus G \cap B$ sind nicht sehr ausgeprägt (Tabelle 2), während die Quadrantenbesetzungen der Restmengen (Tabelle 3) auf eine tendenzielle Verschiebung der Box-Cox-Bereiche nach Nord-Ost speziell bei normaler Verteilung $\tau = U$ hinweisen. Offenbar begründet sich dieses Verhalten durch ein trotz Diskretisierung instabiles Verhalten der implementierten Box-Cox-Transformation bei $\lambda = 1$, das zum Beispiel durch extremale Werte in den Stichproben bedingt sein kann. Bei lognormalen Daten bzw. bei $\lambda = 0$ sind die Ergebnisse dagegen eher unauffällig. Ganz analog können die Mengen $N \cap B$ und die korrespondierenden Restmengen $N \setminus N \cap B$ und $B \setminus N \cap B$ interpretiert werden.

Eine Wiederholung der relevanten Teile der Studie mit untransformierten, Gauß-verteilten Daten ($\tau = U$) und klassischen, parametrischen Bereichen ohne Box-Cox-Transformation (bzw. diese mit $\lambda = 1$ fixiert) bestätigt die zuletzt formulierte Vermutung: Die eben konstatierte Verschiebung der Box-Cox-transformierten Bereiche verschwindet bei gleichzeitig deutlich verringerter Besetzung der Restmengen $G \setminus G \cap B$ und $B \setminus G \cap B$, woraus auch zwangsläufig eine bessere Übereinstimmung der parametrischen und nicht-parametrischen Bereichen resultiert. Offenbar ist die Anwendung der Box-Cox-Transformation bei Normbereichen nicht unproblematisch.

Zusammenfassend kann man damit feststellen:

- Der Korrelationskoeffizient ρ der untransformierten bivariaten Gauß-Verteilung besitzt keinen Einfluß auf eventuell vorhandene Unterschiede der drei Bereiche.
- Parametrische und nicht-parametrische Bereiche überdecken jeweils einen Anteil π einer Verteilung, jedoch nicht notwendig den geometrisch gleichen Anteil.
- Bei symmetrischer Verteilung sind, unabhängig von π , nur durch die Konstruktionselemente (Geraden, Ellipsen, Transformationen) bedingte, vernachlässigbare Unterschiede zwischen den Bereiche zu beobachten.
- Bei schiefer Verteilung neigen nicht-parametrische Bereiche zu einer Tendenz zum Modalwert und damit gleichzeitig zu geometrisch „kleinen“ Bereichen. Bei parametrischen Box-Cox-Bereichen ist dies nicht der Fall.
- Die Modalwert-Tendenz nicht-parametrischer Normbereiche verändert nicht die Eigenschaft, daß ein Normbereich einen Anteil π einer Grundgesamtheit überdeckt.

Nach Ansicht des Autors lassen sich daraus folgende Schlüsse ziehen:

- Nicht-parametrische, skalierungsinvariante Normbereiche sind trotz konstruktionsinmanenter Nachteile (Geraden/Hyperebenen, Fallzahlen) die Methode der Wahl, da diese keine Symmetrieeigenschaften (Punktsymmetrie!) oder andere spezielle Eigenschaften der Daten, der Verteilungen bzw. der Normbereiche implizieren.
- Bei Stichproben, die wegen zu kleiner Fallzahlen keine nicht-parametrische Behandlung zulassen, können bei erfolgreicher Box-Cox-Transformation hilfsweise Box-Cox-transformierte, parametrische Bereiche berechnet werden.
- In Hinblick auf medizinische Anwendungen besitzen nicht-parametrische Bereiche den Vorteil der Modalwert-Tendenz, da dadurch geometrisch „kleine“ Bereiche entste-

hen, die geringere Raten falsch-negativer Entscheidungen erwarten lassen. Mithin dürfen auch bei Normbereichen diskriminanzanalytische Aspekte nicht außer Acht bleiben (dazu auch ACKERMANN (1989)).

Literatur

- ABT, K. (1982): Scale-independent non-parametric multivariate tolerance regions and their application in medicine. *Biom. J.* Vol. 24, 1, pp. 27–48.
- ACKERMANN, H. (1983): Multivariate non-parametric tolerance regions: a new construction technique. *Biom. J.* 25, pp. 351–359.
- ACKERMANN, H., ABT, K. (1984): Designing the sample size for nonparametric multivariate tolerance regions. *Biom. J.* 26, 7, pp. 723–734.
- ACKERMANN, H. (1985): Mehrdimensionale nicht-parametrische Normbereiche. Monographie Springer-Verlag Berlin–Heidelberg–NY.
- ACKERMANN, H. (1986): Verteilungsfreie Diskrimination mit statistisch äquivalenten Blöcken. Teil I: EDV in Med. und Biol. 17, 4, pp. 112–119; Teil II: EDV in Med. und Biol. 17, 4, pp. 120–124.
- ACKERMANN, H. (1987): Verteilungsfreie Clusteranalyse mit statistisch äquivalenten Blöcken. *EDV in Med. und Biol.* 18, pp. 55–60.
- ACKERMANN, H. (1988): Multivariate Diagnostical Regions. *Stat. Softw. Newsl.* Vol. 19, 2, pp. 91–93.
- ACKERMANN, H. (1989): Mehrdimensionale Diagnosebereiche. Monographie Eul-Verlag Bergisch-Gladbach–Köln.
- ACKERMANN, H. (1989–1997) *BiAS.: Biometrische Analyse von Stichproben.* 5. Auflage Epsilon-Verlag.
- ALBERT, A., HARRIS, E. K. (1987): *Multivariate Interpretation of Clinical Laboratory Data.* Marcel Dekker Inc. New York.
- BOX, G. E. P., COX, D. R. (1964): An Analysis of Transformations. *J. Roy. Stat. Soc. Ser. B*, 26, pp. 211–243.
- FRASER, D. A. S. (1951): Sequentially Determined Statistically Equivalent Blocks. *Ann. Math. Stat.* 22, pp. 372–381.
- FRASER, D. A. S. (1953): Nonparametric Tolerance Regions. *Ann. Math. Stat.* 24, pp. 44–55.
- FRASER, D. A. S., GUTTMAN, I. (1956): Tolerance Limits. *Ann. Math. Stat.* 27, pp. 162–179.
- GUTTMAN, I. (1970): *Statistical Tolerance Regions.* Griffin's Monographs & Courses London.
- HINKLEY, D. (1975): On Power Transformations to Symmetry. *Biometrika* 62, pp. 101–111.
- HINKLEY, D. (1977): On Quick Choice of Power Transformations. *Appl. Stat.* 26, pp. 67–69.
- KEMPERMAN, J. H. B. (1956): Generalized tolerance regions. *Ann. Math. Stat.* 27, pp. 180–186.
- KIM, C., STORER, B. E., JEONG, M. (1996): A Note on Box-Cox-Transformation Diagnostics. *Technometrics* 38, 2, pp. 187–180.
- MUDHOLKAR, G. S., MCDERMOTT, M., SRIVASTAVA, D. K. (1992): A Test of p-variate Normality. *Biometrika* 79, 4, pp. 850–854.
- PAULSON, E. (1943): A Note on Tolerance Limits. *Ann. Math. Stat.* 14, pp. 90–93.
- QUESENBERY C. P., GESSAMAN, M. P. (1968) Nonparametric discrimination using tolerance regions. *Ann. Math. Stat.* 39, pp. 664–673.
- ROBBINS, H. (1944): On Distribution-free Tolerance Limits in Random Sampling. *Ann. Math. Stat.* 15, pp. 214–216.
- RODE, R. A. (1986): *The Use of Box-Cox-Transformations in the Development of Multivariate Tolerance Regions With Applications to Clinical Chemistry.* Ph. D. Diss. Virginia Commonwealth Univ.
- RODE, R. A., CHINCHILLI, V. M. (1988): *The Use of Box-Cox-Transformations in the Development of Multivariate Tolerance Regions With Applications to Clinical Chemistry.* *Amer. Stat.* Vol. 42, 1, pp. 23–30.
- SARIS, N. E. (1979): Provisional Recommendation on the Theory of Reference Values. *J. Clin. Chem. Biochem.* 17, pp. 337–339.
- THOMPSON, W. R. (1936): On Confidence Ranges for the Median and Other Expectation Distributions for Populations of Unknown Distribution Form. *Ann. Math. Stat.* 7, pp. 122–128.
- TUKEY, J. W. (1947): Nonparametric Estimation II: Statistically Equivalent Blocks and Tolerance Limits – The Continuous Case. *Ann. Math. Stat.* 18, pp. 529–539.

- TUKEY, J. W. (1948): Nonparametric Estimation III: Statistically Equivalent Blocks and Tolerance Limits – The Discontinuous Case. *Ann. Math. Stat.* 19, pp. 30–39.
- TUKEY, J. W. (1970): *Exploratory Data Analysis*. Reading, Mass.: Addison Wesley.
- WALD, A. (1942): Setting of Tolerance Limits When the Sample Is Large. *Ann. Math. Stat.* 13, pp. 389–399.
- WALD, A. (1943): An Extension of Wilks' Method for Setting Tolerance Limits. *Ann. Math. Stat.* 14, pp. 45–55.
- WALD, A., JWOLFOWITZ, J. (1946): Tolerance Limits for a Normal Distribution. *Ann. Math. Stat.* 27, pp. 208–215.
- WILKS, S. S. (1941): Determination of Sample Sizes for Setting Tolerance Limits. *Ann. Math. Stat.* 12, pp. 91–96.
- WILKS, S. S. (1942): Statistical Prediction With Special Reference to the Problem of Tolerance Limits. *Ann. Math. Stat.* 13, pp. 400–409.

Anschrift des Verfassers: Dr. Hanns Ackermann, Klinikum der Universität, Abteilung für Biomathematik, Theodor Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt am Main

Eingang des Manuskripts 15. 7. 96
Eingang der revidierten Fassung 4. 7. 97

Statistische Verfahren zur Auswertung von Enzyminduktionskinetiken in der Risikoabschätzung

Lutz Edler¹⁾, Frank Gilberg¹⁾, Christopher Portier²⁾ und Wolfgang Urfer³⁾

Zusammenfassung

Eine Erhöhung der Isoenzyme CYP1A1 und CYP1A2 gehört zu den ersten pharmakodynamischen Wirkungen der Bindung von Tetrachloro-Dibenzo-p-Dioxin (2,3,7,8-TCDD) an seinen Rezeptor und der Integration des TCDD-Rezeptor Komplexes in den Zellkern. In einem Initiations-Promotionsterversuch mit Sprague-Dawley Ratten wurden diese Enzymkonzentrationen in der Leber 30 Wochen nach Behandlungsbeginn bestimmt und in erster Näherung durch kinetische Gleichungen vom Michaelis-Menten Typ beschrieben, die zur sogenannten Hill-Gleichung verallgemeinert und um eine konstitutiv-endogene Komponente ergänzt wurden, welche entweder als additiver oder als unabhängiger Wirkungsterm in der nichtlinearen Gleichung im stationären Zustand auftritt (vgl. Portier et al., 1993). Unter Verwendung Kleinst-Quadrat-Schätzungen werden diese nichtlinearen Kinetiken für CYP1A1 oder CYP1A2 ausgewertet. Für die Robustheit der Modellierung in Bezug auf Heteroskedastizität und für eine verbesserte Bestimmung der Varianz der geschätzten kinetischen Parameter werden die Transformation-Beider-Seiten (TBS) Modelle herangezogen und auf diese Anwendung erweitert. Es wird gezeigt, daß diese Methoden die Parameterschätzungen verbessern und daß sie geeignet sind, Unsicherheiten von Risikoabschätzungen aufzudecken, die bei einer einfachen Modellbildung leicht übersehen werden.

Summary

The increase of the isoenzymes CYP1A1 and CYP1A2 of the cytochrome P-450 family are the first pharmacodynamic events after the tetrachloro-dibenzo-p-dioxin (2, 3, 7, 8 TCDD) has bound to its receptor and when the TCDD-receptor complex has been incorporated into the cell nucleus. In a first approximation the CYP1A1 and CYP1A2 concentrations in rat liver are described through Michaelis-Menten type kinetics for evaluating an initiation-promotion experiment with Sprague-Dawley rats subject to TCDD treatment over 30 weeks and a one week post treatment phase. The kinetic equations were extended by introducing a parameter related to the binding dynamics (Hill-parameter)

¹⁾ Abteilung Biostatistik-2070, Deutsches Krebsforschungszentrum, Im Neuenheimer Feld 280, D-69120 Heidelberg

²⁾ Laboratory of Quantitative Biology, National Institute of Environmental Health Sciences, P.O. Box 12233, Research Triangle Park, NC 22709, USA

³⁾ Fachbereich Statistik, Universität Dortmund, Vogelpothsweg 87, D-44227 Dortmund

and by an adding a constitutive component which describes the baseline effects of endogenous TCDD. Two models of action were considered: an additive effect of TCDD exposure to an existing constitutive effect and an independent effect of TCDD exposure (Portier et al., 1993). A steady state was assumed at 31 weeks after start of treatment resulting in stationary kinetic equations of Michaelis-Menten-Hill type with the TCDD concentration in the liver as independent variable. These non-linear kinetics were evaluated using least squares methods. In order to assess robustness of the modelling related to heteroscedasticity of the enzyme data and in order to obtain improved estimates of the parameter values as well as of their variance we applied Transform-Both-Sides (TBS) models and extended them for the equations to be considered for the two isoenzymes. We were able to show that the TBS-methods yield overall more precise parameter estimates and handle heteroscedasticity quite well. Furthermore, the approach was found suited to reveal uncertainties in risk estimation which remain undetected if only one model is fitted to the data.

1. Einführung

Grundlegend für jede Risikoabschätzung ist die Aufstellung und die Schätzung einer Dosis-Wirkungsbeziehung. Seit langem kennt man aber auch die Schwachstellen bei der Übertragung von Ergebnissen im Tiermodell auf den Menschen und die Probleme der Extrapolation von hohen auf niedrige Dosen, wenn aus Machbarkeits- und Kostengründen im Tiermodell in einem Dosisbereich getestet wird, der um ein Vielfaches höher liegt als der Bereich der menschlichen Exposition. Dosis-Wirkungsmodelle, die im experimentellen Dosisbereich ununterscheidbar gut mittels Regressionsmethoden an Daten angepaßt werden, können im Bereich niedriger Dosen zu um mehrere 10er Potenzen verschiedenen Sicherheitsschranken führen. Dies Dilemma hat unter den Toxikologen Anstrengungen verstärkt, die ersten Mechanismen der toxischen Wirkung einer verdächtigen Substanzen zu untersuchen und man versucht, diese Mechanismen in toxikologischen Modellen zu beschreiben. Derartige Modelle und eine passende Auswertestrategie der Daten wurden von Becka und Urfer (1996) und Urfer und Becka (1996) für Inhalationsexperimente mit Propylen entwickelt. Ein weiteres und elementares toxikologisches Modell soll im folgenden für das Tetrachloro-Dibenzo-p-Dioxin (2,3,7,8 TCDD oder 'Seveso-Dioxin') vorgestellt und statistisch bearbeitet werden.

Zur Frage der von Dioxin ausgehenden Gesundheitsrisiken (Krebserkrankungen, Defekten im Immunsystem etc.) und der Festlegung von Schranken für die Exposition gegenüber Dioxinen hat sich eine wissenschaftliche Kontroverse entwickelt, deren Lösung derzeit noch offen ist (Edler et al., 1994; Abelson, 1994; Lucier et al., 1990; Lucier, 1991). Aus einer quantitativen Analyse der Bindung des Dioxins an seinen Rezeptor und der nachfolgenden Induktion und Modulation von Enzymen und ihren Rezeptoren verspricht man sich eine realistischere Risikoabschätzung und auch Hinweise über das Vorliegen von Schwellenwerten und ihrer Lage. Ausgangspunkt war die Erkenntnis, daß die toxischen Wirkungen über eine Bindung an Rezeptoren vermittelt werden: 2,3,7,8-TCDD bindet an den Arylhydrocarbon-Rezeptor (Ah-Rezeptor, AhR). Sogenannte heat-shock Proteine begleiten den TCDD-AhR-Komplex nach seinem Eindringen in die Zelle, wo er aktiviert wird und sich mit dem *arn*t Protein verbindet. Der erweiterte TCDD-AhR-Arnt-Komplex dringt in den Zellkern ein und bindet dort an sogenannte dioxin-responsive Elemente, welche das Ablesen von DNA initiieren, was dann zur Synthese spezifischer Enzyme führt. Alle weiteren Wirkungen scheinen durch diesen Bindungskomplex hervorgerufen zu sein, vgl. dazu Lucier et al. (1993). Die Erhöhung der Isoenzyme CYP1A1 und CYP1A2 aus der Cytochrom P-450 Klasse gehört somit zu den ersten Ereignissen nach der primären Bindung von TCDD an seinen Rezeptor und der Integra-

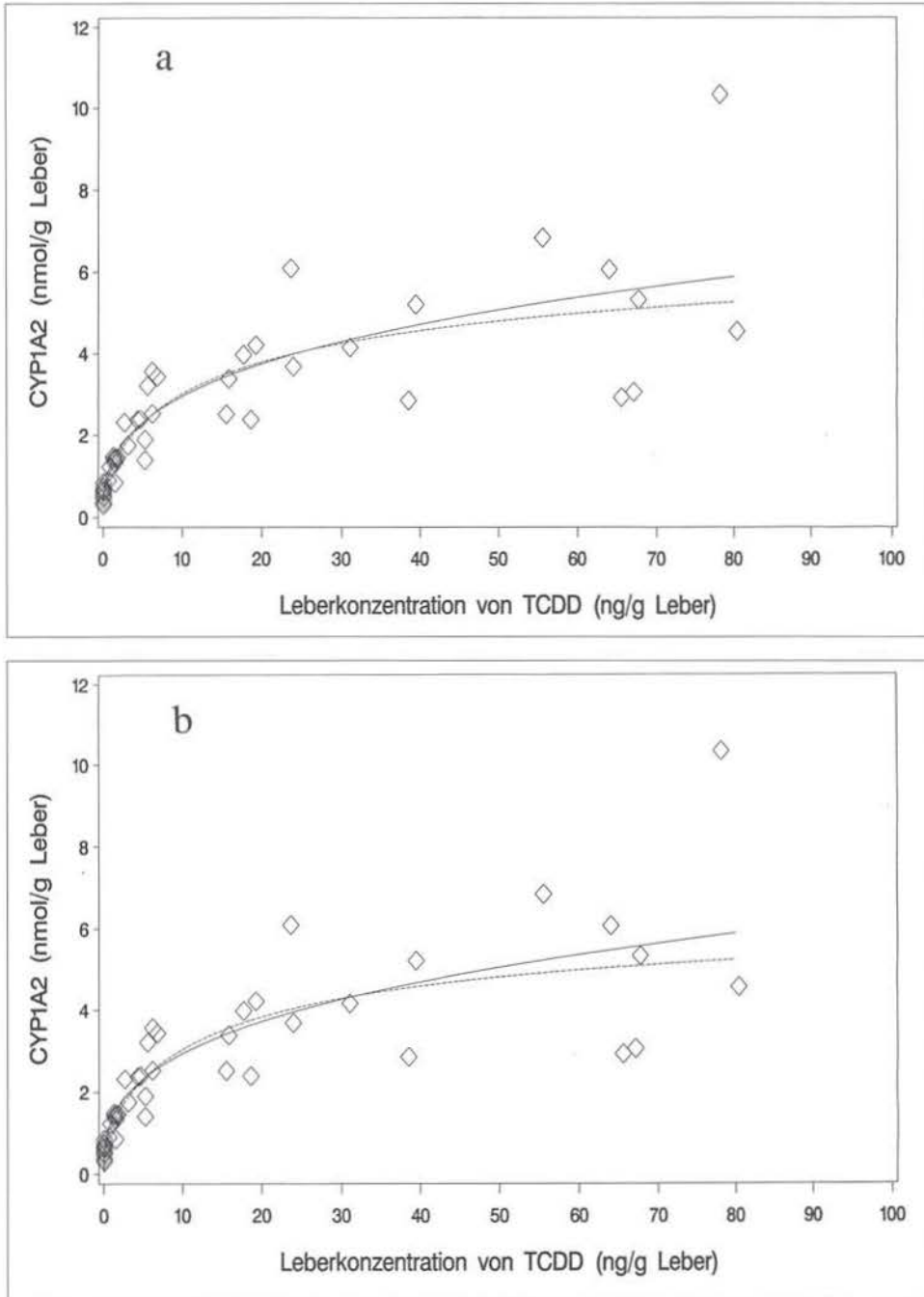


Abbildung 1: Gemessene Enzymkonzentrationen für CYP1A2 aufgetragen gegen die gemessenen TCDD Konzentrationen in der Leber und das Ergebnis der Anpassung des additiven Modells (a) und des unabhängigen Modells (b) mit der Methode der ungewichteten nichtlinearen Regression (-----) und des gewichteten TBS Modells (—)

tion des TCDD-Rezeptor Komplexes in den Zellkern. Die Punktwolke in Abb. 1 zeigt z. B. die Zunahme von CYP1A2 in Lebermikrosomen im Radioimmun-Assay in Abhängigkeit von der gemessenen TCDD Konzentration in der Leber. Die Daten stammen aus einem Initiations-Promotions Experiment bei Sprague-Dawley Ratten, bei dem die Tiere 30 Wochen lang behandelt und nach 31 Wochen getötet wurden (Tritscher et al., 1992). Für eine verbesserte Risikoabschätzung bei Dioxinen ist nun entscheidend wie diese beobachtbaren und quantifizierbaren biochemischen Parameter durch die Inkorporation von TCDD in die Zelle, durch seine Bindung an den Rezeptor und durch die Aktivität des Rezeptor-Bindungskomplexes induzierten Prozesse moduliert werden, und wie dies durch entsprechende kinetische Gleichungen so modelliert werden kann, daß man quantitative Ergebnisse erhält. Dies ist z. B. dann wichtig, wenn die aus den Bindungskinetiken abgeleiteten Parameter später in pharmakodynamische Risikomodelle einbezogen werden, welche die letztlich interessierende Wirkung beschreiben sollen (Edler, 1992). Statt der bisher in der Risikoabschätzung mangels besserem Wissen und manchmal auch mangels besserer Methoden benutzten konservativen linearen Extrapolation könnten dann durch realistischere Funktionen ersetzt werden. Aus diesen Gründen hat die quantitative Analyse von Ligand/Rezeptor-Bindungskinetiken für die Risikoabschätzung eine große Bedeutung erhalten und es erscheint für eine valide Modellwahl und für eine unverzerrte und möglichst präzise Schätzung von Modellparametern unerlässlich, optimale statistische Verfahren einzusetzen, welche die genauest möglichen Parameterschätzungen liefern.

Im folgenden werden zwei Modelle der Enzyminduktion – das Modell einer additiven und das Modell einer unabhängigen Wirkung – vorgestellt, die für die Risikoabschätzung von Dioxinen Bedeutung erlangten (Portier et al., 1993). Diese Modelle konnten an experimentelle Daten mittels einfacher nicht-linearer Regression angepaßt werden. Aus deren Anpassung wurden Schlußfolgerungen über Existenz und Lage von Schwellenwerten abgeleitet. Sodann werden flexible Transformation-Beider-Seiten (TBS) – Methoden von Carroll und Ruppert, (1988), für die nichtlineare Regression entwickelt, auf die nichtlinearen Rezeptor/Bindungskinetiken erstmals angewendet, mit dem Ziel, die Heteroskedastizität der Daten besser zu modellieren. Das gewichtete TBS-Modell wird mit einer Potenzfunktion als Gewicht für die weitere Analyse ausgewählt. In Kapitel 3 wird die Anpassung des gewichteten TBS-Modells mit derjenigen der ungewichteten nichtlinearen Regression verglichen sowohl auf Unterschiede in den Parameterschätzungen als auch auf eine Reduktion der Varianz der Parameterschätzer (Gewinn an Genauigkeit). Residuenplots spielen bei der Darstellung der verbesserten Anpassung eine wichtige Rolle. Die abschließende Diskussion geht der Frage der Modellwahl und der Ungewißheit der Schätzung der kinetischen Parameter nach und es werden die wichtigsten Schlußfolgerungen der Analysen zusammengefaßt. Da die Methodik in gleicher Weise auf beide Enzyme angewendet werden konnte, beschränken wir uns im wesentlichen auf die Darstellung eines der beiden. Wegen seiner vermutlich interessanteren Wirkungsweise wurde das CYP1A2 gewählt, das allerdings auch eine größere Variabilität der Daten zeigte.

2. Die Daten und die Methoden

2.1 Modelle der Enzyminduktion durch TCDD

Man beobachtet, daß TCDD die Konzentration der P-450 Proteinen CYP1A1 und CYP1A2 in Zellen der Leber und auch in Zellen anderer Organe bei Maus und Ratte dosisabhängig verändert. Diese Enzyminduktion kann durch eine relativ einfache Hill-Kinetik beschrieben werden, welche die Möglichkeit einer Sättigung zuläßt. Dieser In-

duktion und dem Aufbau der Substanz wirkt ein Abbau mittels Proteolyse entgegen, der ebenfalls einer Michaelis-Menten Kinetik mit Sättigung gehorcht. Nachfolgend werden zwei unterschiedliche Mechanismen der Enzyminduktion unterschieden: (1) Ein additiver Mechanismus, zu welchem man annimmt, daß die Wirkung des exogen verabreichten Dioxins sich zu einem endogen vorhandenen Mechanismus in der Form zugesellt, daß die Summe von endogenem Substanz-Äquivalent und exogener Substanz die Wirkung verursacht. (2) Ein unabhängiger Mechanismus, bei welchem die Wirkung des verabreichten Dioxins einer Hill-Kinetik folgt, unabhängig von einer Grundinduktion des Enzyms, mit einer konstanten Rate. Für eine additive Wirkung erhält man die kinetische Gleichung

$$\frac{dC}{dt} = \frac{V_I \cdot (D + D_I)^n}{K_I + (D + D_I)^n} - \frac{V_P \cdot C}{K_P + C} \quad (1)$$

Dabei bezeichnen

$C(t)$ Konzentration des P-450 Enzyms (CYP1A1 oder CYP1A2) in pmol/g Leber

$D(t)$ Konzentration von TCDD in der Leber in ng/g Leber

D_I Konzentration von endogenem Liganden, der das P-450 Enzym konstitutiv induziert, ausgedrückt in Äquivalenten der TCDD Konzentration (D_I ist eine Äquivalenzdosis für eine Grundinduktion.)

V_I maximale Rate der Produktion des Enzyms

K_I Dissoziationskonstante für die Bindung

n Hill-Koeffizient (entspricht einer fiktiven Anzahl von Bindungsstellen)

V_P maximale Rate der Proteolyse des Enzyms (Abbau)

K_P Konstante der Proteolyse

Die Einheit der TCDD Konzentration in der Leber wird in pmol/g Leber angegeben und die Isoenzymkonzentration in der Leber in ng/g Leber. Man beachte weiter, daß beide Terme in (1) eine nichtlineare Abhängigkeit der Induktion beschreiben, die i.w. von der Form einer Michaelis-Menten Kinetik ist. Wie oben erwähnt wird in (1) ein Effekt von TCDD zu der endogen als vorhanden angenommenen Induktion des Enzyms hinzu addiert. Das additive Modell nimmt also einen gleichen Mechanismus an sowohl für die Wirkung des durch die Exposition aufgenommenen TCDD als auch für die endogen bereits vorhandene Induktion des Enzyms, das der Körper normalerweise produziert. Postuliert man für beide Prozesse einen unterschiedlichen Mechanismus und nimmt man an, daß TCDD nach einem neuartigen Prozeß das Enzym induziert, erhält man ein Modell der unabhängigen Induktion als

$$\frac{dC}{dt} = R_0 + \frac{V_I \cdot D^n}{K_I + D^n} - \frac{V_P \cdot C}{K_P + C} \quad (2)$$

Hier bezeichnet

R_0 die Rate der konstitutiven Produktion des P-450 Enzyms (Grundinduktion).

2.2 Enzymkonzentrationsdaten

Zur Risikoabschätzung von Dioxin wurde ein Initiations-Promotions Experiment mit weiblichen Sprague-Dawley Ratten durchgeführt (Tritscher et al., 1992), die mittels einer intraperitonealen (i. p.) Einmaldosis von 172mg/kg DEN (Diethylnitrosamin) initiiert und nach zwei Wochen in vier verschiedenen Dosen von 2,3,7,8-TCDD jeweils einmal in 14 Tagen weiter behandelt wurden (Promotion). Die 14-täglichen Behandlungsdosen waren 50, 150, 500 und 1750 ng/kg Körpergewicht, was in der Durchfütterung 3,5, 10,7, 35,7 und 125 ng/kg Körpergewicht/Tag entspricht (5 Tage Behandlung pro Woche ange-

nommen). Diese Dosierungen entsprechen einem früheren Karzinogenese-Tierversuch von Kociba et al. (1978), dessen Ergebnisse immer noch für die Krebsrisikobewertung von Dioxinen zugrunde gelegt werden. Aus dem Experiment liegen Beobachtungen von CYP1A und CYP1A2 nur zu einem Zeitpunkt nämlich dem Tötungstermin der Tiere nach 31 Wochen vor:

$$C_{ij}(t) = C_{ij}(31w) = c_{ij}, \quad (3)$$

wobei $i = 0, 1, 2, 3, 4$ die oben beschriebenen Dosisgruppen indiziert und $j = 1, \dots, n_i$ (maximal 10) die Tiere pro Dosisgruppe. Abbildung 1 zeigt die gemessenen Enzymkonzentrationen des CYP1A2 aufgetragen gegen die gemessenen TCDD Konzentrationen

$$D_{ij}(t) = D_{ij}(31w) \quad (4)$$

in der Leber.

2.3. 'Steady State' Analyse

Die nichtlineare gewöhnliche Differentialgleichung (1) oder (2) kann auf der Grundlage dieser nur für einen Zeitpunkt vorliegenden Meßdaten nicht gelöst werden, da $C(t)$ für $t < 31$ Wochen nicht bekannt ist. Die Dioxinkonzentration $D(t)$ in der Leber ist ebenfalls nur für $t = 31$ gemessen. Somit können nur die Messungen zum Zeitpunkt von 31 Wochen für eine Analyse herangezogen werden. Für die Induktion wird nun das Erreichen eines Gleichgewichtszustandes nach 31 Wochen angenommen:

$$\frac{dC}{dt} = 0$$

und somit eine Auswertung im Gleichgewichtszustand (steady state) durchgeführt. Dies in (1) oben angewendet, ergibt für das additive Modell

$$C = \frac{v_\alpha \cdot (D + D_I)^n}{k_\alpha + (D + D_I)^n} \quad (5)$$

mit

$$v_\alpha = \frac{K_P \cdot V_I}{V_P - V_I}, \quad (6)$$

$$k_\alpha = \frac{K_I \cdot V_P}{V_P - V_I}, \quad (7)$$

d. h. wieder eine Gleichung vom Hill-Typ, jetzt aber für die Bilanz zur festen Zeit nach 31 Wochen. Dies ist jetzt nicht mehr eine Differentialgleichung, sondern eine nichtlineare Regressionsgleichung mit der Dosis $D + D_I$ als Substratkonzentration. Man beachte, daß entsprechend der Michaelis-Menten Kinetik

$$v = \frac{V_{\max} \cdot s}{K_m + s},$$

in der K_m die Substratkonzentration bei halbmaximaler ($V_{\max}/2$) Geschwindigkeit ist, hier entsprechend eine Konzentration berechnet werden kann, die einer halbmaximalen Induktion von C entspricht. Diese ist

$$D_{1/2} = \sqrt[n]{k_\alpha} - D_I$$

und kann einen der 4 freien Parameter k_α , v_α , n und D_I in der Modellgleichung (5) ersetzen.

Im Falle einer unabhängigen Induktion folgt aus $\frac{dC}{dt} = 0$ und aus (2)

$$C = \frac{r_\beta + v_\beta \cdot D^n}{k_\beta + D^n} \quad (8)$$

mit

$$v_\beta = \frac{K_P \cdot (R_0 + V_I)}{V_P - V_I - R_0}, \quad (9)$$

$$k_\beta = \frac{K_I \cdot (V_P - R_0)}{V_P - V_I - R_0}, \quad (10)$$

$$r_\beta = \frac{R_0 \cdot K_I \cdot K_P}{V_P - V_I - R_0}. \quad (11)$$

Halbmaximale Induktion wird jetzt bei Dosis $D_{1/2} = \sqrt[n]{k_\beta}$ erreicht. Man beachte, daß die ursprünglichen Parameter k_I , V_I , n , k_P , V_P , D_I im additiven bzw. k_I , V_I , n , k_P , V_P , R_0 im unabhängigen Modell im 'steady state' nicht alle identifizierbar sind. Identifizierbar sind lediglich v_α , k_α , n , D_I bzw. v_β , k_β , n , r_β .

Das Verhalten der Kinetik für kleine Dosen kann durch Ableitung der beiden Modelle (5) und (8) leicht analytisch untersucht werden. Im additiven Modell erhält man als Ableitung nach der Dosis

$$\frac{dC}{dD} = \frac{-n \cdot v_\alpha \cdot (D + D_I)^{2n-1} + (k_\alpha + (D + D_I)^n) \cdot n \cdot v_\alpha \cdot (D + D_I)^{n-1}}{(k_\alpha + (D + D_I)^n)^2} = O(nv_\alpha).$$

Daraus wird ersichtlich, daß im additiven Modell in der Grenze $D \rightarrow 0$ eine lineare Dosis-Wirkungsbeziehung gilt und daß somit dieses Modell mit einer Schwellenwerthypothese unvereinbar ist: Die Steigung der Kurve $C(D)$ ist asymptotisch für $D \rightarrow 0$

gleich $n \cdot v_\alpha$, also gleich $n \cdot \frac{K_P \cdot V_I}{V_P - V_I}$. Im unabhängigen Modell gilt

$$\frac{dC}{dD} = \frac{-(r_\beta + v_\beta \cdot D^n) \cdot nD^{n-1} + (k_\beta + D^n) \cdot v_\beta nD^{n-1}}{(k_\beta + D^n)^2} = O(nD^{n-1}).$$

Das Verhalten hängt jetzt direkt von der Größe des Hill Koeffizienten ab. Ist $n > 1$ so hat man ein sublineares und damit ein auf Vorliegen eines Schwellenwertes hinweisendes Verhalten. Ansonsten ist die Kurve im Nullpunkt superlinear oder im Fall $n = 1$ linear, vgl. dazu auch die Abbildungen in Portier et al. (1993).

Die Gleichungen (5) und (8) enthalten als unabhängige Variable die Dosis D . Grundsätzlich kann als Dosis die verabreichte Dosisrate d oder die in der Leber gemessene Dosis D pro Einzeltier eingesetzt werden. Da man aber davon ausgeht, daß für die Enzyminduktion in der Leber nur die tatsächlich in der Leber vorhandene TCDD Konzentration verantwortlich ist, wurden in der Auswertung die gemessenen individuellen Konzentrationen verwendet. Korreliert man die verabreichte Dosisrate d mit der in der Leber gemessenen Konzentration D , so beobachtet man (vgl. Tritscher et al., 1992) tatsächlich eine lineare Beziehung

$$D(t_{31}) = \alpha \cdot d.$$

2.4 Nichtlineare Regression

Das Auswerteziel besteht in der Anpassung der beiden Modelle (5) oder (8) an die in Abschnitt 2.2 beschriebenen Enzymdaten c_{ij} .

Ungewichtete Nichtlineare Regression.

Zunächst kann man das nichtlineare Regressionsproblem

$$C_{ij} = f(D_{ij}, p) + \varepsilon_{ij} \quad (12)$$

für $j = 1, \dots, n_i$, $i = 0, 1, 2, 3, 4$ direkt angehen. Dabei ist die Regressionsfunktion $f(D, p)$ von der Form (5) oder (8) mit einem Parametervektor $p = (k_a, v_a, n, D_I)$ oder $p = (k_\beta, v_\beta, n, r_\beta)$ und einem Fehler ε_{ij} beim j -ten Tier in der i -ten Dosisgruppe. Eine Parameterschätzung basiert dann auf der Minimierung von $\sum_{i,j} (f(D_{ij}, p) - c_{ij})^2$. Diese

ungewichtete nichtlineare Regression erfolgte mittels der SAS Prozedur NLIN (vgl. auch Portier et al., 1993). Zur Beurteilung der ungewichteten nichtlinearen Regressionen wurden die Quadratsummen der Residuen berechnet und die Residuen $\hat{c}_{ij} - c_{ij}$ gegen die Schätzwerte \hat{c}_{ij} geplottet.

Gewichtetes TBS Modell. Bereits aus der Punktwolke der Daten (D_{ij}, c_{ij}) ist ersichtlich, daß die Variabilität der Konzentrationen dosisabhängig ist und somit eine Heteroskedastizität vorliegt, die Anlaß für eine gewichtete nichtlineare Regression sein sollte. Von Carroll und Ruppert (1988) wurde für eine verbesserte Parameterschätzung im nichtlinearen Regressionsmodell $y = f(x, p) + \varepsilon$ vorgeschlagen, beide Seiten der Regressionsgleichung zu transformieren und zur Berücksichtigung von Heteroskedastizität den Fehlerterm zu gewichten. Als Gewichtsfunktion wurde hierzu eine relativ allgemeine Funktion von der Form $g(x, p, \theta)$ und als Transformationsklasse die Box-Cox-Transformationen vorgeschlagen

$$y^{(\lambda)} = \begin{cases} \frac{y^\lambda - 1}{\lambda} & \text{falls } \lambda \neq 0 \\ \ln y & \text{falls } \lambda = 0 \end{cases},$$

welche die Aufgabe hat, eine mögliche Schiefe der Fehlerverteilung zu korrigieren. Es konnte nachgewiesen werden, vgl. Gilberg (1996), daß mit diesem Vorgehen die Analyse der klassischen Michaelis-Menten Kinetik entscheidend verbessert werden kann. In der vorliegenden Untersuchung wurde diese Methodik auf die nichtlineare Gleichung vom Hill Typ übertragen. Mit der Box-Cox-Transformation der beiden Seiten und der Potenzfunktion für die Gewichtung erhält man bereits eine ausreichend flexible Klasse von TBS-Modellen, um die Enzyminduktionsdaten zur frühen Wirkung von TCDD an die vorhandenen Daten anzupassen. Wird zur Berücksichtigung von Heteroskedastizität zusätzlich der Fehler mit einer von der unabhängigen Variablen abhängigen Funktion gewichtet, erhält man das gewichtete TBS-Modell

$$C_{ij}^{(\lambda)} = f(D_{ij}, p)^{(\lambda)} + D_{ij}^\theta \varepsilon_{ij} \quad (13)$$

mit $f(D, p)$ wie im ungewichteten Fall. Die Gewichtsfunktion – hier eine Potenz der Dosis – berücksichtigt deren Einfluss auf die Varianz. Nuisance-Parameter sind der Parameter λ aus der Box-Cox-Transformation und der Gewichtsparameter θ . Einzelheiten dieser Modellbildung und zur Parameterschätzung im TBS-Modell findet man in der Dissertationsschrift eines der Autoren (Gilberg, 1996). Für die Anpassung des gewichteten TBS Modells wurden entsprechende SAS Macros entwickelt, die auf dem Pseudo-Modell Ansatz von Carroll und Ruppert (1988) beruhen. Die Modellanpassung wurde

dann wieder mittels SAS Software (PROC NLIN) durchgeführt. Zur Beurteilung der ungewichteten nichtlinearen Regressionen wurden die Quadratsummen der Residuen berechnet und entsprechende Residuenplots bei Vorliegen von Gewichten erstellt.

Für die Bestimmung der Varianz der Schätzer in beiden Regressionsmodellen (5) und (8) wurde eine Bootstrap-Simulation mit $M = 500$ Wiederholungen, stratifiziert nach Dosisgruppen, durchgeführt. Die Verteilung der Schätzwerte der Simulationstichprobe war für manche Parameter so schief, daß die Berechnung einer Stichprobenvarianz nicht angezeigt war. In solchen Fällen wurden die Bootstrap-Schätzwerte logarithmiert und für den Vergleich der Modelle die Standardfehler der Parameterschätzer auf der logarithmischen Skala verglichen.

3. Ergebnisse

Die Modelle (5) und (8) wurden sowohl für die CYP1A1 als auch für die CYP1A2 Enzymdaten angepaßt. Dabei war von Interesse, in wie weit sich die Parameterschätzer in den beiden unterschiedlichen Regressionsansätzen unterscheiden. Tabelle 1 enthält die Parameterschätzer sowohl aus der ungewichteten nichtlinearen Regression nach dem Regressionsmodell (12) als auch nach dem gewichteten TBS-Modell (13) für die CYP1A2 Daten.

Sowohl im additiven als auch im unabhängigen Modell beobachtet man beträchtliche Unterschiede zwischen der ungewichteten nichtlinearen Regression (UWR) und der gewichteten TBS-Regression (WTBS) in allen vier Parametern v_α , k_α , n , D_I bzw. v_β , k_β , n , r_β . Die beiden Michaelis-Menten Konstanten v und k sind im additiven Modell ca. um den Faktor 3 und im unabhängigen Modell ca. um den Faktor 2 bei der UWR höher als bei der WTBS. Umgekehrt ist der Hill-Koeffizient in der WTBS etwas größer als bei der UWR. Die konstitutiven Komponente D_I des additiven Modells unterscheidet sich in beiden Regression kaum. Das r_β im unabhängigen Modell ist aber bei der WTBS nur etwa halb so groß wie bei der UWR. Die Kurvenanpassung, siehe Abb. 1 (a) und (b), zeigt entsprechende Unterschiede zwischen der ungewichteten nichtlinearen Regression (gestrichelte Linie) und der oberhalb liegenden (durchgezogen) Schätzung mit-

Tabelle 1: Anpassung und Parameterschätzung des ungewichteten Regressionsmodells UWR und des gewichteten TBS-Modells (WTBS) an das additive und an das unabhängige Enzymmodell für CYP1A2, in Klammern () die Bootstrap-Schätzer für den Standardfehler aus einer Bootstrap-Simulation nach Logarithmierung der Werte wegen extremer Schiefe der Bootstrap-Verteilung. Der Variationskoeffizient (VK) ist in [] und in % angegeben (#VK ohne Logarithmierung)

MODELL	PARAMETERSCHÄTZER									
Additiv	v_α	(s.e.)	k_α	(s.e.)	n	(s.e.)	D_I	(s.e.)	λ	θ
UWR	28.36	(1.75) [6.2]	21.10	(1.72) [8.2]	0.39	(0.198) [50.8]	0.04	(0.609) [1523] [#]	—	—
WTBS	7.25	(0.85) [11.7]	6.24	(0.83) [13.3]	0.64	(0.176) [27.5]	0.286	(0.405) [142] [#]	0.36	0.16
Unabhängig	v_β	(s.e.)	k_β	(s.e.)	n	(s.e.)	r_β	(s.e.)	λ	θ
UWR	42.61	(1.88) [4.4]	32.78	(1.85) [5.6]	0.375	(0.175) [46.7]	2.27	(1.90) [83.7]	—	—
WTBS	6.64	(1.34) [20.2]	7.64	(1.32) [17.3]	0.741	(0.158) [21.3]	3.39	(1.18) [34.8]	0.36	0.16

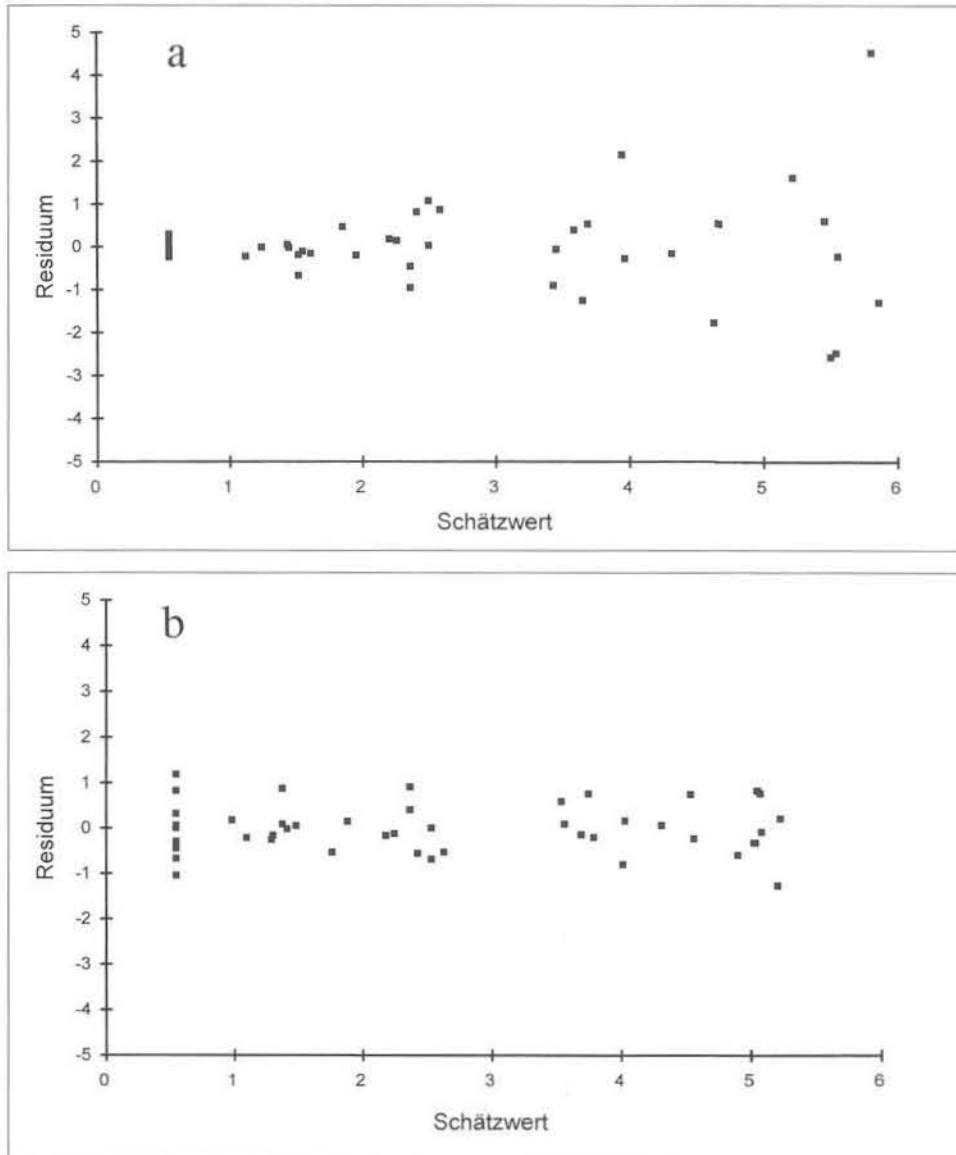


Abbildung 2: Residuenplot der Anpassung der ungewichteten nichtlinearen Regression und des gewichteten TBS Regressionsmodells bei der Anpassung des Modells der additiven Enzyminduktion, vgl. Abb. 1 (a)

tels der gewichteten TBS Regression. Allerdings ist nach Augenschein eine Verbesserung der Güte der Anpassung im WTBS-Modell bei der beträchtlichen Schwankung der Meßwerte nicht auszumachen. Man stellt weiter fest, daß sich die Parameterschätzer aus dem additiven oder dem unabhängigen Modell innerhalb eines der beiden statistischen Regressionsmodelle nur wenig voneinander unterscheiden. Das R^2 ist bei der ungewichteten nichtlinearen Regression in beiden Modellen auch fast identisch (53.86 bzw.

54.04). Die Verbesserung der Güte der Anpassung bei Benutzung der gewichteten TBS-Regression wird jedoch erst in den Residuenplots deutlich. Abbildung 2 zeigt für das additive Modell und CYP1A2 die beiden Residuenplots der UWR und WTBS. Die Punktwolken für das unabhängige Modell sind deckungsgleich (nicht gezeigt). Man erkennt, daß die Heteroskedastizität im TBS Modell durch den Potenzterm in (13) gut modelliert werden kann, und daß man so eine insgesamt bessere Anpassung erzielt.

Im zweiten Teil der Untersuchung wurde die Genauigkeit der Parameterschätzer aus den beiden Regressionsverfahren vergleichend beurteilt. Dazu wurden Schätzungen der Varianz mittels Bootstrap-Simulation bestimmt (vgl. Tabelle 1). Im Falle des CYP1A2 erhielt man in allen vier Parametern so schiefe Verteilungen der Bootstrap-Werte, daß diese für einen numerischen Vergleich bis auf eine Ausnahme logarithmiert werden mussten. Der Absolutwert des Standardfehlers ist in allen Fällen bei der TBS-Regression kleiner als bei der ungewichteten nichtlinearen Regression. Berechnet man allerdings den Variationskoeffizienten als Maß für eine relative Genauigkeit, so erhält man eine Verbesserung an relativer Genauigkeit durch das TBS-Modell nur bei n und D_I .

Von der Auswertung der geringer streuenden CYP1A1, die entsprechende Ergebnisse liefert, soll hier beispielhaft die Anpassung der beiden Regressionsmodelle im additiven Fall gezeigt werden, siehe Abb. 3. Die Sättigung wird dort im wesentlichen erreicht und die Anpassung ist insgesamt besser. Entsprechend unterschieden sich die Parameterschätzungen weniger. Beim Vergleich der Standardfehler war der Vorteil durch das WTBS Modell größer und die Variationskoeffizienten waren dort auch fast durchweg kleiner als bei der ungewichteten nichtlinearen Regression.

4. Diskussion und Schlußfolgerungen

Das von Carroll und Ruppert (1988) vorgeschlagene Verfahren der Transformation-Beider-Seiten zur Berücksichtigung von Heteroskedastizität und Unsymmetrie der Fehlerverteilung wurden hier zur Verbesserung der statistischen Auswertung von Daten der Enzyminduktion eingesetzt, wie sie bei der Risikobeurteilung von Dioxinen eine zunehmend wichtigere Rolle spielen. Es konnte gezeigt werden, daß die Verfahren der gewichteten Transformation-Beider-Seiten zu anderen Schätzwerten als in der ungewichteten nichtlinearen Regression führen. Aus dieser Auswertung kann jedoch noch nicht gefolgert werden, daß dadurch auch schon unverfälschte Schätzer gewonnen wurden. Aus Simulationsstudien zur Michaelis-Menten Kinetik ist aber bekannt, daß die Verzerrung bei Benutzung der TBS-Modells geringer ist (Gilberg und Rempel, 1994; Gilberg, 1996). Deswegen kann angenommen werden, daß wir auch in der vorliegenden Anwendung bessere Schätzer erhalten konnten. Die Auswertung zeigte auf jeden Fall, daß das TBS-Modell die Heteroskedastizität der Messung berücksichtigen konnte und eine qualitativ bessere Anpassung vorliegt.

Die Analyse zeigte auch sehr deutlich die Schwierigkeit zwischen den beiden Wirkungsmodellen – additiv oder unabhängig – auf der Grundlage der gemessenen CYP-Konzentrationen zu unterscheiden. Hier hatte das TBS-Modell keinen Vorteil gegenüber dem einfachen ungewichteten Regressionsmodell. Dabei spielt sicher auch die große Streuung der Messwerte eine Rolle, die obzwar nicht ungewöhnlich bei derartigen biologischen Daten, so doch für eine weitere Differenzierung zwischen den Modellen hinderlich war. In dieser Hinsicht konnten frühere Aussagen zur Ununterscheidbarkeit der beiden Modelle (Portier et al., 1993) durch die jetzige Analyse bestätigt werden.

Hervorzuheben ist auch, daß zu der schon bestehenden Modellunsicherheit bezüglich der Wahl zwischen einer additiven und einer unabhängigen Wirkung als weitere Unsicherheit diejenige der statistischen Modellwahl hinzu kommt. Wendet man neben den beiden oben ausführlich berichteten Verfahren auch das ungewichtete TBS-Modell oder ein ge-

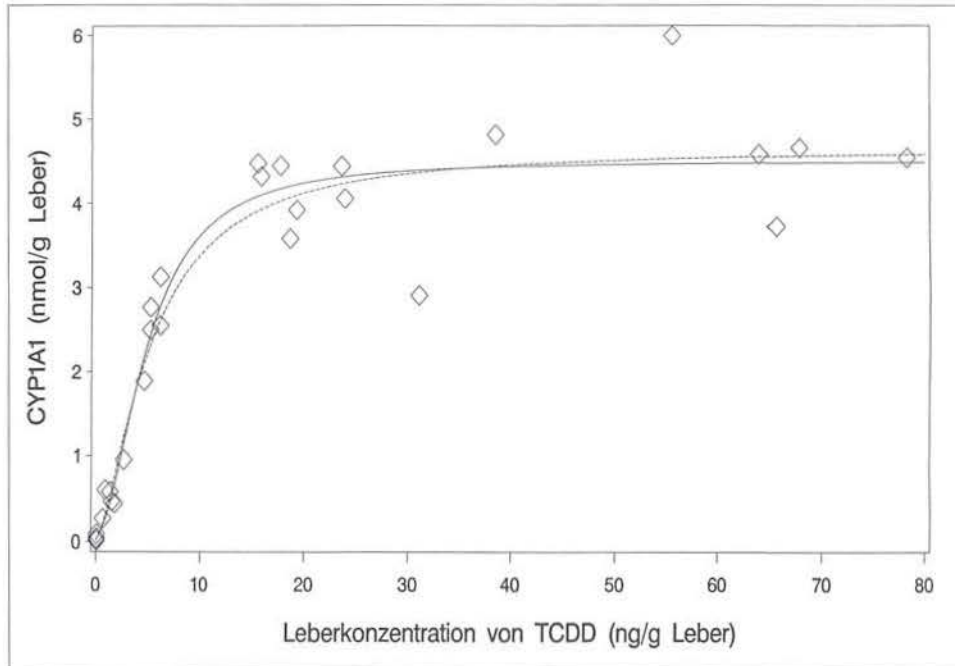


Abbildung 3: Gemessene Enzymkonzentrationen für CYP1A1 aufgetragen gegen die gemessenen TCDD Konzentrationen in der Leber und das Ergebnis der Anpassung des additiven Modells mit der Methode der ungewichteten nichtlinearen Regression (---) und des gewichteten TBS-Modells (—)

wichtiges Modell ohne eine Transformation an, so erkennt man, daß diese weiteren Varianten erwartungsgemäß Schätzer zwischen den oben betrachteten Extrema liefern. Insgesamt hat man mit den gewichteten Modellen ein relativ reiche Klasse von Modellen an der Hand, die sich auch zur Beurteilung von Modellunsicherheit eignen. Selbstverständlich kann die Klasse der statistischen Verfahren für nichtlineare Regressionen noch weiter gefaßt werden, wenn man z. B. die Klasse der generalisierten Modelle mit einbezieht, vgl. z. B. auch die Diskussion bei Nelder (1991). Im speziellen Fall wurden diese Verfahren hier nicht angewendet, da sie eine bestimmte Linearität in den Kovariablen annehmen.

Weit weniger erforscht als die Induktion von CYP1A1 und CYP1A2 sind die weiteren toxischen Schritte, welche durch die erhöhte Konzentration der Isoenzyme induziert werden. Es wird vermutet, daß die Induktion von zusätzlichem CYP1A2 den Metabolismus von Östrogenen in sogenanntes catecholisches Östrogen erhöht und daß eine weitere Aktivierung des catecholischen Östrogens zur Freisetzung von Sauerstoff-Radikalen führt, die dann eine Zelle schädigen oder Mutationen hervorrufen können. Eine andere biologische Hypothese besagt, daß eventuell zusätzlich durch die Induktion von CYP1A2 eine Reduktion der Bindungskapazität des Rezeptors des epidermalen Wachstumsfaktors (EGF Rezeptors) erfolgt, die zu einer erhöhten Mitogenese der Hepatozyten führt und so das Krebsrisiko erhöht (Lucier et al., 1993). Mit Ausnahme des PBPK Modells von Kohn und Portier (1994) ist bisher kein Modell aufgestellt worden, das CYP1A1, CYP1A2 und EGFR gemeinsam modelliert. Dieses PBPK Modell ist allerdings nur noch implizit durch ein in der Regel nichtlineares System von Differentialgleichungen beschreibbar. Für Dioxine gibt das Modell von Kohn und Portier (1994) einige

plausible Hypothesen wieder, bei denen biochemische Parameter einmal als expositionsnah und zum anderen aber auch als wirkungsnah aufgefaßt werden. Die TCDD umfassende Stoffklasse der polychlorierten Dibenzo-p-dioxine (PCDD) wurde auch von Schrenk et al. (1994) untersucht. Dabei dienten als biologischer Parameter ebenfalls die CYP1A1-Aktivität und die Promotion präneoplastischer Leberherde.

Zusammenfassend hat die Auswertung gezeigt: Die flexiblen nichtlinearen Regressionsmodelle, welche beide Seiten der Beziehung transformieren und gewichten, sind für die Auswertung von Ligand/Rezeptorbindungs-Daten anwendbar. Heteroskedastizität wird in diesen Verfahren richtig berücksichtigt und die Güte, beurteilt am Residuenplot, wird wesentlich verbessert. Die Variabilität der Schätzer wird im Absolutwert wesentlich reduziert und teilweise auch im relativen Wert (Variationskoeffizient). Die Klasse der flexiblen Modelle gibt erste Hinweise darüber, wie stark die Schätzwerte von der Modellwahl abhängen. Für die Risikoabschätzung erhält man validere Aussagen über Vorliegen oder Nicht-Vorliegen kritischer Effekte. Zum Beispiel des Dioxin ist schließlich anzumerken, daß mit den Verfahren die Hypothese des Vorliegens eines Schwellenwertes für die Bindung an den Ah-Rezeptor bzw. für die dadurch hervorgerufene biochemische Prozesse – zumindest was CYP1A1 und CYP1A2 betrifft – nicht nachgewiesen werden konnte. Der Hill-Koeffizient konnte als möglicher Parameter zur Beurteilung von Dosis-Wirkungs-Verhalten bei kleinen Dosen bestimmt werden und es konnte die Vermutung abgeleitet werden, daß weitere Bindungsereignisse der Induktion von CYP1A1 und CYP1A2 vorausgehen.

Danksagung

Für die sorgfältige Durchsicht beider Gutachter und die ganz speziellen Verbesserungsvorschläge eines der beiden möchten wir uns an dieser Stelle besonders bedanken.

Literatur

- ABELSON, P. H. (1994): Risk assessments of low-level exposures. *Science* 266, 1507.
- BECKA, M. und URFER, W. (1996): Statistical aspects of inhalation toxicokinetics. *Environmental and Ecological Statistics* 3, 51–64.
- CARROLL, R. J. und RUPPERT, D. (1988): Transformation and Weighting in Regression. Chapman and Hall, New York.
- EDLER, L. (1992): Physiologically-based pharmacokinetic models and their application in cancer risk assessment. In SCHACH, S. und TRENKLER, G. (Eds): Data Analysis and Statistical Inference, Festschrift in Honour of Friedhelm Eicker, Josef Eul, Bergisch Gladbach–Köln, 349–376.
- EDLER, L., PORTIER, C. und KOPP-SCHNEIDER, A. (1994): Zur Existenz von Schwellenwerten: Wissenschaftliche Methode oder statistisches Artefakt in der Risikoabschätzung. *Zbl. Arbeitsmedizin* 44, 16–21.
- GILBERG, F. und REMPEL, A. (1994): Ein flexibles Modell zur Schätzung der Michaelis-Menten Parameter. In PÖPPL, D. J., LIPINSKI, H. G. und MANSKY, T. (Hrsg): Medizinische Informatik. Ein integrierender Teil arztunterstützender Technologien. Medizin Verlag, München, 486–489.
- GILBERG, F. (1996): Nichtlineare Regressionsmodelle mit zufälligen Effekten zur Schätzung von Parametern einer Enzym- oder Rezeptor-Bindungs-Kinetik. Dissertation zur Erlangung des Grades 'Doktor der Naturwissenschaften' am Fachbereich Statistik der Universität Dortmund (104 S.).
- KOCIBA, R. J., KEYES, D. G., BEYER, J. E. et al. (1978): Results of a two-year chronic toxicity and oncogenicity study of 2,3,7,8 tetrachlorodibenzo-p-dioxin in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 46, 279–303.
- KOHN, M. C. and PORTIER, C. J. (1994): A model of effects of TCDD on expression of rat liver proteins. In: Receptor-Mediated Biological Processes: Implications for Evaluating Carcinogenesis. Wiley-Liss, New York, 211–222.

- LUCIER, G. W., GOLDSWORTHY, T., FOLEY, J. et al. (1990): The role of estrogens in liver tumor promotion by TCDD in rats. *Toxicol., Environ., Food, Exposure Risk*, 107–110.
- LUCIER, G. W. (1991): Humans are a sensitive species to some of the biochemical effects of structural analogs of dioxin. *Environmental Toxicology and Chemistry* **10**, 727–736.
- LUCIER, G. W., PORTIER, C. J. und GALLO, M. A. (1993): Receptor mechanisms and dose-response models for the effect of dioxins. *Environmental Health Perspectives* **101**, 36–44.
- NELDER, JA (1991): Reader Reaction: Generalized linear models for enzyme-kinetic data. *Biometrics* **47**, 1605–1615.
- PORTIER, C., TRITSCHER, A., KOHN, M. et al. (1993): Ligand/Receptor binding of 2,3,7,8 TCDD: Implications for risk assessment. *Fund Appl Toxicol* **20**, 48–56.
- SCHRENCK D., BUCHMANN A., DIETZ, K. et al. (1994): Promotion of preneoplastic foci in rat liver with 2,3,7,8 tetrachlorodibenzo-p-dioxin, 1,2,3,4,6,7,8-heptachloro-dibenzo-p-dioxin and a defined mixture of 49 polychlorinated dibenzo-p-dioxins. *Carcinogenesis* **15**, 509–515.
- TRITSCHER, A. M., GOLDSTEIN, J. A., PORTIER, C. J. et al. (1992): Dose-response relationships for chronic exposure to 2,3,7,8 tetrachlorodibenzo-p-dioxin in a rat tumor promotion model: Quantification and immunolocalization of CYP1A1 and CYP1A2 in the liver. *Cancer Research* **52**, 3436–2442.
- URFER, W. und BECKA, M. (1996): Exploratory and model based inference in toxicokinetics. In: MORGAN, BJT (Hrsg): *Statistics in Toxicology*. Oxford University Press, Oxford, 198–216.

Eingang des Manuskripts 2. 9. 96

Eingang der revidierten Fassung 14. 4. 97/17. 6. 97

Informations- und Kommunikations- technologien im Krankenhaus. Zusammenhänge zwischen Organisations- struktur und Technologieeinsatz

André Büssing, Britta Herbig, Jürgen Glaser

1. Einleitung

In den letzten Jahren haben die Krankenhäuser der Bundesrepublik Deutschland einen enormen Zuwachs an Informationen erlebt, der verarbeitet und kommuniziert werden muß. Gründe hierfür sind unter anderem neue diagnostische Methoden, wie z. B. die bildgebenden Verfahren und die Auflagen des Gesetzgebers im Gesundheitsstrukturgesetz zur Dokumentation von medizinischen und pflegerischen Maßnahmen. Dieser Trend fordert von allen Bereichen des Krankenhauses, neue Wege im Umgang mit Information und Kommunikation (IuK) zu beschreiten. Dabei können unter IuK-Arbeiten alle diejenigen Aufgaben zusammengefaßt werden, die menschliches Wissen nutzen und zusammen mit dem Produkt von Arbeit, Wissen erzeugen und weitergeben [1–2]. Der stetige Zuwachs an solchen IuK-Arbeiten über die vergangenen Jahre hat dazu geführt, nach effizienten und wirtschaftlichen Möglichkeiten zu suchen, um dieser Datenflut Herr zu werden.

Mit der Verfügbarkeit einsatz- und leistungsfähiger Hard- und Software begann die Entwicklung von EDV-gestützten Krankenhaus-Informationssystemen (KIS), die eine Lösung für dieses Problem versprechen. Uneinheitliche Definitionen, was ein KIS eigentlich ist und welche Teile ihm zuzuordnen sind [3–4], erschweren jedoch sowohl für die Forschung als auch für die Praxis den Umgang mit dieser neuen Technologie. Als minimale Definition läßt sich die EDV-gestützte Verarbeitung und Weitergabe von Wissen nennen, das aus der Arbeitstätigkeit der Krankenhausmitarbeiter entstanden ist. Daraus ergeben sich als Anforderungen an ein KIS die Bereitstellung der notwendigen Informationen am richtigen Ort, zur richtigen Zeit und in einer adäquaten Darstellungsform [5]. Außerdem muß der Empfänger die Nachricht als Information erwarten, damit der Informationsgehalt der übermittelten Daten zum Tragen kommt [6]. Mit der erhöhten Quantität und der verbesserten Qualität der verfügbaren Daten in den verschiedenen Krankenhausbereichen soll dann eine Steigerung der Wirtschaftlichkeit des Krankenhauses und eine Verbesserung der Patientenversorgung eintreten [7–8].

Ein wichtiges Gebiet bei der Einführung von IuK-Technologien im Krankenhaus stellen die organisationalen Veränderungen dar, die die Implementation eines KIS begleiten. Diese Veränderungen sind sowohl imperativ, insofern als daß ein KIS auf jeden Fall erwünscht oder unerwünscht die Organisation Krankenhaus ändert, als auch fakultativ, indem bereits im Vorfeld einer KIS-Implementierung organisationale Bedingungen geändert werden können, um dessen Integration zu erleichtern. Veränderungen im Zusammenspiel von Technologie und Organisation lassen sich in Anlehnung an Perrow [9] auf

drei interdependenten Ebenen beschreiben: Dem Umfeld, das die legitimen Bedingungen für die Ziele einer Organisation setzt, der Technologie, von der die verfügbaren Mittel zur Erreichung der organisationalen Ziele bestimmt werden, und der Struktur der Organisation, in die die spezifischen Technologien zur Zielerreichung eingebettet sind. „Technologie wird bei Perrow allgemein definiert, also nicht unmittelbar bezogen auf Werkzeuge, Maschinen, Apparate usw., sondern als sog. „knowledge technology“ zur Bearbeitung von Aufgaben, die wiederum als sozial definierte und nicht als quasi objektive Voraussetzungen von technologischen Prozessen verstanden werden“ [10, S. 100]. In diesem Sinne hat Technologie zudem einen strukturbildenden Einfluß.

Für die Organisation der Krankenhäuser zeichnen sich seit einigen Jahren auf jeder dieser Ebenen Veränderungen ab: Das politische System, vertreten durch den Gesetzgeber, verlangt den Krankenhäusern neben der Sicherung der Versorgungsqualität auch eine Sicherung der Wirtschaftlichkeit sowie eine Steigerung der Effektivität und Effizienz durch Mobilisation von Wirtschaftlichkeitsreserven ab [11]. Diese Zielerweiterung äußert sich auf der Ebene der Organisationsstruktur seit einigen Jahren verstärkt in einer Änderung der Rechtsform von Krankenhäusern weg vom traditionellen Regie- zum Eigenbetrieb oder zur GmbH. Außerdem führt die Entwicklung von technologischem Wissen zu einer weiteren Verbreitung elektronischer Datenverarbeitung, die ihrerseits wiederum als eine Voraussetzung wirtschaftlichen Handelns in Krankenhäusern angesehen wird und die möglicherweise ebenfalls Veränderungen in den Organisationsstrukturen hervorruft.

Vor dem Hintergrund, daß geforderte Wirtschaftlichkeit zukünftig in noch verstärktem Maße Veränderungen im Technologieeinsatz verlangt, soll hier dem wichtigen Zusammenhang von Organisationsstruktur und Technologieeinsatz nachgegangen werden.

2. Konzeptuelle Vorüberlegungen

Die bisherige Entwicklung hat gezeigt, daß es sich bei KIS nicht um homogene, geschlossene Systeme handelt, sondern um eine Struktur verschiedenartiger Systeme, die häufig zu unterschiedlichen Zeitpunkten eingeführt werden (heterogene KIS) [12] und die erst in ihrer Integration eine Technologie darstellen, deren Aufgabe die Kommunikation zwischen den verschiedenen Bereichen des Krankenhauses ist [3, 13–14]. Da es bisher keine allgemein akzeptierte Definition von KIS gibt, wird im folgenden unter KIS das Teilsystem eines Krankenhauses verstanden, das computergestützt die Informationsverarbeitung und -speicherung im Krankenhaus abwickelt. Konkrete Aufgaben eines derartigen Systems sind das zur Verfügung stellen von Patienteninformatoren, Informationen über Krankheiten, medikamentöse Nebenwirkungen, etc. für Forschungszwecke, Informationen über die Qualität der Behandlung sowie Situation und Kosten der verschiedenen verfügbaren Leistungen des Krankenhauses [12].

Der Aufbau eines KIS, das diesen Anforderungen gerecht werden soll, wird in der Literatur ebenso uneinheitlich dargestellt wie die Frage der Definition. Allgemein läßt sich feststellen, daß ein effektiv arbeitendes KIS den ärztlich-pflegerischen Bereich, den administrativen Bereich, den Bereich der allgemeinen Versorgung (Medikamente, Verpflegung) und den Bereich der Technik (Wartung, Reparaturen, Neuanschaffungen) umfaßt [6]. Im folgenden wird die konzeptuelle Einteilung dieser Bereiche in Anlehnung an Hannan [13] dargestellt: Der Aufbau eines KIS enthält drei verschiedene Komponenten, die erst im Zusammenhang ein wirksames und effizientes KIS ausmachen (vgl. Abbildung 1). Diese Komponenten sind das *Krankenhaus-Management-System*, dem die Unterstützung der administrativen Tätigkeiten im Krankenhaus zukommt und das auch die Bereiche der nicht-medizinischen Versorgung und Technik einschließt, das *Klinische Informationssystem*, das alle ärztlichen und pflegerischen Handlungen unterstützt sowie Aspekte der medizinischen Versorgung enthält, und die *Elektronische Krankenakte*, die

das Herzstück des Klinischen Informationssystems darstellt und in der alle relevanten Patientendaten in einer im Idealfall relationalen Datenbank gespeichert werden [15–16]. Eine etwas feinkörnigere Topologie findet sich bei Haas und Pietrzyk [17], die zwischen einem medizinischen Informationssystem mit Fachabteilungsanwendungen, Pflegeplanung und -dokumentation und Leistungsstellenanwendungen, einem Patientendatenverwaltungssystem, einem administrativen Informationssystem, einem Kommunikationssystem und einer Zentraldatenbank als Bestandteile eines KIS unterscheiden. Das medizinische Informationssystem entspricht hierbei dem Klinischen Informationssystem, Patientendatenverwaltungssystem und Administratives Informationssystem entsprechen dem Krankenhaus-Management-System, die elektronische Krankenakte ist wesentliches Teilstück der Zentraldatenbank und das Kommunikationssystem entspricht der Verbindung dieser Systeme miteinander. Erst wenn die Schnittstellen zwischen diesen Systemen funktionsfähig sind, kann die Kommunikation zwischen den Bereichen effektiv und effizient gestaltet sowie den Anforderungen an KIS gerecht werden. Wesentlich für die Effektivität der Kommunikation ist zudem eine standardisierte Erfassung aller Daten in der Datenbank [18], wobei hier auf diesen wichtigen Bereich nicht weiter eingegangen werden kann.

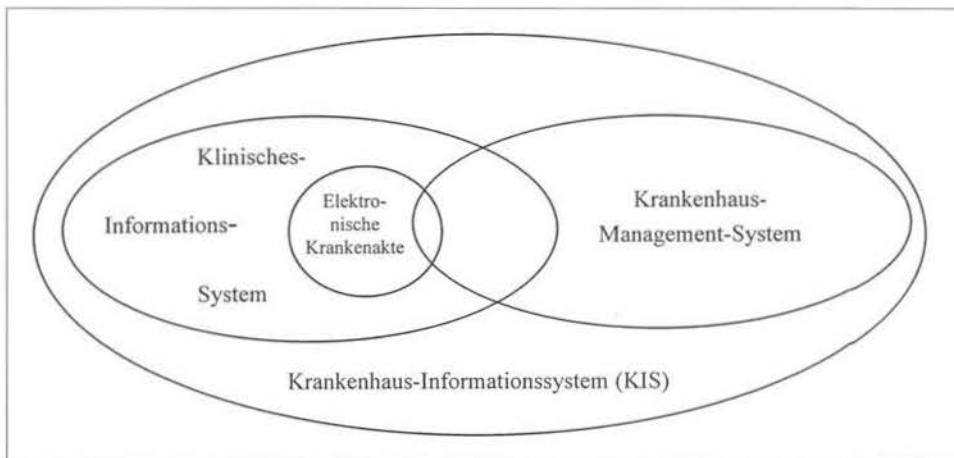


Abbildung 1: Aufbau eines Krankenhaus-Informationssystems (in Anlehnung an Hannan [13])

Dem aus den genannten drei Komponenten bestehenden System lassen sich nun die vier Bereiche (vgl. Tabelle 1) der in diesem Artikel dargestellten Untersuchung zuordnen: Der Verwaltungsbereich, für den das Krankenhaus-Management-System relevant ist, der medizinische und der pflegerische Bereich, die die Subsysteme des Klinischen Informationssystems darstellen, und der Bereich der Kommunikation, der diese Systeme untereinander verbindet und einen effizienten Datenaustausch ermöglicht. Die elektronische Krankenakte ist dabei eine wichtige Schnittstelle in der Kommunikation, da die verschiedenen Bereiche beim Informationsaustausch immer auf diese gemeinsame Basis zurückgreifen können.

Auf der Grundlage dieser Überlegungen zu den verschiedenen KIS-Komponenten und der Ebenen, die Einfluß auf die Organisation Krankenhaus haben, läßt sich die Entwicklung von IuK-Technologien im Krankenhaus in Deutschland folgendermaßen skizzieren: Zu der Zeit, als die Gesundheitspolitik den Krankenhäusern als bestimmendes Ziel die Sicherung der medizinischen Versorgung der Bevölkerung setzte und die technologische Entwicklung vor allem aus der Wirtschaft stammende Softwarelösungen für administrative Aufgaben anbot, implementierten viele Krankenhäuser elektronische Datenverarbei-

tung im Bereich der Verwaltung. Diese Einführung führte zwar zu Veränderungen in der Organisationsstruktur des Verwaltungsbereichs, hatte aber auf die patientennahen Bereiche der Krankenhäuser wenig oder keinen Einfluß.

Mit der allseits erhobenen Forderung nach mehr Wirtschaftlichkeit und nach einer besseren sowie kostengünstigeren Verfügbarkeit von Technologien für den klinischen Bereich begannen die Krankenhäuser in den zurückliegenden Jahren, zunehmend in patientennahen Bereichen EDV einzusetzen. Hier knüpft nun die erste Fragestellung an. Sie geht davon aus, daß sich für alte Anwender, d. h. für Krankenhäuser, die schon längere Zeit in der Verwaltung EDV einsetzen, eine zweite Implementationsphase im Bereich von Pflege, Medizin und Kommunikation feststellen läßt; während neue Anwender – bedingt durch die veränderten gesundheitspolitischen und wirtschaftlichen Voraussetzungen – keine oder nur noch eingeschränkt eine getrennte Phase der Implementation in der Verwaltung durchlaufen, sondern EDV direkt in allen Bereichen, also als KIS oder KIS ähnliche Lösung einführen. Die *erste Fragestellung* lautet demnach:

1. Kann man einen bestimmten Verlauf in zeitlichen Phasen bei der Implementation von neuen IuK-Systemen im Krankenhaus erkennen? Das heißt, läßt sich eine zeitliche Abfolge bei der Einführung neuer IuK-Technologien in Krankenhäusern empirisch bestätigen, und läßt sich ein Unterschied in der zeitlichen Abfolge zwischen jüngeren und älteren EDV-Anwendern feststellen.

In einem zweiten Teil dieser Arbeit wollen wir dem Zusammenhang zwischen der Ausstattung mit neuen IuK-Systemen und Merkmalen der Organisationsstruktur von Krankenhäusern nachgehen. Dazu werden auf der Ebene der Organisationsstruktur die Merkmale der Rechtsform und Versorgungsstufe betrachtet und im folgenden zwei weitere Fragestellungen begründet.

Zunächst einige Überlegungen zur Rechtsform von Krankenhäusern. In der Bundesrepublik Deutschland können Krankenhäuser sowohl in einer öffentlichen als auch in einer privaten Rechtsform geführt werden. Zu den möglichen öffentlichen Rechtsformen zählen der Regiebetrieb und der Eigenbetrieb, die sich vor allem hinsichtlich ihres Autonomiegrades unterscheiden. Bei den Regie- und Eigenbetrieben handelt es sich um öffentliche Rechtsformen ohne eigene Rechtsfähigkeit. Der *Regiebetrieb* besitzt die geringste organisatorische Eigenständigkeit, er wird lediglich als eine besondere Abteilung eines Trägers der öffentlichen Verwaltung angesehen. Das Kapital des Betriebes geht vollständig im Haushaltsplan des Trägers auf und wird nicht als eigenes Vermögen verwaltet. Ein selbständiges Leitungsorgan fehlt und es können bis zu vier verschiedene Ausschüsse des Trägers für die Führung des Krankenhauses verantwortlich sein. Häufig sorgen in dieser Rechtsform interne Regelungen dafür, daß aus einem Regiebetrieb fast ein Eigenbetrieb wird.

Der *Eigenbetrieb* ist wirtschaftlich und organisatorisch eigenständiger gegenüber seinem Träger als der Regiebetrieb. Auch er besitzt keine eigene Rechtspersönlichkeit, ist aber als Sondervermögen aus dem Trägerhaushalt ausgegliedert und damit nicht Bestandteil des Haushaltsplans sondern separate Anlage. Zwingend erforderlich sind eigene Betriebsführungsorgane und der Erlaß einer Betriebssatzung. Die Vertretung nach außen und die Führung der laufenden Geschäfte erfolgt durch die Krankenhausleitung. Für die Gestaltung von Befugnissen der Krankenhausleitung im Eigenbetrieb besteht im Vergleich zum Regiebetrieb ein relativ großer Spielraum.

Seit einigen Jahren können Krankenhäuser auch die private Rechtsform einer GmbH annehmen, wobei jedoch bedingt durch die kommunalrechtlichen Vorgaben einzelner Bundesländer teilweise starke Einschränkungen bestehen. Generell gilt aber, daß eine GmbH von einer oder mehreren Personen zu jedem gesetzlich zulässigen Zweck eingerichtet werden kann. Basis dafür ist ein Gesellschaftsvertrag, in dem die Abgrenzung der Zuständigkeiten zwischen Gesellschafterversammlung und Geschäftsführer festgeschrieben wird. Bei einer Krankenhaus-Eigengesellschaft ist in der Regel der kommu-

nale Träger der Alleingesellschafter. Eine Gesellschaft mit beschränkter Haftung besitzt selbst Rechtsfähigkeit und kann über ihre Organe – Geschäftsführer und Gesellschafterversammlung – am Rechtsverkehr teilnehmen. Im allgemeinen werden für ein Krankenhaus in dieser Rechtsform die folgenden Vorteile gesehen [19]: Die Bindung an die Verdingungsordnungen für Bauleistungen und andere Leistungen entfallen, so daß ein schnelleres und effizienteres Wahrnehmen wirtschaftlicher Angebote möglich wird; Vergabeentscheidungen werden entpolitisiert und das Personal einer GmbH ist nicht Arbeitnehmer der Kommune, so daß eine leistungsabhängige Bezahlung in Abweichung von BAT/BMT-G möglich wird.

Durch den medizinischen Fortschritt, die Intensivierung von Behandlung und Pflege, die Technisierung und steigende Differenzierung des Leistungsangebots hat sich das Krankenhaus zu einem hoch spezialisierten und überaus komplexen Betrieb entwickelt, der als modernes Dienstleistungsunternehmen betriebswirtschaftliches Denken erfordert. Zu den neuen Anforderungen an die Krankenhäuser gehört auch, daß die notwendige Handlungsverantwortung auf der Ebene der Betriebsleitung liegen sollte. Bei der Wahl der Rechtsform stehen die Krankenhäuser also vor dem Problem, wie in überwiegend bedarfswirtschaftlich orientierten Betrieben einerseits Wirtschaftlichkeit und Leistungsfähigkeit erzielt werden können, ohne andererseits weder die Qualität der Versorgung noch die prinzipiellen Versorgungsfunktionen des Krankenhauses als Bestandteil des Gesundheitswesens zu gefährden.

Bei der Betrachtung von Zusammenhängen zwischen der Rechtsform und der EDV-Ausstattung eines Krankenhauses sind verschiedene Perspektiven denkbar: Zum einen läßt sich die Frage nach dem Ziel stellen, mit dem eine bestimmte Rechtsform bzw. die elektronische Datenverarbeitung eingeführt werden. Für die Rechtsform der GmbH ist, wie aus dem oben Dargestellten hervorgeht, Wirtschaftlichkeit und Effizienz dabei von entscheidender Bedeutung. Auch für die Einführung neuer IuK-Systeme im Krankenhaus werden diese beiden Faktoren immer wieder als wesentlicher Grund genannt [20]. Aus dieser Parallelität der Zielsetzungen zwischen Organisationsstruktur im Sinne der Rechtsform und der EDV-Technologie lassen sich aber keine direkten Wirkungsbezüge ableiten. Wichtiger ist hier der Bereich der Mittel und Wege, mit dem das Ziel der „Wirtschaftlichkeit“ erreicht werden soll. Für Krankenhäuser in den Rechtsformen Regie- und Eigenbetrieb erschwert die Abhängigkeit von einem Träger und das Fehlen eines eigenen Haushaltes ein schnelles und flexibles Reagieren auf Marktanforderungen und Marktangebote. Die Krankenhaus GmbH hingegen ist dazu durchaus in der Lage, und die einfachere Verfügbarkeit von Geldern könnte unter dem Ziel der Wirtschaftlichkeit und Wettbewerbsfähigkeit eine – im Unterschied zu Krankenhäusern in anderen Rechtsformen – beschleunigte Einführung neuer IuK-Technologien zur Folge haben. Daher wird im Sinne einer *Arbeitshypothese* angenommen, daß Krankenhäuser in der Rechtsform der GmbH aufgrund der besseren wirtschaftlichen Handlungsmöglichkeiten eine höhere EDV-Ausstattung aufweisen als Krankenhäuser in den Rechtsformen des Regie- oder Eigenbetriebs.

Im weiteren einige Überlegungen zu dem zweiten hier untersuchten Aspekt der Organisationsstruktur, nämlich der Versorgungsstufe von Krankenhäusern. Diese wird üblicherweise in Grund-, Regel-, Schwerpunkt- und Maximalversorgung gegliedert. Mit der Versorgungsstufe sind auch die Größe eines Krankenhauses und sein Angebot an medizinischen Leistungen angesprochen, zwei Merkmale, die in einem Zusammenhang mit der EDV-Ausstattung stehen können [5]. Bei der Grund- und Regelversorgung handelt es sich um Versorgungsstufen von örtlich tätigen Krankenhäusern, deren Bettenzahl bei 200 bis 300 liegt. Sie sichern eine allgemeine und spezielle Versorgung in den Disziplinen Chirurgie, Innere Medizin, Gynäkologie/Geburtshilfe und Pädiatrie sowie eine allgemeine Versorgung in der ein oder anderen Spezialdisziplin. Bei der Schwerpunkt- und Maximalversorgung handelt es sich um überörtliche Versorgungsstufen. Kranken-

häuser dieser Versorgungsstufen sind wesentlich größer und stellen erweiterte funktionale Angebote bereit. Im Bereich der Maximalversorgung wird zudem meist medizinische Aus- und Fortbildung sowie Forschung betrieben [21].

Die mit der Versorgungsstufe per definitionem eng verbundenen beiden Merkmale Krankenhausgröße und medizinisches Angebot können Auswirkungen auf die EDV-Ausstattung haben. Denn die Krankenhausgröße bestimmt wesentlich den Anfall von zu verarbeitenden Informationen und damit die Notwendigkeit EDV-gestützter Information und Kommunikation, während spezielle medizinische Funktionen etwa durch die Entwicklung computergestützter Verfahren eine erhöhte EDV-Ausstattung im medizinischen Bereich von Krankenhäusern nahelegt. Im Sinne einer *Arbeitshypothese* wird hier also angenommen, daß Krankenhäuser der Schwerpunkt- und Maximalversorgung insgesamt einen höheren EDV-Ausstattungsgrad aufweisen, und daß dieser insbesondere für den Bereich der Medizin festzustellen ist.

Zusammenfassend läßt sich mit diesen beiden Arbeitshypothesen eine weitere, *zweite Fragestellung* bestimmen:

2. Besteht ein Zusammenhang zwischen dem Grad der Ausstattung mit IuK-Systemen und den beiden organisationsstrukturellen Merkmalen der Rechtsform und Versorgungsstufe von Krankenhäusern?

3. Untersuchung

Der vorliegende Artikel beruht auf einer Studie von Büssing, Lässig und Glaser [22]. Die Studie schloß sich an verschiedene Untersuchungen anderer Autoren in früheren Jahren an, in denen die EDV-Ausstattung bundesdeutscher Krankenhäuser untersucht wurde [3, 23]. Das Ziel der Untersuchung war, einen Überblick über den derzeitigen und den geplanten Einsatz von EDV in Krankenhäusern zu erhalten. Dabei wurden neben Aspekten der Hard- und Softwareausstattung sowie der EDV-Organisation Daten zum Einführungsprozeß neuer EDV-Technologien und zur Organisationsstruktur der Krankenhäuser erhoben. Die Datenerhebung erfolgte mittels eines Fragebogens, der an Krankenhäuser des Regierungsbezirkes Oberbayern versandt wurde; die Untersuchung trägt somit den Charakter einer „Fallstudie“, denn die in Frage stehenden Aspekte bei der Einführung und dem Einsatz von EDV im Krankenhaus werden am Beispiel des Regierungsbezirkes Oberbayern untersucht.

3.1 Erhebungsinstrument

Für die Untersuchung wurde ein Fragebogen entwickelt, der sich aus zwei Teilen zusammensetzt. Im ersten Abschnitt wurden allgemeine Daten zum Krankenhaus und zur Organisationsstruktur abgefragt. Dazu zählen z. B. die Art, Trägerschaft, Rechtsform und Versorgungsstufe des Krankenhauses, sowie die vorhandenen Fachabteilungen, die Mitarbeiterzahl und die jeweilige Anzahl an Pflegetagen. Der zweite Teil des Fragebogens enthielt spezifische Fragen zu den Anwendungsbereichen und Funktionen der EDV im Krankenhaus sowie Fragen zum Einführungsprozeß und zu begleitenden Qualifizierungsmaßnahmen für jede Anwendergruppe. In Anlehnung an Boese und Karasch [3] wurde zwischen den Anwendungsbereichen Verwaltung, Medizin, Pflege und Kommunikation unterschieden, wobei im Verwaltungsbereich siebzehn, im medizinischen Bereich elf, im Pflegebereich vier und im Bereich der Kommunikation drei Funktionen explizit untersucht wurden (vgl. Tabelle 1).

In dieser Arbeit werden insbesondere folgende Variablen betrachtet: Ausstattungsgrad, Zuwachsrate und Verbesserungsrate.

Tabelle 1: Anwendungsbereiche und Funktionen von EDV im Krankenhausbereich [3, 22]

Verwaltung	Medizin	Pflege	Kommunikation
<ul style="list-style-type: none"> • Patientenverwaltung, stationär • Patientenverwaltung, ambulant • Finanzbuchhaltung • Kreditorenbuchhaltung • Debitorenbuchhaltung • Materialwirtschaft • Anlagenbuchhaltung • Auftragsabwicklung/ Order-Entry • Kosten- und Leistungsabrechnung • Controlling • Budgetierung • Leistungsstatistik • Medizinische Geräteverordnung • Instandhaltung/ Gerätemanagement • Personalbuchhaltung • Personaldisposition • Küche 	<ul style="list-style-type: none"> • Labor • Radiologie • Therapieplanung • OP-Planung • OP-Dokumentation • Anästhesie-Planung • Anästhesie-Dokumentation • Befundung • Diagnoseverwaltung • Bildverarbeitung • Integrierte Textverarbeitung 	<ul style="list-style-type: none"> • Dienstplangestaltung • Patientenklassifikation • Pflegeplanung • Pflegedokumentation 	<ul style="list-style-type: none"> • Krankenhauskommunikation • Bürokommunikation (Verwaltung) • Kommunikation mit Bilddaten

EDV-Ausstattungsgrad (AG). Um einen unverzerrten Vergleich zwischen den Bereichen Verwaltung, Medizin, Pflege und Kommunikation durchführen zu können, wurde mit dem EDV-Ausstattungsgrad (AG) ein normierter Wert bestimmt. So entspricht z. B. bei 17 im Fragebogen vorgegebenen Funktionen im Bereich der Verwaltung und 44 befragten Krankenhäusern die Anzahl von 748 Nennungen einer 100%igen Ausstattungsquote mit EDV; bei Division der tatsächlich ermittelten Anzahl von Funktionen von 342 durch diese maximal mögliche Anzahl von 748 wird ein normierter Wert erzielt, der in Prozenten ausgedrückt – hier 45,7% – als *EDV-Ausstattungsgrad (AG)* bezeichnet wird (vgl. Tabelle 3).

Zuwachsrate im EDV-Ausstattungsgrad (ZAG). Im Fall der Planungsaktivitäten ist zu unterscheiden zwischen einem geplanten Zuwachs (falls die entsprechende Funktion bislang nicht EDV-gestützt abgewickelt wurde) und einer geplanten Verbesserung (falls ein Produkt durch ein anderes ersetzt werden soll). Im Hinblick auf einen geplanten Zuwachs werden die tatsächlichen Nennungen (im Beispiel 54) wiederum in Beziehung zu dem maximal möglichen Wert von 748 gesetzt. Der resultierende Prozentsatz – also 7,2% im Verwaltungsbereich – wird als *Zuwachsrate im EDV-Ausstattungsgrad (ZAG)* bezeichnet (vgl. Tabelle 3).

Verbesserungsrate der derzeitigen Ausstattung (VA). Durch eine Addition des aktuellen EDV-Ausstattungsgrads (AG) und der Zuwachsrate im EDV-Ausstattungsgrad (ZAG) erhält man eine Prognose für den zukünftigen Ausstattungsgrad. Über den Ausstattungsgrad und dessen Zuwachsrate hinaus wird auch eine sogenannte *Verbesserungsrate* schon vorhandener EDV-gestützter Funktionen bestimmt, d. h. hier wird die Anzahl geplanter Verbesserungen (im Beispiel 78), also der Ersatz vorhandener durch andere Softwareprodukte, zu der Anzahl der bereits EDV-gestützten Funktionen (im Beispiel 342) und nicht zu dem maximal möglichen Wert von 748 im Beispiel in Beziehung gesetzt. Der resultierende Prozentsatz (im Beispiel 22,8%) wird als *Verbesserungsrate der derzeitigen Ausstattung (VA)* bezeichnet.

Bei der Analyse der geplanten Aktivitäten ist also zu unterscheiden zwischen Funktionen, die bereits EDV-gestützt abgewickelt werden, bei denen jedoch ein neues Produkt eingeführt werden soll (Ersatzbeschaffung) und denjenigen Funktionen, die bislang keine EDV-Unterstützung hatten (Ergänzungsbeschaffung). Während die Ergänzungsbeschaffung einer Erstausrüstung in den jeweiligen Funktionen bzw. einem Zuwachs im Ausstattungsgrad gleichkommt, handelt es sich im Falle der Ersatzbeschaffung bereits um eine zweite Phase der Implementierung von IuK-Technologien, nämlich um eine Optimierung bzw. Verbesserung der eingesetzten Produkte.

3.2 Stichprobe

Die Auswahl der Krankenhäuser erfolgte nach dem Krankenhausplan des Freistaates Bayern, in dem nur solche Krankenhäuser enthalten sind, die nach dem Bayerischen Krankenhausgesetz gefördert werden. Ausgeschlossen wurden Sonder- bzw. Spezialkliniken sowie Universitätskliniken, so daß die Grundgesamtheit der Untersuchung aus 124 Allgemein- und Fachkrankenhäusern des Regierungsbezirks Oberbayern bestand, einschließlich psychiatrischer Fachkrankenhäuser (auch reine Tages- und Nachtkliniken). Die Rücklaufquote erreichte 35,5%, d. h. 44 Krankenhäuser; diese Quote ist vergleichbar zu anderen Untersuchungen in diesem Bereich [z. B. 23–25]. Die Repräsentativität der

Tabelle 2: Stichproben-Kenndaten ($n = 44$)

	<i>n</i>	%
<i>Art des Krankenhauses</i>		
Allgemeine Krankenhäuser	4	54,5
Fachkrankenhäuser	13	29,6
Psychiatrische Einrichtungen	7	15,9
<i>Trägerschaft</i>		
öffentlich-rechtlich	31	70,4
freigemeinnützig	5	11,4
privat	8	18,2
<i>Rechtsform</i>		
Regiebetrieb	19	43,2
Eigenbetrieb	19	43,2
GmbH	6	13,6
<i>Versorgungsstufe</i>		
Grundversorgung	17	38,6
Regelversorgung	13	29,6
Schwerpunktversorgung	4	9,1
Maximalversorgung	3	6,8
sonstiges (Fachkrankenhaus)	7	15,9

Stichprobe in Bezug auf die Grundgesamtheit wurde statistisch überprüft und ist in allen Kenndaten bis auf die Trägerschaft gegeben [22]. Hinsichtlich der Trägerschaft fällt eine deutlich geringere Teilnahmebereitschaft privater Krankenhäuser im Vergleich zu den öffentlich-rechtlichen Krankenhäusern auf, ein Sachverhalt, der sich schon in der Erhebung von Lordieck und Reichertz [23] gezeigt hatte. In Tabelle 2 werden die Kenndaten „Art des Krankenhauses“, „Trägerschaft“, „Rechtsform“ und „Versorgungsstufe“ dargestellt. Weitere Einzelheiten finden sich bei Büssing et al. [22].

3.3 Fragestellungen und Hypothesen

Im weiteren sollen die zuvor genannten zwei Fragestellungen in Hypothesenform spezifiziert werden.

1. Phasen der Implementation eines Krankenhaus-Informationssystems

- Je älter der Einsatz von EDV in einem Krankenhaus ist, desto höher ist die EDV-Ausstattungsrate in allen Bereichen. Gleichzeitig sinkt die Zuwachsrate im EDV-Ausstattungsgrad.¹⁾
- Zu Beginn des EDV-Einsatzes in einem Krankenhaus werden vor allem die administrativen Tätigkeiten unterstützt, während es nach längerem Einsatz von EDV im administrativen Bereich zu einer zweiten Implementationsphase in den Bereichen der Medizin, der Pflege und der Kommunikation kommt.
- Der zeitliche Abstand zwischen erster und zweiter Implementationsphase wird von Krankenhäusern verkürzt, die EDV in allen Bereichen neu einführen. Das heißt, diese Krankenhäuser versuchen EDV gleichzeitig in allen Bereichen einzuführen, also direkt ein integriertes Krankenhaus-Informationssystem zu implementieren.

2. Zusammenhang zwischen Organisationsstruktur und Krankenhaus-Informationssystem

- Krankenhäuser in der Rechtsform der GmbH weisen in allen Bereichen einen höheren EDV-Ausstattungsgrad, eine höhere Zuwachsrate im EDV-Ausstattungsgrad sowie eine höhere Verbesserungsrate der derzeitigen Ausstattung auf als Krankenhäuser in einer öffentlichen Rechtsform.
Dieses Verhältnis gilt auch für Krankenhäuser in der Rechtsform des Eigenbetriebs im Vergleich zu Krankenhäusern in der Rechtsform des Regiebetriebs.
- Krankenhäuser in den Versorgungsstufen der Schwerpunkt- und Maximalversorgung weisen aufgrund ihrer Größe einen höheren EDV-Ausstattungsgrad in allen Bereichen auf als Krankenhäuser der Grund- und Regelversorgung.
Gleichzeitig ist in der Schwerpunkt- und Maximalversorgung durch ein größeres medizinisches Angebot die EDV-Ausstattung im medizinischen Bereich besonders hoch.

Für die Analyse dieser Hypothesen sind zwei Einschränkungen zu machen. Erstens, unter Berücksichtigung der teilweise moderaten Fallzahlen sind die Analysen explorativ zu verstehen. Zweitens, da in der Untersuchung von Büssing et al. [22] Universitätskliniken ausgeschlossen wurden, ist die Anzahl der Krankenhäuser in der Maximalversorgungsstufe nicht nur sehr gering ($n = 3$), sondern mit den Universitätskliniken, die einen Schwerpunkt auf dem Bereich der Forschung haben, fehlen auch Daten zur Untermauerung der Hypothese, daß in dieser Versorgungsstufe eine größere EDV-Ausstattung im Bereich der Medizin vorliegt.

¹⁾ Zur Definition der Begriffe vgl. Abschnitt 3.1 Erhebungsinstrument

4. Ergebnisse

4.1 Phasen der Implementation eines Krankenhaus-Informationssystems

Erste Ergebnisse zum EDV-Ausstattungsgrad in den einzelnen Bereichen und damit zu den zeitlichen Phasen der Implementation liefern die Ergebnisse von Büssing et al. [22]. In Tabelle 3 werden die EDV-Ausstattungsgrade, Zuwachsraten und Verbesserungsrate für die einzelnen Bereiche Verwaltung, Medizin, Pflege und Kommunikation dargestellt. Diese Daten weisen deutlich darauf hin, daß wie allgemein bekannt ein großer Anteil der EDV zur Unterstützung administrativer Aufgaben eingesetzt wird (45,7%), während die Ausstattung in Medizin (10,5%), Pflege (11,4%) und Kommunikation (6,8%) deutlich geringer ist. Neben der auffällig hohen Ausstattung im Verwaltungsbereich im Vergleich zu Pflege und Medizin, fällt die sehr geringe Ausstattungsrate im Bereich der Kommunikation auf. Da eine notwendige Voraussetzung für EDV-gestützte Kommunikation jedoch ein zentrales, alle Bereiche des Krankenhauses umfassendes Netzwerk ist, das die unterschiedlichen Nutzer miteinander verbindet, kann dieses Ergebnis auf die noch fehlenden hardwaretechnischen Voraussetzungen zurückgeführt werden. So ergab die Studie von Büssing et al. [22], daß nur in 37,2% aller untersuchten Krankenhäuser ein zentrales Netzwerk im gesamten Haus vorhanden war, während eine Großrechnerlösung bei 20,9%, ein System kommunizierender Computer mit einem Hostcomputer mittlerer Größe bei 39,5%, ein oder mehrere, nicht miteinander verknüpfte lokale Netze bei 11,6% und eine oder mehrere Inselösungen bei 44,2% zu finden waren.²⁾

Tabelle 3: EDV-Ausstattung, geplanter Zuwachs und geplante Verbesserung in den vier Krankenhausbereichen [22]

Funktionen in:	EDV-gestützte Funktionen		Geplanter Zuwachs		Geplante Verbesserung	
	n	AG	n	ZAG	n	VA
Verwaltung (17)	342	45,7	54	7,2	78	22,8
Medizin (11)	51	10,5	64	13,2	1	2,0
Pflege (4)	20	11,4	24	13,6	2	10,0
Kommunikation (3)	9	6,8	19	14,4	1	11,1
Gesamt (35)	422	27,4	161	10,5	82	19,4

Anmerkungen zu Tabelle 3: n: Anzahl der Nennungen von 44 Krankenhäusern
 AG: EDV-Ausstattungsgrad in %
 ZAG: Zuwachsrate im EDV-Ausstattungsgrad in %
 VA: Verbesserungsrate der derzeitigen Ausstattung in %

Auch in der Planung für die Ergänzungs- und Ersatzbeschaffung unterscheiden sich die vier Anwendungsgebiete von EDV im Krankenhaus deutlich voneinander. Bei einem derzeitigen Ausstattungsgrad in den administrativen Aufgabenfeldern von 45,7% sollen bereits 22,8% der vorhandenen Softwaremodule ausgetauscht werden, während demgegenüber die Zuwachsrate im Verwaltungsbereich nur 7,2% beträgt. In den Bereichen Medizin, Pflege und Kommunikation hingegen sollen insgesamt nur vier Module ausge-

²⁾ Wegen der häufig sehr heterogenen Lösungen waren in der Untersuchung bezüglich der Systemkonfiguration Mehrfachantworten möglich

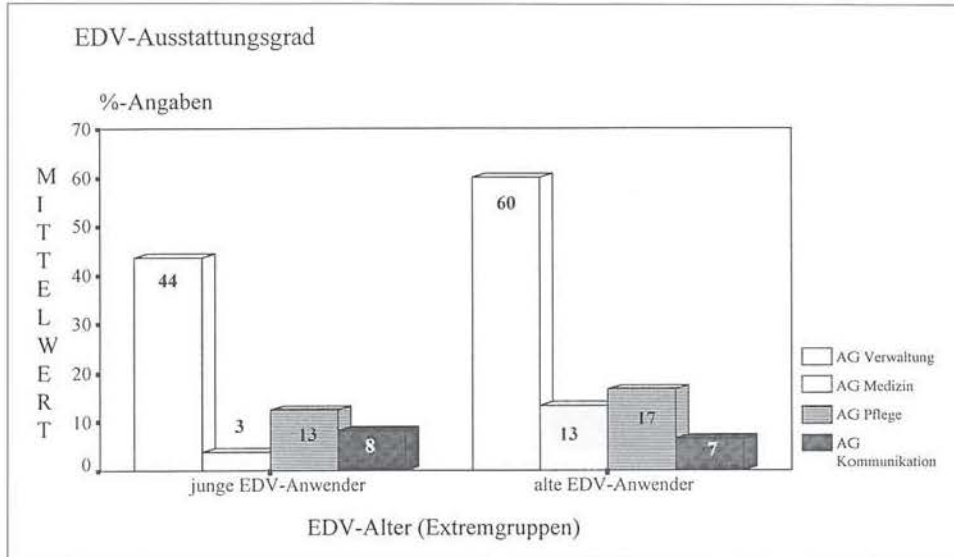


Abbildung 2: EDV-Ausstattungsgrad in den verschiedenen Altersstufen

tauscht werden, die EDV-Zuwachsrates liegt jedoch bei 13,2% bis 14,4% und damit erheblich höher als im Verwaltungsbereich (vgl. Tabelle 3).

Diese Ergebnisse reflektieren einen Trend, nach dem sich in den Krankenhäusern der Verwaltungsbereich bereits in einer Phase der Optimierung vorhandener Softwarelösungen befindet und sich hier der Prozeß der Erstausrüstung mit Software deutlich verlangsamt wird. Demgegenüber befinden sich die Bereiche Medizin, Pflege und Kommunikation noch in der ersten EDV-Implementationsphase, hier ist in den kommenden Jahren eine kontinuierliche Anhebung der EDV-Ausstattungsgrade auf über 20% geplant. Die Ergebnisse zur EDV-gestützten Krankenhauskommunikation, die als Indikatoren für die Entwicklung integrierter IuK-Systeme angesehen werden können, zeigen zudem, daß sich die Verknüpfung verschiedener Funktionsbereiche in den meisten Krankenhäusern noch nicht durchsetzen konnte. Die diesbezüglichen Planungsaktivitäten, die mit 14,4% etwas höher liegen als in den Bereichen Verwaltung, Medizin und Pflege, zeigen allerdings die Tendenz, daß die Bedeutung, die Krankenhaus-Informationssystemen zukommt, von den meisten Krankenhäusern zunehmend wahrgenommen wird.

Zur weiteren Untersuchung des zeitlichen Ablaufs bei der Einführung von IuK-Technologien wurden die Krankenhäuser im Hinblick auf das Alter der EDV-Anwendungen gruppiert. Dazu wurde das Alter der Erstanwendung von EDV an Terzilen gesplittet und es wurden die jungen (1. Terzil, EDV-Alter 0–6 Jahre) den alten EDV-Anwendern (3. Terzil, 11–24 Jahre) gegenübergestellt. Abbildung 2 zeigt diese beiden Extremgruppen und ihren EDV-Ausstattungsgrad in den Bereichen Verwaltung, Medizin, Pflege und Kommunikation.

Ein deutlicher Unterschied zwischen den beiden Extremgruppen läßt sich nur in bezug auf die EDV-Ausstattung in Verwaltung und Medizin feststellen, während im Bereich der Pflege und Kommunikation kaum Unterschiede zu erkennen sind. Dies entspricht der landläufigen Erwartung, daß ältere Anwender eine höhere Ausstattung in der EDV aufweisen als jüngere Anwender. Gleichzeitig bestätigt sich der zeitliche Ablauf, nach dem die erste Implementationsphase der Einführung eines Krankenhaus-Management-Systems gilt. Auffallend ist jedoch, daß Krankenhäuser, die erst in jüngerer Zeit mit der

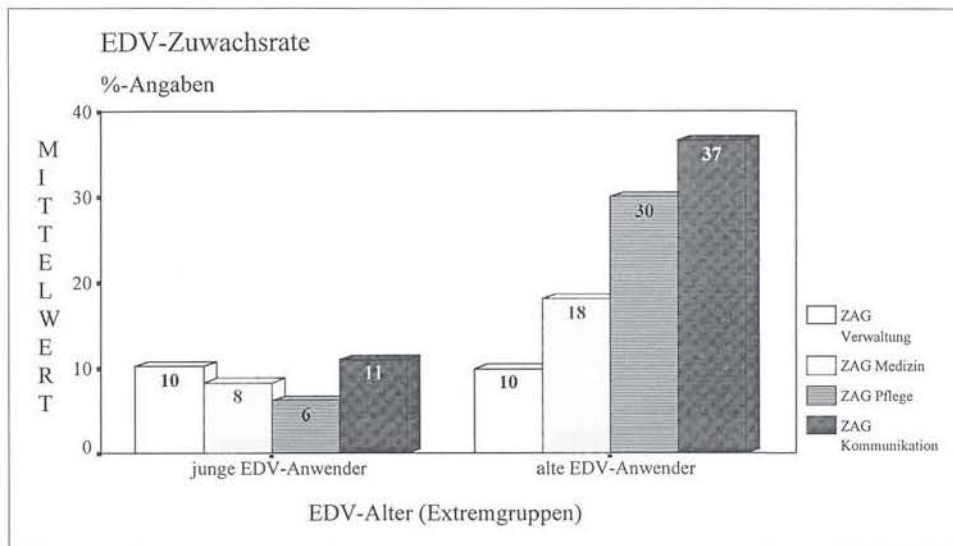


Abbildung 3: Zuwachsrate im EDV-Ausstattungsgrad in den verschiedenen Altersstufen

Einführung von EDV begonnen haben, bereits eine vergleichsweise hohe Ausstattung in diesem Bereich erreicht haben. Der Grund hierfür könnte in einem Beschleunigungseffekt liegen, der vermittelt über verstärkten Druck zur Wirtschaftlichkeit und zu einer erhöhten Verfügbarkeit von entsprechenden Technologien, zu schnelleren Reorganisationsmaßnahmen in den Krankenhäusern geführt hat.

Ob diese beiden Faktoren auch einen Trend zur Einführung integrierter KIS ausgelöst haben, soll anhand der Zuwachsraten im Vergleich der Alt- und Neuanwender abgeschätzt werden (vgl. Abbildung 3).³⁾ In der EDV-Zuwachsrate stellt sich ein deutlicher Unterschied zwischen jungen und alten Anwendern dar. Während junge Anwender in allen Bereichen einen ähnlich hohen Zuwachs an EDV-Einsatz planen, sind die Raten bei den alten Anwendern deutlich verschieden. Vor allem im Bereich der Kommunikation, die sowohl Bindeglied zwischen Klinischem Informationssystem und Krankenhaus-Management-System ist, als auch die klinischen Bereiche Medizin und Pflege miteinander vernetzt, ist bei alten Anwendern ein hoher Zuwachs geplant. Die Ergebnisse sprechen insgesamt dafür, daß sowohl junge wie alte EDV-Anwender auf integrierte Krankenhaus-Informationssysteme hinarbeiten, aber mit unterschiedlicher Strategie: Alte Anwender, indem sie aufbauend auf vorhandener Ausstattung fehlende Bestandteile für ein KIS in der nächsten Zeit implementieren wollen, und junge Anwender, indem sie gleichzeitig in allen Bereichen Grundlagen für ein solches KIS schaffen wollen. Auffällig ist allerdings der relativ große Unterschied im Niveau der geplanten Aktivitäten zwischen den beiden Altersgruppen (vgl. Abbildung 3). Möglicherweise drückt sich hier ein Effekt der Implementationszeit aus, der noch zu diskutieren ist.

Insgesamt scheint eine deskriptive Analyse der Daten die Hypothesen zu den Phasen der Implementation eines KIS zu bestätigen. Krankenhäuser, die schon länger mit EDV arbeiten, weisen gegenüber jüngeren Anwendern ein höheres Ausstattungsniveau auf, wobei vor allem der Bereich der Administration gut ausgestattet ist. In der Zuwachsrate der älteren Anwender spiegelt sich eine zweite Implementationsphase wider, in der das Kli-

³⁾ Auf eine weitere statistische Analyse wurde hier verzichtet, da durch die Extremgruppenbildung hier nur 29 Krankenhäuser einbezogen werden konnten

nische Informationssystem und die Integration von administrativem und klinischem System durch Kommunikationssysteme verstärkt werden. Bei jüngeren Anwendern hingegen liegt das Niveau der EDV-Zuwachsraten in allen Bereichen auf vergleichbarem Niveau. Damit läßt sich auch die Frage bejahen, ob sich die Zeit zwischen den Implementationsphasen in den letzten Jahren verkürzt hat. Obwohl jüngere Anwender ebenso wie ältere Nutzer einen höheren EDV-Ausstattungsgrad in der Verwaltung aufweisen, deuten die gleichmäßigen EDV-Zuwachsraten in Abbildung 3 darauf hin, daß sich jüngere Anwender bemühen, ein KIS in allen Bereichen möglichst zeitnah aufzubauen. Dies deutet möglicherweise einen Trend an; nach dem in den kommenden Jahren neue EDV-Anwender keine unterschiedlichen Implementationsphasen für die vier Anwendungsbereiche in Verwaltung, Medizin, Pflege und Kommunikation mehr durchlaufen, sondern direkt ein integriertes KIS implementieren.

4.2 Zusammenhang zwischen Organisationsstruktur und Krankenhaus-Informationssystem

4.2.1 Die Rechtsform

Der Einsatz von neuen IuK-Technologien wird ebenso wie die geeignete Wahl der Rechtsform (v. a. der GmbH) als ein Mittel zur Steigerung der Wirtschaftlichkeit eines Krankenhauses angesehen. Neben diesem Mittel-Charakter von neuen IuK-Technologien und Rechtsformenwahl kann auch angenommen werden, daß die größere Flexibilität einer Krankenhaus GmbH und ihre Unabhängigkeit von dem Haushalt eines öffentlichen Trägers zu einem verstärkten Einsatz von EDV führen.

Die Ergebnisse dazu werden in Abbildung 4 mit der EDV-Ausstattung der Krankenhäuser differenziert nach ihren Rechtsformen dargestellt. Im EDV-Ausstattungsgrad der Verwaltung unterscheiden sich Krankenhäuser in öffentlicher Rechtsform (Regie- und Eigenbetrieb) nicht von denjenigen in der privaten Rechtsform der GmbH. Auch im Bereich der Kommunikation fallen keine wesentlichen Unterschiede auf. Im Bereich der

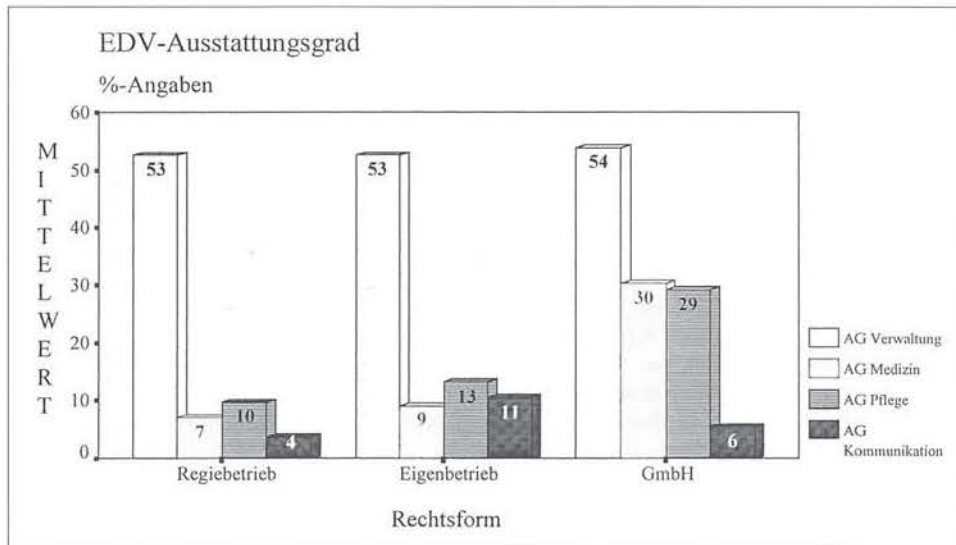


Abbildung 4: EDV-Ausstattungsgrade unterschieden nach Rechtsformen

Tabelle 4: Varianzanalysen des Einflusses der Rechtsform auf die EDV-Ausstattungsgrade (in %) in den Krankenhausbereichen Verwaltung, Medizin, Pflege und Kommunikation

	Rechtsform						F-Wert	p-Wert
	Regiebetrieb		Eigenbetrieb		GmbH			
	M	s	M	s	M	s		
Ausstattungsgrad Verwaltung	52,61	22,42	52,63	18,86	53,92	27,69	0,0093	0,99
Ausstattungsgrad Medizin	7,07	12,30	9,09	10,92	30,30	24,16	6,76	0,0030
Ausstattungsgrad Pflege	9,72	21,25	13,16	21,03	29,17	36,80	1,56	0,23
Ausstattungsgrad Kommunikation	3,70	10,78	10,53	22,37	5,56	13,61	0,75	0,48

Medizin und Pflege hingegen sind die Krankenhäuser mit der Rechtsform der GmbH deutlich besser ausgestattet als die Regie- und Eigenbetriebe. Um diesen Unterschied statistisch abzusichern, wurden Varianzanalysen durchgeführt, deren Ergebnisse in Tabelle 4 dargestellt sind.

Die statistischen Analysen bestätigen den bedeutsam höheren EDV-Ausstattungsgrad der GmbH's im Bereich der Medizin, während die Unterschiede zwischen den Rechtsformen im Bereich der Pflege statistisch unauffällig sind; auch wird der nahezu identische Ausstattungsgrad der drei Rechtsformen im Bereich der Verwaltung statistisch untermauert. Aufgrund des bedeutsamen Unterschiedes im Vergleich der Rechtsformen bei dem EDV-Ausstattungsgrad der Medizin wurden Paarvergleiche durchgeführt. Wie erwartet unterscheidet sich die GmbH sowohl vom Regiebetrieb als auch vom Eigenbetrieb durch einen erheblich höheren EDV-Ausstattung im Bereich der Medizin. Gründe dafür könnten neben dem bereits ausgeführten Aspekt der Wirtschaftlichkeit auch eine stärkere Wettbewerbsorientierung sein. Neue medizinische Methoden, wie z. B. die bildgebenden Verfahren, kommen heute kaum noch ohne Computer-Unterstützung aus. Da jedoch im Wettbewerb um Patienten die medizinische Ausstattung eines Krankenhauses und damit auch die EDV-Ausstattung in diesem Bereich zu einem Kriterium wird, das die Entscheidung für oder gegen ein Krankenhaus beeinflusst, liegt die Ursache für eine höhere EDV-Ausstattung in der Medizin bei Krankenhäusern in der Rechtsform der GmbH möglicherweise in ihrer stärkeren Wettbewerbsorientierung um Patienten.

Neben dem EDV-Ausstattungsgrad gibt auch die Zuwachsrate im EDV-Ausstattungsgrad Hinweise darauf, ob Krankenhäuser in der Rechtsform der GmbH insgesamt einen stärkeren Einsatz neuer IuK-Technologien anstreben als Regie- und Eigenbetriebe. Allerdings fallen die Ergebnisse beim Vergleich der Zuwachsraten im EDV-Ausstattungsgrad nicht so eindeutig aus, wie dies beim Ausstattungsgrad der Fall ist (siehe Abbildung 5).

Wie Abbildung 5 andeutet, ergaben sich bei der varianzanalytischen Überprüfung der Zuwachsraten im EDV-Ausstattungsgrad keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Rechtsformen. Dieses Ergebnis widerspricht somit unserer Hypothese, nach der sowohl für den EDV-Ausstattungsgrad als auch für die Zuwachsrate im EDV-Ausstattungsgrad höhere Werte für die Rechtsform der GmbH behauptet werden.

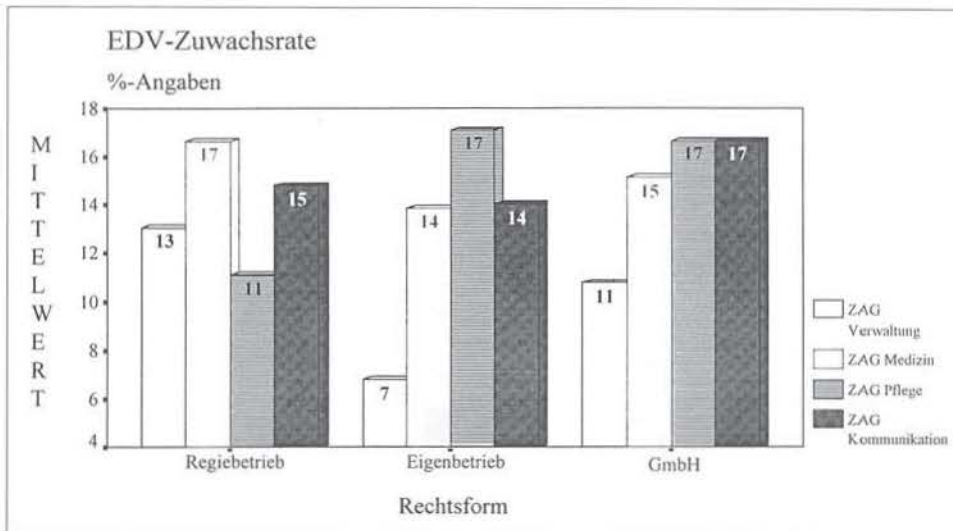


Abbildung 5: Zuwachsrte im EDV-Ausstattungsgrad unterschieden nach Rechtsformen

4.2.2 Die Versorgungsstufe

Es wurde angenommen, daß Krankenhäuser in den Versorgungsstufen der Schwerpunkt- und Maximalversorgung aufgrund ihrer Größe und ihres medizinischen Angebots einen höheren EDV-Ausstattungsgrad aufweisen als die Krankenhäuser der Grund- oder Regelversorgung. In Abbildung 6 werden Grund- und Regelversorgung (1) und Schwerpunkt- und Maximalversorgungsstufe (2) zusammengefaßt und miteinander verglichen. Diese Zusammenfassung ist inhaltlich begründet [21] aber auch wegen der Fallzahlen in der Schwerpunkt- bzw. Maximalversorgungsstufe ($n = 3$ bzw. 4) notwendig. Stufe 0 umfaßt Fachkrankenhäuser, die keiner der Versorgungsstufen angehören.

Die Abbildung 6 zeigt eine nahezu identische Ausstattung der verschiedenen Versorgungsstufen im Bereich der Administration, nur die Fachkrankenhäuser sind hier etwas besser bestückt. Die höchste EDV-Ausstattung in der Medizin findet sich in den Fachkrankenhäusern, gefolgt von den Krankenhäusern der Grund- und Regelversorgung.

Im Bereich der Pflege liegt der höchste Ausstattungsgrad in der Grund- und Regelversorgung vor, während Fachkrankenhäuser und Krankenhäuser der Schwerpunkt- und Maximalversorgung einen ähnlich geringen EDV-Ausstattungsgrad in diesem Bereich vorweisen. EDV im Bereich der Kommunikation ist nur in den Krankenhäusern der Grund- und Regelversorgung vorhanden, weder Fachkrankenhäuser noch Häuser der Schwerpunkt- und Maximalversorgung verfügen über eine nennenswerte EDV-Ausstattung auf diesem Gebiet. Insgesamt weisen Fachkrankenhäuser den höchsten EDV-Ausstattungsgrad auf, gefolgt von den Krankenhäusern der Regelversorgung (Fachkrankenhäuser: 37,6%, Krankenhäuser der Grundversorgung: 27,6%, Krankenhäuser der Regelversorgung: 34,3%, Krankenhäuser der Schwerpunktversorgung: 32,1%, Krankenhäuser der Maximalversorgung: 26,7%). Entgegen den Hypothesen weisen Krankenhäuser der Schwerpunktversorgung eine vergleichsweise geringe Ausstattungsrate auf, die Krankenhäuser der Maximalversorgung haben sogar die eindeutig geringste EDV-Ausstattung, wobei an dieser Stelle noch einmal darauf hingewiesen werden soll, daß in den Versorgungsstufen der Schwerpunkt- und Maximalversorgung insgesamt nur sieben, in der Maximalversorgung in dieser Untersuchung nur drei Krankenhäuser vertreten waren, so

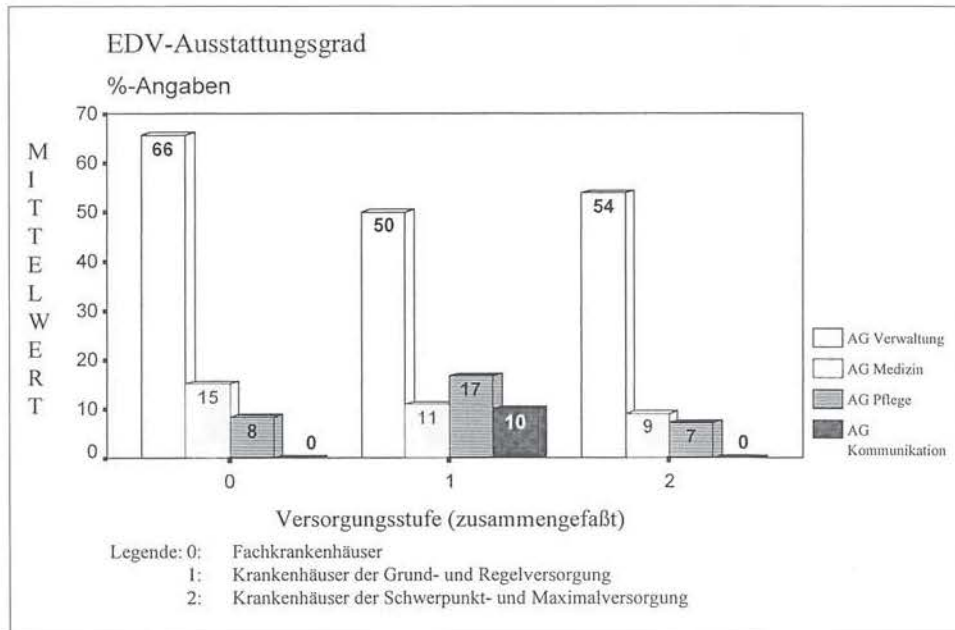


Abbildung 6: EDV-Ausstattungsgrad in den Versorgungsstufen

daß die Ergebnisse zwar interessante Hinweise geben können, aber mit der gebotenen Vorsicht zu interpretieren sind.

Die Ergebnisse widersprechen insgesamt der Hypothese, daß Krankenhäuser in der Schwerpunkt- und Maximalversorgung höhere EDV-Ausstattungsgrade haben als Krankenhäuser der Grund- und Regelversorgung; sie sollen im weiteren diskutiert werden.

5. Diskussion

Lassen sich Entwicklungstrends bei der Einführung von KIS feststellen und spielen bei der EDV-Ausstattung von Krankenhäusern organisationsstrukturelle Merkmale wie die Rechtsform oder die Versorgungsstufe eine Rolle? Diese beiden Fragestellungen lagen hier zugrunde. Nach den Ergebnissen der explorativen Datenanalyse läßt sich die erste Frage recht klar beantworten. Entsprechend der Hypothese weisen ältere EDV-Anwender einen höheren EDV-Ausstattungsgrad auf als jüngere Anwender unter den Krankenhäusern, wobei die vorhandene Software vor allem dem Krankenhaus-Management-System zuzuordnen ist. Die Dominanz der EDV in der Verwaltung läßt sich neben inhaltlichen Gesichtspunkten, z.B. Wirtschaftlichkeit, auch auf technische Voraussetzungen zurückführen, auf die Verfügbarkeit von Software. Nach Boese und Karasch [3] fallen 48 von 195 angebotenen Softwarepaketen für Krankenhäuser in den Bereich der Verwaltung. Ein ähnlich hoher Anteil wird nur noch von der Medizin erreicht. Während mit der Software für Verwaltungsfunktionen in aller Regel sehr homogene Aufgaben (z. B. Finanzbuchhaltung, Patientenverwaltung) unterstützt werden, die in allen Krankenhäusern große Ähnlichkeit aufweisen, führen die Heterogenität und Spezifität der medizinischen Anwendungen dazu, daß verschiedene Krankenhäuser jeweils nur einen Teil dieser Software verwenden können. Mit anderen Worten, es gibt für die Verwaltung einen erheblich höheren Anteil an allseits verfügbarer Software als für den medizinischen Bereich.

Ebenso spiegelt sich bei älteren Anwendern in der Zuwachsrate im EDV-Ausstattungsgrad eine zweite Implementationsphase im klinischen und kommunikativen Subsystem wider. Vor allem die Ergänzungsbeschaffungen im Kommunikations-Bereich deuten auf eine Integration der EDV-Anwendungen in ein KIS hin.

Die EDV-Ausstattungsgrade und Zuwachsraten bei jüngeren Anwendern – Krankenhäuser, die frühestens vor sechs Jahren mit der Einführung von EDV begonnen haben – zeigen zudem, daß wie erwartet in den vergangenen Jahren eine deutliche Beschleunigung der Einführungszeiten stattgefunden hat. Darüber hinaus ist eine Tendenz zur Einführung neuer IuK-Systeme in allen Bereichen bei jüngeren Anwendern zu erkennen, d.h. jüngere Anwender durchlaufen selten eine stufenweise Einführung, bei der zunächst ein Krankenhaus-Management-System und dann in einem zweiten Schritt ein Klinisches Informationssystem implementiert wird. Neben der größeren Verfügbarkeit entsprechender Software [26] dürfte ein weiterer Grund für diese Entwicklung in den gesetzlichen Vorgaben für patientenbezogene und leistungsorientierte Vergütungsformen (Fallpauschalen, Sonderentgelte, abteilungsbezogene Pflegesätze, Basispflegesatz) zu finden sein [27], die mit administrativen Systemen, die die Kosten eines Krankenhauses nicht vollständig patientenbezogen erfassen können, nicht zu erfüllen sind. Erst mit einem Klinischen Informationssystem, das Daten zeitnah, langfristig und umfassend patientenbezogen speichern kann, ist es möglich, den gesetzlichen Erfassungsvorgaben gerecht zu werden.

Die Einführung eines solchen Klinischen Informationssystems und dessen Integration in ein KIS ist immer mit weitreichenden organisationalen Veränderungen und Reorganisationsmaßnahmen verbunden. Diese sind sowohl vom Zeitbedarf als auch von der Größe eines Krankenhauses abhängig. Da Reorganisationsmaßnahmen vor allem in großen Krankenhäusern mit vielen verschiedenen Subsystemen eine relativ lange Zeit in Anspruch nehmen, haben sie naheliegenderweise einen Einfluß auf die Implementationszeit bzw. auf die Zeiten zwischen verschiedenen Implementationsphasen. So ließe sich zum Beispiel erklären, warum jüngere EDV-Anwender eine insgesamt niedrigere Zuwachsrate aufweisen als ältere Anwender. Denn junge Anwender, die in kurzer Zeit einen hohen Ausstattungsgrad in der EDV, vor allem in der Verwaltung erreicht haben, könnten sich noch in einer Umstrukturierungsphase befinden, die dazu führt, weitere Planungen vorsichtig zu gestalten. Ein weiterer Aspekt ist hier die Größe eines Krankenhauses. Entgegen der Annahme, daß Krankenhäuser in der Schwerpunkt- und Maximalversorgung eine höhere EDV-Ausstattung aufweisen, lag der Ausstattungsgrad bei Krankenhäusern der Regelversorgungsstufe höher. Möglicherweise liegt eine Begründung für dieses Ergebnis in der Größe der Krankenhäuser; diese erhöht einerseits die Menge der zu verarbeitenden Informationen, andererseits besteht aber eine inverse Beziehung zu den Schwierigkeiten bei der Umstrukturierung der IuK-Strukturen. Das heißt, der Aufbau einer dem Krankenhaus entsprechenden Systemkonfiguration und die entsprechenden Reorganisationsmaßnahmen sind in einem kleineren Haus schneller, einfacher und kostengünstiger zu realisieren als in größeren Krankenhäusern.

Bei den Analysen zur zweiten Fragestellung nach den Auswirkungen organisationaler Strukturen auf die EDV-Ausstattung ließen sich, entgegen den Erwartungen, keine Unterschiede zwischen den Rechtsformen Regie- und Eigenbetrieb finden, und auch in der Rechtsform der GmbH zeigte sich nur im Bereich der Medizin eine deutlich höhere EDV-Ausstattungsrate. Darüber hinaus kann hier auch die Hypothese, daß Krankenhäuser in der Schwerpunkt- und Maximalversorgung höhere EDV-Ausstattungsgrade aufweisen als Krankenhäuser der Grund- und Regelversorgung, nicht belegt werden.

Die Ergebnisse zur Rechtsform könnten zum einen die Aussage von Büssing und Theis [19, S. 60] bestätigen, nach der „die meisten Regelungen der internen Krankenhausstruktur [. . .], abgesehen von der prinzipiellen Festlegung der zuständigen Leitungsorgane, nicht mehr auf die Rechtsform zurückgeführt werden. Das gleiche gilt für den

Umfang von Entscheidungsspielräumen der Krankenhausleitung, diese sind ebenfalls nicht zurückführbar auf eine besondere Rechtsform.“ Zum anderen könnte als Alternativklärung eine kompensatorische Wirkung angenommen werden. Danach versuchen Krankenhäuser in öffentlichen Rechtsformen, den steigenden Druck zum wirtschaftlichen Handeln, das ihre Rechtsform erschwert, auch durch verstärkten Einsatz von EDV zu kompensieren und ihre Handlungsfähigkeit durch vermehrte Anstrengungen zur internen Rationalisierung ihrer IuK-Strukturen zu sichern. Unterstützung erfahren solche Bemühungen durch die von Bund, Länder und Gemeinden geförderten Projekte, die den öffentlichen Krankenhäusern einen Einstieg in KIS erleichtern sollen [28–29].

Eine dritte, weiterreichende Erklärung dieser zu den Hypothesen konträren Ergebnisse könnte in den bereits erwähnten Problemen der mit EDV-Implementationen verbundenen Reorganisationsmaßnahmen liegen, die vor allem bei großen und hochgradig spezialisierten bzw. gegliederten Krankenhäusern der Schwerpunkt- und Maximalversorgungsstufen auftreten [30]. Wie andere hochkomplexe Organisationen so verhalten sich Krankenhäuser wie lose gekoppelte Systeme [10, 31–33]. Das heißt, sie sind als *lose* – die Teilsysteme von Krankenhäusern verhalten sich relativ unabhängig, eigenbestimmt und sind Gegenstand spontaner Veränderungen – und *gleichzeitig als gekoppelt* zu betrachten – d.h. die Teilsysteme sind aufeinander bezogen und behalten einen gewissen Grad an Determiniertheit durch die übrigen Teile des Krankenhaussystems. So sind gerade die großen, spezialisierten Krankenhäuser über die Subsysteme Verwaltung, Medizin und Pflege hinaus durch die Gliederung in eine Fülle von relativ selbständigen Abteilungen und Funktionsbereichen charakterisiert, die in ihren Informations- und Kommunikationsstrukturen lose gekoppelt sind und nicht selten eigene Wege im Umgang mit IuK-Technologien gehen, und dabei der gleichen Rechtsform und Versorgungsstufe des Krankenhauses als Gesamtheit dienen. Es ist also möglich, daß die Daten dieser Untersuchung eine Kontaminierung der Einflüsse der Krankenhausteilsysteme und des Gesamtsystems Krankenhaus widerspiegeln, und somit klare Effekte der Rechtsform und Versorgungsstufe auf dem hier gewählten Analyseniveau nicht möglich waren. Für zukünftige Analysen der Zusammenhänge zwischen neuen IuK-Technologien einerseits und Organisationsstrukturen sowie organisationaler Entwicklung von Krankenhäusern andererseits wäre es daher zweckmäßig, nicht nur Merkmale des Gesamtsystems wie die hier untersuchte Rechtsform und Versorgungsstufe zu berücksichtigen, sondern die Aufbau- und Ablauforganisation wesentlicher Teilbereiche von Krankenhäusern ebenso wie ihre Koppelung zu beachten [34].

Literatur

- [1] BESTMANN, U., Hrsg. (1994): Kompendium der Betriebswirtschaftslehre. München: Oldenbourg.
- [2] OHM, Ch. (1986): EDV in der Pflege: Krise einer beruflichen Identität? In: Technologie und Medizin. Göttingen: Argument, 97–123.
- [3] BOESE, J., KARASCH, W. (1994): Krankenhausinformatik. Theorie und Praxis. Berlin (1994): Blackwell.
- [4] BAKKER, A. R., EHLERS, C. T., BRYANT, J. R., HAMMOND, W. E., Hrsg. (1993): Hospital Information Systems: Scope – Design – Architecture. Proceedings of the IMIA Working Conference on Hospital Information Systems. Amsterdam: North Holland.
- [5] DIMITZ, E., LECHNER, F., MOLNAR, M., WAGNER, I. (1991): Das computerisierte Krankenhaus. Frankfurt/Main: Campus.
- [6] EHLERS, C. Th. (1994): Aufgaben und Bedeutung eines Krankenhaus-Informationssystems. Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie **25**, 106–114.
- [7] BÜSSING, A., LÄSSIG, A., GLASER, J. (1995): Informations- und Kommunikationstechnologien im Krankenhaus – Anwendungsmöglichkeiten in der Pflege. (Bericht Nr. 22) München, Technische Universität, Lehrstuhl für Psychologie.

- [8] KÖHLER-FROST, W., Hrsg. (1995): Unternehmen Krankenhaus – Organisation und Informationsverarbeitung als strategische Erfolgsfaktoren eines marktorientierten Krankenhausmanagements. Berlin, Erich Schmidt.
- [9] PERROW, C. (1965): Hospitals: Technology, structure, and goals. In: MARCH, G., ed.: *Handbook of Organizations*. Chicago, Rand Mc. Nally, 910–971.
- [10] BÜSSING, A. (1992): Organisationsstruktur, Tätigkeit und Individuum. Untersuchungen am Beispiel der Pfl egetätigkeit. Bern, Hans Huber.
- [11] MOGENDORF, J. (1997): Gesundheitsstrukturgesetz versus ganzheitliche Pflege? In: Büssing, A., Hrsg.: *Von der funktionalen zur ganzheitlichen Pflege. Reorganisation von Dienstleistungsprozessen im Krankenhaus (Organisation und Medizin)*. Göttingen, Hogrefe, 91–110.
- [12] WINTER, A., HAUX, R. (1995): A Three-Level Graph-Based Model for the Management of Hospital Information Systems. *Methods of information in Medicine*, **34**, 378–396.
- [13] HANNAN, T. (1991): Medical informatics – an Australian perspective. *Australian and New Zealand Journal of Medicine* **21**, 363–378.
- [14] LINCOLN, T. L.: Medical informatics (1990): The substantive discipline behind health care computing systems. *International Journal of Biomedical Computing*, **26**: 73–92.
- [15] DUDECK, J.: Kommunikation im Krankenhaus. In Meyer, H., Bedürftig, A., Hrsg.: *Einsatz der EDV im Gesundheitswesen*. Wien (1989): *Überreuther Wissenschaft*.
- [16] PROKOSCH, H. U., DUDECK, J., JUNGHANS, G., MARQUARDT, K., SEBALD, P., MICHEL, A. (1991): WING – Entering a New Phase of Electronic Data Processing at the Gießen University Hospital. *Methods of information in Medicine* **30**, 289–298.
- [17] HAAS, P., PIETRZYK, P. M.: Generelle Vorgehensweise und Projektphasen bei der Systemauswahl. In: HAAS, P., KÖHLER, C. O., KUHN, K., PIETRZYK, P. M., PROKOSCH, Hrsg. (1996): *Praxis der Informationsverarbeitung im Krankenhaus (Beiträge zur Tagung der GMDs-Arbeitsgruppe Krankenhaus-Informationssysteme am 2. und 3. Mai 1996 in Göttingen)*. Landsberg: ecomed, 113–121.
- [18] LEINER, F., HAUX, R. (1994): Prinzipien einer zielgerichteten Klinischen Dokumentation. *Informationstechnik und Technische Informatik* **36**, 29–36.
- [19] BÜSSING, A., THEIS, U. (1996): Welche Bedeutung hat die Rechtsformenwahl für Krankenhäuser? *Zeitschrift für Recht und Politik im Gesundheitswesen* **2**, 49–63.
- [20] SCHNEIDER, B. (1995): Krankenhaus-Informationssysteme (KIS). In: KÖHLER-FROST, W., Hrsg. (1995): *Unternehmen Krankenhaus – Organisation und Informationsverarbeitung als strategische Erfolgsfaktoren eines marktorientierten Krankenhausmanagements*. Berlin: Erich Schmidt, 61–93.
- [21] EICHHORN, S. (1976): *Krankenhausbetriebslehre 1. Theorie und Praxis des Krankenhausbetriebes*. Köln: Kohlhammer.
- [22] BÜSSING, A., LÄSSIG, A., GLASER, J. (1996): *Informations- und Kommunikationstechnologien im Krankenhaus – Eine empirische Studie zu Einsatz, Bedarf und Benutzerbeteiligung*. (Bericht Nr. 26) München: Technische Universität, Lehrstuhl für Psychologie.
- [23] LORDIECK, W., REICHERTZ, P. L. (1983): Die EDV in den Krankenhäusern der Bundesrepublik Deutschland – das Ergebnis einer Umfrage. In: Koller, S., Reichertz, P. L., Überla, K., Hrsg.: *Medizinische Informatik und Statistik*, 45. Berlin: Springer.
- [24] BAUMANN, M., JOHN, J., NAGL, H., RIEDEL, W., ZELL, U. (1989): *Möglichkeiten für eine menschengerechtere Gestaltung der Arbeitsbedingungen im Pflegebereich des Krankenhauses. Abschlußbericht zur schriftlichen Krankenhausbefragung*. Köln: Prognos AG.
- [25] GAU, J., KALLWEIT, E., ÜBERLA, K. (1973): Umfrage zum Entwicklungsstand der EDV in den Krankenhäusern der BRD. *Methods of Information in Medicine* **12**, 85–90.
- [26] BOESE, J., SAX, U. (1995): *Katalog für Krankenhaus-Software 1995*. Weinsberg: BKI Büro für Krankenhausinformatik.
- [27] GENZEL, H. (1994): Die Auswirkungen des Gesundheits-Strukturgesetzes 1993 auf die Krankenhäuser. Die rechtliche, wirtschaftliche und organisatorische Bedeutung des Zielkonflikts von Leistungsfähigkeit, Humanität und Wirtschaftlichkeit. *Medizinrecht* **3**, 83–93.
- [28] JANSEN-DITTMER, H., MÜNKER, K., SCHUBERT, R., DAHM, M., MEYER-EBRECHT, D., HARGENS, W., ZEHN, E., BÖHME, H.: PLUS: Development of a multimedia workplace for the ward – The relevance of the participation concept. In: BÜSSING, A. ed. *Recent developments in organizational psychology and health care (in Vorbereitung)*.

- [29] WOLFRUM, R., SCHNEIDER, B., HERBIG, B. (1997): Informations- und Kommunikationssysteme im Krankenhaus und neue Formen der Arbeitsorganisation in der Pflege. In: BÜSSING, A., Hrsg.: Von der funktionalen zur ganzheitlichen Pflege, Reorganisation von Dienstleistungsprozessen im Krankenhaus (Organisation und Medizin). Göttingen: Hogrefe, 135–161.
- [30] FITZHENRY, F., SNYDER, J. (1996): Improving organizational processes for gains during implementation. *Computers in Nursing* **14**, 171–180.
- [31] PERROW, C. (1988): Normale Katastrophen. Die unvermeidbaren Risiken der Großtechnik. Frankfurt a.M.: Campus.
- [32] WEICK, K. E. (1985): Der Prozeß des Organisierens. Frankfurt: Suhrkamp.
- [33] BÜSSING, A. (1996): Interaktive Komplexität und Koppelung in organisationalen Systemen. (Bericht Nr. 34) München: Technische Universität, Lehrstuhl für Psychologie.
- [34] BÜSSING, A., BARKHAUSEN, M., GLASER, J. (1996): Schnittstellen im Krankenhaus. Analyse aus der Sicht des Pflegedienstes am Beispiel von Kooperation und Kommunikation. *Zeitschrift für Arbeitswissenschaft* **50**, 129–138.

Anschrift des ersten Verfassers: Univ.-Prof. Dr. André Büssing, Lehrstuhl für Psychologie, Technische Universität München, Lothstr. 17, 80335 München, Tel. (00 49-89) 2 89-2 42 00/-2 42 01, Fax (00 49-89) 2 89-2 42 02
e-mail: buessing@psychologie.wiso.tu-muenchen.de <http://www.psychologie.wiso.tu-muenchen.de>

Eingang des Manuskripts: 10. 1. 97
Eingang der revidierten Fassung: 16. 5. 97

Empfehlungen der GMOS

Empfehlungen zur Durchführung von Anwendungsbeobachtungen

Recommendations concerning the conduct of “Anwendungsbeobachtungen”

der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie
und Epidemiologie (GMDS)

N. Victor, J. Windeler, J. Hasford, W. Köpcke, M. Linden,
J. Michaelis, J. Röhmel, H. Schäfer

Vorbemerkungen zu den Empfehlungen der GMDS

Um der Unsicherheit über den Stellenwert und die Durchführung von Anwendungsbeobachtungen zu begegnen, hat das Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) als Ergebnis eines Expertengesprächs am 8. Oktober 1996 die Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS) beauftragt, den Entwurf für ein Grundsatzpapier zu erarbeiten. Das Papier sollte sich auf die wesentlichen Punkte konzentrieren und, soweit möglich, drei sich teilweise widersprechende, ausführlichere Vorschläge berücksichtigen, die von der Arbeitsgemeinschaft Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP), der Arbeitsgruppe „Pharmazeutische Forschung“ der Biometrischen Gesellschaft sowie der Gesellschaft für Phytotherapie (GPHY) vorgelegt worden waren.

Das Präsidium der GMDS hat eine Kommission unter Leitung von N. VICTOR und Federführung von J. WINDELER eingesetzt und sie beauftragt, Empfehlungen zur Durchführung von Anwendungsbeobachtungen zu erarbeiten. Der Kommission gehörten weiter an: J. HASFORD, H. SCHÄFER, W. KÖPCKE, J. MICHAELIS und J. RÖHMEL sowie M. HERBOLD und M. LINDEN als Federführende von zwei der oben genannten Papiere. Ein Entwurf des Grundsatzpapiers wurde innerhalb der GMDS breit diskutiert und zur Meinungsäußerung auch anderen Gruppierungen zugeleitet. Die Deutsche Region der Internationalen Biometrischen Gesellschaft (Vorsitzender: J. VOLLMAR), die Deutsche Gesellschaft für Klinische Pharmakologie und Therapie (Vorsitzender: N. RIETBROCK) sowie die Sektion Klinische Pharmakologie (Vorsitzender: K. VON BERGMANN) der Deutschen Gesellschaft für experimentelle und klinische Pharmakologie und Toxikologie unterstützen die vorliegenden Empfehlungen. Zahlreiche weitere Personen haben durch ihre

Kommentare wichtige Anregungen für eine Verbesserung des Papiers gegeben und tragen die verabschiedete Version mit: L. EDLER, G. GLAESKE, R. GÖRTELMAYER, W. GUNSELMANN, K. H. KIMBEL, S. LANGE, H. LETZEL, M. PRITSCH, H. K. SELBMANN, H. J. TRAMPISCH, M. WADEPUHL, G. K. WOLF.

Leitlinie für die Kommissionsarbeit war, die Anwendungsbeobachtung als Beobachtungsstudie „lege artis“ zu etablieren und damit ein Instrument zum wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn über Arzneimittel zu schaffen. Seine Zielsetzung sollte klar gegenüber Marketinginteressen abgegrenzt sein. Bei der Formulierung von Anforderungen sollten internationale Entwicklungen und bestehende Standards berücksichtigt werden.

Nach Verabschiedung durch das Präsidium legt die GMDS damit die folgenden „Empfehlungen zur Durchführung von Anwendungsbeobachtungen“ vor.

Damit werden nach dem Bereich klinischer Prüfungen für einen zweiten wichtigen Bereich der Arzneimittelforschung konkrete Empfehlungen gegeben.

Präambel

In der Folge der 1986 vorgenommenen Anfügung von Abs. 6 an § 67 Arzneimittelgesetz (AMG)¹⁾ wurden Untersuchungen verschiedenster Zielsetzung mit dem Begriff „Anwendungsbeobachtung“ belegt. Explizit verwendet wurde der Begriff in behördlichen Regelungen zum ersten Mal 1989 im Abschnitt 5.1 der Arzneimittelprüfrichtlinien bei der Aufzählung der Formen möglichen wissenschaftlichen Erkenntnismaterials bei der behördlichen Beurteilung der Wirksamkeit von Arzneimitteln mit bekanntem Wirkstoff. Eine einheitliche Definition der „Anwendungsbeobachtung“ liegt bis heute nicht vor. Es können daher für so bezeichnete Untersuchungen Erkenntnisziele beansprucht und ihre Ergebnisse in einer Weise interpretiert werden, für die die eingesetzten Methoden ungeeignet sind. Der Begriff kann auch für Aktivitäten verwendet werden, die ausschließlich Marketingzwecken dienen.

Die folgenden Ausführungen haben daher das Ziel, unter Berücksichtigung nationaler und internationaler Vorlagen den Begriff „Anwendungsbeobachtung“ zu präzisieren, sowie Empfehlungen für die Planung, Durchführung und Auswertung derartiger Untersuchungen zu geben.

1. Begriffsbestimmung

Eine Anwendungsbeobachtung (AWB) ist eine Beobachtungsstudie, die dazu bestimmt ist, Erkenntnisse bei der Anwendung zugelassener, registrierter oder fiktiv zugelassener Arzneimittel zu sammeln. Ihr besonderes Charakteristikum ist die weitestgehende Nichtbeeinflussung des individuellen Arzt-Patienten-Verhältnisses in Bezug auf Indikationsstellung sowie Wahl und Durchführung der Therapie. Eine AWB kann ohne Vergleichsgruppe, d.h. arzneimittelspezifisch, oder mit zwei oder mehr zu vergleichenden Gruppen, d.h. insbesondere indikationsorientiert, angelegt sein. Da eine AWB Erkenntnisse über die Anwendung von Arzneimitteln unter Routinebedingungen liefern sollen, wird sie in der Regel mit Handelsware durchgeführt.

2. Generelle Anforderungen an AWB

AWB erfordern eine Planung, Durchführung, Aus- und Bewertung nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis der beteiligten Disziplinen. Sie müssen eine medizinisch-

¹⁾ § 67, Abs. 6 AMG: „Der pharmazeutische Unternehmer hat Untersuchungen, die dazu bestimmt sind, Erkenntnisse bei der Anwendung zugelassener oder registrierter Arzneimittel zu sammeln, den kassenärztlichen Vereinigungen sowie der zuständigen Bundesoberbehörde unverzüglich anzuzeigen.“

wissenschaftliche Zielsetzung (Abschnitt 4) verfolgen, die als detaillierte Fragestellung vorab formuliert sein muß. Das gewählte Design (Basis eines Vergleichs, zeitlicher Umfang und Untersuchungsumfang beim einzelnen Patienten, Patientenzahl) und die geplanten Methoden (Datenerhebung und Auswertung) müssen zur Beantwortung dieser Frage geeignet sein. Eine AWB ist in der Regel prospektiv, ggf. mit zurückverlegtem Anfangspunkt, durchzuführen und orientiert sich in Anlage und Durchführung an einer Kohortenstudie. Sie kann auch auf geeigneten pharmakoepidemiologischen Datenbeständen basieren.

3. Methodische Einordnung von AWB

AWB sind eines von mehreren methodischen Instrumenten, um Erkenntnisse zu auf dem Markt verfügbaren Arzneimitteln zu gewinnen. Andere wichtige Instrumente sind Klinische Prüfungen der Phase IV sowie Fall-Kontroll-Studien, Querschnittstudien, Korrelationsstudien mit aggregierten Daten, Auswertungen von Registern und Spontan-Meldesysteme. Bis auf Klinische Prüfungen stehen Empfehlungen zur Gestaltung dieser Instrumente für die Arzneimittelforschung nach der Zulassung noch aus.

Die Wahl des geeigneten Instruments wird durch das Erkenntnisziel bestimmt. Für eine bestimmte Fragestellung ist deshalb zu begründen, daß das gewählte Instrument methodisch adäquat, aussagekräftig und effizient (Patientenzahl) zur Beantwortung der Frage ist.

4. Ziele von AWB

Mögliche Ziele von AWB sind:

- a) das Gewinnen von Erkenntnissen zur Arzneimittel-Utilisation (Verordnungsverhalten und Verschreibungsgewohnheiten, Beachtung der Fach- und Gebrauchsinformationen, Akzeptanz und Compliance, Praktikabilität, Beachtung von Zulassungsaufgaben etc.);
das Gewinnen von Erkenntnissen über direkte, indirekte und intangible Kosten, die mit der routinemäßigen Anwendung einer Therapie entstehen bzw. in Zusammenhang stehen;
- b) das Vertiefen von Erkenntnissen zu bekannten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) unter routinemäßiger Anwendung (Überprüfung der zu erwartenden UAW, Häufigkeitsabschätzungen);
das Gewinnen von Erkenntnissen zu bisher unbekanntem, insbesondere seltenen UAW sowie zu Wechselwirkungen;
- c) das Erweitern von Erkenntnissen zur Wirksamkeit (z.B. unter Bedingungen der routinemäßigen Anwendung; in Gruppen, die in klinische Prüfungen nicht eingeschlossen wurden, in Subgruppen; zur Charakterisierung von Non-respondern; etc.).

Aussagen zur Wirksamkeit aus AWB sind nur in Relation und unter Heranziehung der Ergebnisse eines nach anerkannten methodischen Kriterien geführten Wirksamkeitsnachweises aus Klinischen Prüfungen aussagefähig. Ein Wirksamkeitsnachweis durch AWB ist bis auf besonders begründete Ausnahmefälle nicht möglich.

5. Nichtintervention

Die Nichtintervention im Rahmen von AWB bezieht sich in erster Linie darauf, daß dem behandelnden Arzt keine studienspezifischen Vorgaben dazu gemacht werden,

- a) ob überhaupt oder mit welchem Arzneimittel zu therapieren ist;
- b) wie die Modalitäten der Behandlung sind (Dosis, Applikationsart);
- c) unter welchen Umständen die Therapie abgesetzt bzw. geändert wird.

Ein Arzneimittel darf nicht zu dem Zweck verschrieben werden, einen Patienten in eine AWB einzuschließen. Verordnung eines Arzneimittels und Einschluß des Patienten in eine AWB sind zwei Aspekte, die getrennt gesehen werden müssen.

Die Nichtintervention verlangt auch bezüglich der Nachbeobachtung, daß die Durchführung diagnostischer Maßnahmen zur UAW-Erfassung oder Erfolgsbeurteilung weitgehend dem routinemäßigen Ablauf entspricht. Das für einen Erkenntnisgewinn notwendige systematische Beobachten erfordert jedoch u. U. zusätzliche Vorgaben zur Erhebung von Daten sowie zu Art und Umfang der Dokumentation und deren Kontrolle; hier sind also gewisse Interventionen bei dem behandelnden Arzt unumgänglich, um Beobachtungsgleichheit und eine ausreichend hohe Qualität bez. Güte und Vollständigkeit der erhobenen Daten zu erreichen.

6. Unterschiedliche AWB-Formen

Unterschiedliche Ziele (4a–4c) erfordern unterschiedliche Designs und Formen von AWB. Für 4c, teilweise auch für 4b, haben vergleichende AWB gegenüber arzneimittelspezifischen AWB die größere Aussagekraft.

Je nach Fragestellung wird der Grad der Intervention in die Nachbeobachtung unterschiedlich sein. Für die unter 4a formulierten Ziele ist ein weitestgehender Verzicht auf Interventionen anzustreben; hier sollte auch an retrolektive Datenerhebung gedacht werden. Für die unter 4b und 4c formulierten Ziele sind Maßnahmen zur standardisierten Erhebung der Zielgrößen nötig; dabei sollten Empfehlungen für die Durchführung diagnostischer Maßnahmen gegeben oder auf publizierte Empfehlungen (z.B. Leitlinien) hingewiesen werden.

7. Studienplan

Vor Beginn einer AWB ist ein Studienplan zu erstellen, der dem aktuellen Stand der medizinischen und biometrischen Wissenschaft entspricht. Seine wesentlichen Bestandteile sind der Beobachtungs- sowie der Auswertungsplan. Der Beobachtungsplan sollte sich zwar am routinemäßigen Vorgehen ausrichten, er soll aber insbesondere bei Zielsetzungen nach 4b und 4c durch Vorgaben systematisches Beobachten ermöglichen und das Ziel der Beobachtungsgleichheit unterstützen.

Der Studienplan soll mindestens folgende Angaben enthalten:

- Formulierung einer (oder mehrerer) detaillierten(r) Fragestellung(en) sowie eine Begründung, daß die AWB für ihre Beantwortung das geeignete Instrument ist;
- Beschreibung des Patientenzugangs und ggf. des Vorgehens zur Auswahl der beteiligten Ärzte (Zentren);
- Definition der einzubeziehenden Patienten sowie gegebenenfalls Beschreibung des Vorgehens für den Patienteneinschluß;
- Beschreibung der Maßnahmen zum Erreichen von Repräsentativität (für Ärzte und Patienten)
- Festlegung der zu erhebenden Merkmale, eine Beschreibung ihrer Relevanz sowie ihrer Stellung für die Beantwortung der Fragestellung (Zielgröße, Einflußgröße, Störgröße);
- Diskussion möglicher Störgrößen und Beschreibung von Maßnahmen zu ihrer Kontrolle
- Zeitraster der Beobachtung;
- Beschreibung der für die Beobachtung benötigten Erhebungsinstrumente inkl. der Begründung, daß die hiermit erhobenen Daten geeignet sind, die formulierte Fragestellung zu beantworten;

- Begründung der Zahl einzubeziehender Patienten;
- Beschreibung von Art und Umfang der Dokumentation;
- Regelung der Berichtswege zu UAW;
- Beschreibung von Maßnahmen zur Qualitätssicherung;
- Beschreibung der statistischen Auswertung;
- Regelung der Verantwortlichkeiten (Sponsor, Studienleiter, verantwortlicher Biometriker etc.);
- Regelungen für Berichterstellung inkl. biometrischer und medizinischer Bewertung.

8. Qualitätssicherung

Die für epidemiologische Studien üblichen Qualitätsanforderungen gelten auch für AWB. Ziel der Qualitätssicherung ist es, Vollständigkeit und Validität der Daten zu sichern sowie Mängel frühzeitig zu erkennen und zu beseitigen.

9. Repräsentativität

Da AWB in Ergänzung zu klinischen Prüfungen Ergebnisse liefern sollen, die einen engeren Bezug zur medizinischen Praxis haben, sind Maßnahmen zu treffen, die eine möglichst gute Repräsentativität der in die AWB eingeschlossenen Patienten bezüglich der interessierenden Situation gewährleisten, z.B. durch den Einschluß möglichst aller geeigneten Patienten pro Arzt, ein Logbuch der verfügbaren Patienten u.ä..

10. Statistische Auswertung

Die Auswertung der Daten einer AWB erfolgt mit problemadäquaten biometrischen Methoden. Das geplante Vorgehen ist im Studienplan vorab festzulegen.

11. Patientenaufklärung und -einwilligung

Wegen der Nichtintervention bez. der Therapieentscheidung ist eine über die übliche ärztliche Aufklärungspflicht hinausgehende Information des Patienten diesbezüglich nicht notwendig. Jedoch kann bzgl. des Umgangs mit Patientendaten sowie bzgl. zusätzlicher Maßnahmen ergänzender Aufklärungsbedarf bestehen. Das Einholen der Einwilligung des Patienten ist dann empfehlenswert.

12. Ethikkommission

Aus der Behandlung von Patienten nach dem Stand der medizinischen Wissenschaft dürften sich keine besonderen ethischen Probleme ergeben. Im übrigen wird auf einschlägige Verordnungen (Berufsordnungen) und Gesetze sowie insbesondere auf in den einzelnen Bundesländern unterschiedliche Regelungen im Arztrecht verwiesen. Bei der Abwägung sind auch Belange des Datenschutzes zu berücksichtigen.

13. Anzeigepflichten

Gemäß § 67 Abs. 6 AMG besteht für Anwendungsbeobachtungen eine unverzügliche Anzeigepflicht.

Die bei klinischen Prüfungen bestehende Anzeigepflicht bei UAW (§ 29 Abs. 1 AMG) gilt uneingeschränkt auch für AWB.

14. Bericht, Veröffentlichung, Archivierung

Über die Durchführung und Ergebnisse einer AWB ist ein Abschlußbericht zu erstellen, der eine biometrische Auswertung und eine Bewertung aus medizinischer Sicht enthält. Die Ergebnisse der AWB sollen nach wissenschaftlichen Kriterien publiziert werden.

Alle Unterlagen einer AWB sind für spätere Zugriffe und Auswertungen mindestens 10 Jahre zu archivieren.

15. Marketinginteressen

Eine AWB dient als Beobachtungsstudie primär wissenschaftlichen Zwecken. Sie darf nicht ausschließlich aus Marketinginteressen durchgeführt werden.

16. Erstattung und Honorierung

Erstattungsfragen dürfen ein wissenschaftlich zielführendes Vorgehen in AWB nicht beeinträchtigen. Um bestimmte Fragen zu beantworten, können über die Routine hinausgehende Maßnahmen nötig werden. Die Erstattung solcher Leistungen ist gesondert zu klären.

Eine mögliche Honorierung der teilnehmenden Ärzte soll ihrem zusätzlichen Aufwand entsprechen.

Korrespondenzadresse: PD Dr. J. Windeler, Institut für Medizinische Biometrie, Ruprecht-Karls-Universität, Im Neuenheimer Feld 305, 69120 Heidelberg

Empfehlungen

Arbeitsweisen des Methodischen Zentrums am Institut für Medizinische Biometrie und Medizinische Informatik der Universität Freiburg bei der biometrischen Betreuung klinischer Studien

Claudia Schmoor, Clemens Eisele, Erika Graf, Willi Sauerbrei, Beate Klingele,
Alexander Hellmer, Reinhard Rossner und Martin Schumacher

Zusammenfassung

Das Methodische Zentrum (MZ) am Institut für Medizinische Biometrie und Medizinische Informatik der Universität Freiburg führt die methodische und biometrische Betreuung von mono- und multizentrischen prospektiven Therapiestudien der Phasen I bis III durch. In der vorliegenden Arbeit werden die Aufgaben und Arbeitsweisen des MZ bei der Planung, Durchführung und Auswertung der Studien dargestellt.

Schlüsselwörter

klinische Studien, biometrische Betreuung, medizinische Dokumentation, good clinical practice (GCP), standard operating procedures (SOPS)

Inhalt

1. Einleitung
 - 1.1. Aufgaben und Ziele
 - 1.2. Zuständigkeiten
 - 1.3. Elektronische Datenverarbeitung
 - 1.3.1. EDV-Umgebung
 - 1.3.2. Datensicherheitskonzept
2. Studienplanung
 - 2.1. Planung des Studiendesigns
 - 2.2. Erstellung des Studienprotokolls

- 2.2.1. Darstellung des Studiendesigns
- 2.2.2. Modus der Patientenaufnahme und Zuteilung zu den Behandlungsarmen
- 2.2.3. Definition der Zielkriterien zur Beurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit
- 2.2.4. Erforderliche Anzahl aufzunehmender Patienten
- 2.2.5. Definition der in die Analysen eingehenden Kollektive
- 2.2.6. Anzuwendende statistische Analysemethoden
- 2.2.7. Sequentielles Monitoring, Bedingungen für Protokolländerungen und Abbruchkriterien der Studie
- 2.3. Koordination der beteiligten Institutionen
- 2.4. Erstellung von Randomisationslisten
- 2.5. Erstellung von Dokumentationsbögen
- 2.6. Erstellung der Codieranleitung
- 2.7. Vorbereitung der computergestützten Datenerfassung
- 3. Studiendurchführung
 - 3.1. Registrierung teilnehmender Kliniken und Bereitstellung von Dokumentationsunterlagen
 - 3.2. Zentrale Randomisation/Anmeldung der Patienten
 - 3.3. Bearbeitung ausgefüllter Dokumentationsunterlagen
 - 3.3.1. Registrierung des Erhalts von Dokumentationsunterlagen
 - 3.3.2. Check auf Vollständigkeit, formale und inhaltliche Konsistenz (Plausibilitätsprüfung I)
 - 3.3.3. Codierung
 - 3.3.4. Dateneingabe und integrierte Plausibilitätsprüfung II
 - 3.3.5. Vergleich der Eingabedateien
 - 3.3.6. Abschließende Plausibilitätsprüfung III
 - 3.3.7. Update der Masterdateien
 - 3.3.8. Nachträgliche Änderung der Masterdateien
 - 3.3.9. Sicherung der Nachvollziehbarkeit der zeitlichen Entwicklung der Masterdateien
 - 3.3.10. Umgang mit Daten von Patienten, welche die weitere Teilnahme verweigern
 - 3.4. Computergestützte Verwaltung der Daten
 - 3.5. Erstellung regelmäßiger Übersichten und Vorbereitung von Arbeitstreffen
 - 3.6. Sequentielles Monitoring
- 4. Studienauswertung
 - 4.1. Abschließende Analyse der Vollständigkeit und Plausibilität
 - 4.2. Erstellung des Analyseplans
 - 4.3. Beschreibung der Studienpopulation
 - 4.4. Analysen zur Beurteilung der Wirksamkeit
 - 4.5. Analysen zur Beurteilung der Verträglichkeit
 - 4.6. Erstellung eines biometrischen Abschlußberichts
 - 4.7. Publikation der Studienergebnisse
- 5. Literatur

1. Einleitung

Das Methodische Zentrum (MZ) ist eine in das Institut für Medizinische Biometrie und Medizinische Informatik (IMBI) der Universität Freiburg integrierte Einrichtung und be-

steht aus einem Team von Biometrikerinnen und Biometrikern, medizinischen Dokumentarinnen und Dokumentaren, Datentypistinnen und Datentypisten sowie studentischen Hilfskräften¹.

Das MZ führt die methodische und biometrische Betreuung von mono- und multizentrischen prospektiven Therapiestudien der Phasen I bis III nach wissenschaftlichen Standards und den Vorgaben der 'Good Clinical Practice (GCP)' durch (ICH, 1996).

In dieser Arbeit werden die Aufgaben und Arbeitsweisen des MZ bei der methodischen Betreuung und statistischen Planung und Auswertung von klinischen Therapiestudien dargestellt. Es handelt sich hierbei um eine überarbeitete Fassung der im MZ vorliegenden Standard Operating Procedures (SOPS) in der Version 1.0 vom 24. 9. 1996. Ziel der vorliegenden Ausführungen ist nicht eine detaillierte Beschreibung der bei den einzelnen Arbeitsschritten angewendeten Verfahren, sondern eine Darstellung der grundsätzlichen Vorgehensweisen. So werden bezüglich der statistischen Planung und Auswertung von Studien nicht detailliert die statistischen Verfahren beschrieben. Es werden die dem Stand der Wissenschaft folgenden Methoden verwendet, die in entsprechenden Lehrbüchern oder Originalarbeiten publiziert sind. Ebenso werden bezüglich des Data Managements keine detaillierten Programmabläufe geschildert. Stattdessen soll ein Überblick zum aktuellen Stand der grundsätzlichen Arbeitsabläufe gegeben werden, die bei der Betreuung von Therapiestudien im MZ zur Anwendung kommen. Die Formulierungen orientieren sich dabei häufig an randomisierten Phase III-Studien aus dem onkologischen Bereich, da diese Studien seit mehreren Jahren den Arbeitsschwerpunkt des MZ bilden.

Die vorliegende Arbeit ist als Richtlinie für eine anzustrebende Betreuung zu verstehen, an der sich die Umsetzung bei einer konkreten Studie orientiert. Der Umfang der biometrischen Betreuung variiert jedoch in Absprache mit der Studienleitung und/oder dem pharmazeutischen Sponsor bzw. der fördernden Institution je nach Fragestellung und Implikation der Studie sowie dem Umfang der Förderung. Bei Studien, die im Sinne der Arbeit von YUSUF et al. (1984) als 'large and simple trials' bezeichnet werden, werden einige der im folgenden genannten Aspekte in geringerem Maße relevant sein und berücksichtigt werden.

1.1. Aufgaben und Ziele

Bei der methodischen und biometrischen Betreuung von mono- und multizentrischen prospektiven Therapiestudien der Phasen I bis III hat das MZ im allgemeinen folgende Aufgaben:

Studienplanung:

- Entwurf des statistischen Studiendesigns
- Mitarbeit bei der Erstellung des Studienprotokolls
- Berechnung der erforderlichen Anzahl aufzunehmender Patienten
- Auswahl der zu verwendenden Auswertungsmethodik
- Planung des biometrischen Studienmonitorings
- Koordination der beteiligten Institutionen in Zusammenarbeit mit der Studienleitung und/oder dem pharmazeutischen Sponsor
- Erstellung von Randomisationslisten
- Konzipierung und Erstellung von Dokumentationsbögen und Codieranleitungen
- Vorbereitung der computergestützten Datenerfassung

¹) Obwohl sich die vorliegenden Ausführungen in gleichem Maße auf männliche und weibliche Personen beziehen, beschränken wir uns im folgenden bei der Benennung von Personen auf die männliche Form. Dies geschieht ausschließlich aus Gründen der besseren Lesbarkeit.

Studiendurchführung:

- Registrierung teilnehmender Kliniken
- Bereitstellung von Dokumentationsunterlagen
- Zentrale Randomisation/Anmeldung der Patienten
- Prüfung und Codierung ausgefüllter Dokumentationsunterlagen
- Computergestützte Verwaltung der Studiendaten
- Überwachung des Datenflusses zwischen Kliniken, Referenzzentren und MZ
- Erstellung regelmäßiger Übersichten über den Studienverlauf
- Mitarbeit bei Organisation und Durchführung von Arbeitstreffen der Studienteilnehmer
- Sequentielles Studienmonitoring und Erstellung von Zwischenberichten an die Studienleitung und gegebenenfalls das Data Monitoring Committee

Studienauswertung:

- Abschließende Analyse der Vollständigkeit und Plausibilität
- Erstellung des Analyseplans gemäß der im Studienprotokoll vorgesehenen Auswertungsmethodik
- Beschreibung der Studienpopulation
- Analysen zur Beurteilung der Wirksamkeit
- Analysen zur Beurteilung der Verträglichkeit
- Erstellung eines biometrischen Abschlußberichts
- Präsentation der Ergebnisse auf wissenschaftlichen Kongressen in Zusammenarbeit mit der Studienleitung und/oder dem pharmazeutischen Sponsor
- Publikation der Ergebnisse in wissenschaftlichen Fachzeitschriften in Zusammenarbeit mit der Studienleitung und/oder dem pharmazeutischen Sponsor

Im allgemeinen ist das MZ bestrebt, alle für die methodische Betreuung relevanten Aspekte zu übernehmen bzw. beratend beteiligt zu sein. Bei Sicherstellung des wissenschaftlichen Standards durch beteiligte Partner ist auch denkbar, daß das MZ nur Teilbereiche der methodischen Betreuung einer klinischen Studie übernimmt.

1.2. Zuständigkeiten

Die Biometriker, Dokumentare, Datentypisten und studentischen Hilfskräfte führen die Aufgaben des MZ in Teamarbeit aus. Bei der Schaffung der notwendigen Rahmenbedingungen werden sie dabei von weiteren Mitarbeitern des IMBI, etwa dem Systemadministrator für die EDV, unterstützt.

Für eine einzelne Studie ist ein Biometriker und ein Dokumentar verantwortlich. Sie werden unterstützt von Datentypisten und studentischen Hilfskräften. Der Biometriker wird in der Regel vom Leiter des MZ vertreten, für den Dokumentar wird bei jeder Studie eine Vertretung festgelegt. Die Zuständigkeiten für einzelne Aufgaben sind wie folgt verteilt:

Biometriker:

- Ansprechpartner für medizinische Studienleitung, pharmazeutischen Sponsor oder fördernde Institutionen und Referenzzentren
- biometrische Studienplanung, insbesondere Entwurf des Designs, Fallzahlplanung, Analyseplan, Mitarbeit am Studienprotokoll und am Entwurf der Dokumentationsbögen
- Überwachung des Studienablaufs und des Datenflusses, Verantwortung für die Konzeption der Datenverwaltung
- Beiträge zu Arbeitstreffen der Studienteilnehmer, Erstellung von Zwischenberichten, biometrische Aspekte des sequentiellen Studienmonitorings

- Auswertung der Studie, insbesondere Durchführung konfirmatorischer und explorativer Analysen, Erstellung des biometrischen Abschlußberichts, Mitarbeit an Präsentation und Publikation der Ergebnisse

Dokumentar:

- Ansprechpartner für die beteiligten Kliniken
- Einrichtung und kontinuierliche Anpassung der EDV-Umgebung zur Dateneingabe, Datenkontrolle und Datenhaltung
- Erstellung von Dokumentationsunterlagen und Codieranleitungen, Registrierung teilnehmender Kliniken, Bereitstellung von Randomisationslisten
- Randomisation/Anmeldung von Patienten
- Codierung und Bearbeitung eingehender Dokumentationsunterlagen, Datenverarbeitung nach der Eingabe
- Rückfragen zu eingegangenen Dokumentationsunterlagen an die beteiligten Kliniken
- Erstellung studienübergreifender und zentrumsspezifischer Übersichten zum Stand von Patientenrekrutierung und Dokumentation, Organisation des Versands an die beteiligten Kliniken
- Mitarbeit an Zwischenberichten und an der Vorbereitung von Arbeitstreffen der Studienteilnehmer
- Mitarbeit an der Auswertung, insbesondere Durchführung deskriptiver Analysen, Mitarbeit am Abschlußbericht

In Ausnahmefällen kann das Erstellen von Dokumentationsunterlagen und Codieranleitungen, die Codierung unproblematischer, inhaltlich einfacher Dokumentationsbögen und die Bearbeitung von Rückfragen unter Aufsicht an studentische Hilfskräfte delegiert werden.

Datentypisten und studentische Hilfskräfte:

- Dateneingabe
- Sekretariatstätigkeiten, insbesondere Vorbereitung und Versand von Dokumentationsunterlagen, Sortieren des Posteingangs, Versand der Korrespondenz mit den beteiligten Kliniken

1.3. Elektronische Datenverarbeitung

1.3.1. EDV-Umgebung

Die gesamte EDV des MZ erfolgt auf einem Rechner, auf den ausschließlich die Mitarbeiter des MZ von den Arbeitsplätzen am Institut aus zugreifen können. Dieser Rechner und die Systeme an den Arbeitsplätzen sind Unix-Workstations (Herstellerfirma Sun Microsystems), die unter dem Betriebssystem Solaris laufen, d. h. unter dem UNIX-Betriebssystem der Firma Sun Microsystems. Es handelt sich dabei um eine Weiterentwicklung des von ANTES und ROSSNER (1992) dargestellten Konzepts. Dateneingabe, -verwaltung und -auswertung erfolgen mit Hilfe des statistischen Programmpakets SAS (SAS INSTITUTE INC., 1990). Für Textverarbeitung und Graphik werden WordPerfect (WORDPERFECT CORPORATION, 1990) und FrameMaker (FRAME TECHNOLOGY CORPORATION, 1995) benutzt.

1.3.2. Datensicherheitskonzept

Das Datensicherheitskonzept des MZ hat im wesentlichen zwei Ziele: zum einen Schutz vor unberechtigtem Zugriff auf die Studiendaten und zum anderen Schutz gegen Datenverlust.

Schutz vor unberechtigtem Zugriff:

Der Rechner des MZ (MZ-System) sowie die Arbeitsplatzrechner sind Knoten im Subnetz des Instituts, einem Teil des Universitätsnetzes und damit Teil des Internet. Maßnahmen zum Schutz vor unberechtigtem Zugriff sind deshalb unverzichtbar. Das MZ-System ist ein „stand-alone-Rechner“ in dem Sinne, daß Dateien weder exportiert noch importiert werden. Die lokal an dem Rechner vorhandenen Dateisysteme werden ausschließlich vom MZ-System genutzt. Auf weitere Dateisysteme im Netz besteht vom MZ-System aus kein Zugriff. Dadurch werden Manipulationen der Programme und Daten des MZ-Systems durch auf anderen Rechnern laufende Aktivitäten ausgeschlossen.

Für die elektronische Datenverarbeitung der Studien im MZ werden die Arbeitsplatzrechner ausschließlich als Terminals benutzt. Der Zugriff auf den Rechner des MZ ist nur über das ssh (Secure Shell) Remote Login Protokoll möglich (YLÖNEN, 1997). Die zwei wesentlichsten Funktionen der ssh sind:

- Verschlüsselung aller Datenübertragungen auf dem Weg vom Rechner zum Arbeitsplatz und zurück. Ein Mitprotokollieren des Netztransfers durch dritte Rechner im Netz, z. B. mit der Absicht Passwörter und/oder Dateninhalte zu lesen, ist nicht möglich, da die Netzpakete mit Hilfe von effizienten Algorithmen verschlüsselt und deshalb für den Lauscher nicht verwertbar sind.
- Überprüfung der Identität der zugreifenden Arbeitsplatzsysteme. Die ssh verhindert, daß gefälschte Pakete, die in der Absicht, ein zulässiges Absendersystem vorzutäuschen, durch Adreßmanipulationen auf dritten Rechnern erzeugt wurden, akzeptiert werden.

Damit die Wirksamkeit der ssh nicht umgangen werden kann, ist für alle anderen Netzwerkprotokolle (telnet, ftp, sendmail, print-services, rlogin, . . .) der Verbindungsaufbau von außen stillgelegt. Eine Diskussion über die Eigenschaften der ssh findet sich bei KÖNIG (1997).

Weiterhin wird innerhalb des MZ das Prinzip der minimalen Zugriffsberechtigung verfolgt. Nur Mitarbeiter des MZ und die Systemverwaltung haben einen Zugang zum MZ-System. Auf Pflege des Passwortbestandes wird Wert gelegt. Eine automatisierte Anmeldung ohne explizite Eingabe des Passworts ist nicht zugelassen. Innerhalb des MZ-Systems hat jede Person lediglich zu den Daten Zugriff, die sie für die Durchführung ihrer spezifischen Aufgaben benötigt.

Schutz vor Datenverlust:

Einmal wöchentlich werden nachts sämtliche Studiendaten vollständig auf einem Band gesichert. An vier weiteren Tagen werden jeweils die Änderungen der Studiendaten gegenüber der letzten Vollsicherung gesichert. Durch dieses Verfahren ist gewährleistet, daß z. B. nach einem technischen Defekt der Datenstand vom Vortag jederzeit wiederhergestellt werden kann. Frühere Datenstände sind dabei ebenfalls mitgesichert, da sie wie in Abschnitt 3.3.9 beschrieben regelmäßig in einem separaten Verzeichnis auf der Platte archiviert werden. Eine monatliche Sicherung auf einem zweiten Bandtyp schützt vor Defekten an dem lokalen Bandgerät.

2. Studienplanung

Das Ziel einer klinischen Studie besteht darin, eine wissenschaftlich fundierte medizinische Fragestellung durch die Durchführung eines experimentellen Versuchs am Menschen zu beantworten. Das MZ ist bestrebt, gemeinsam mit der klinischen Studienleitung und gegebenenfalls dem pharmazeutischen Sponsor durch eine wohlgedachte Planung aller Aspekte der Durchführung und Auswertung der Studie die Voraussetzung hierfür zu schaffen.

2.1. Planung des Studiendesigns

Der Biometriker plant zusammen mit der klinischen Studienleitung und gegebenenfalls dem pharmazeutischen Sponsor die Studie. Das Ziel ist es, ein Studiendesign zu entwerfen, das eine Beantwortung der interessierenden Fragestellungen effizient, in vertretbarer Zeit und mit vertretbarem Aufwand ermöglicht, und das unter den beteiligten Wissenschaftlern breite Akzeptanz findet und somit Aussicht auf erfolgreiche Durchführung hat. Der Biometriker berät von methodischer Seite bei der Gestaltung des Studiendesigns, d. h. bei Fragen zu Auswahl und Anzahl der zu vergleichenden Therapien, Wahl des Designs, Festlegung der Studienpopulation, Durchführung einer Randomisation, Verblindung der Therapiezuweisung, etc.

2.2. Erstellung des Studienprotokolls

Der Biometriker erstellt zusammen mit der klinischen Studienleitung und gegebenenfalls dem pharmazeutischen Sponsor das Studienprotokoll. Insbesondere formuliert er die statistischen Teile des Studienprotokolls, berät aber auch bei allen für eine Studie wesentlichen Vorgaben, die ein Protokoll enthalten sollte, und die unter anderem in den GCP Guidelines (ICH, 1996) aufgeführt sind.

Vom MZ wurde ein Muster für die Erstellung eines Studienprotokolls entwickelt, das wesentliche Punkte enthält, die in einem Studienprotokoll behandelt werden müssen. Dieses wird als Basis verwendet und bei Planung einer Studie als Leitlinie den beteiligten klinischen Partnern der Studienleitung und/oder dem pharmazeutischen Sponsor zur Verfügung gestellt.

Vom Biometriker des MZ werden die im folgenden ausführlicher beschriebenen Punkte in Absprache mit der Studienleitung und/oder dem pharmazeutischen Sponsor festgelegt und die entsprechenden Abschnitte des Studienprotokolls erstellt. Die methodische Vorgehensweise ist dabei an die europäischen Guidelines 'Biostatistical methodology in clinical trials in applications for marketing authorizations for medicinal products' (EUROPEAN COMMUNITY, CPMP WORKING PARTY ON EFFICACY OF MEDICINAL PRODUCTS, 1995) angelehnt.

2.2.1. Darstellung des Studiendesigns

Es wird das Design der Studie beschrieben und begründet. Dies beinhaltet unter anderem Angaben zur Auswahl etwa eines Parallelgruppen-, eines faktoriellen oder mehrstufigen Designs, zur Anzahl zu vergleichender Therapien, zu Wahl oder Verzicht auf Verblindung, Randomisation, zu Wahl einer mono- oder multizentrischen Studie, usw.

2.2.2. Modus der Patientenaufnahme und Zuteilung zu den Behandlungsarmen

Es wird dargestellt, zu welchem Zeitpunkt und in welcher Weise die Patienten in die Studie aufgenommen werden. Bei randomisierten Therapiestudien muß der Zeitpunkt der Randomisation festgelegt und geeignet gewählt werden: Die Therapieschemata können beispielsweise eine einheitliche Vortherapie beinhalten, an die sich zwei zu vergleichende Behandlungen jeweils anschließen. In diesem Fall sollte der Zeitpunkt der Randomisation möglichst kurz vor dem Zeitpunkt liegen, ab dem die zu vergleichenden Therapien einsetzen. Eine frühere Randomisation könnte die Vergleichbarkeit der Therapiegruppen durch eine möglicherweise unterschiedliche Behandlungsweise oder Therapiecompliance in den Gruppen im Verlauf der Vortherapie gefährden.

Darüberhinaus ist die praktische Durchführung der Randomisation und die Methode der Zufallszuteilung festzulegen. In multizentrischen Studien erfolgt sie zentral (z. B. per Telefon), wobei nach Kliniken stratifiziert wird. In einzelnen Studien wird eventuell darüberhinaus nach wenigen wichtigen prognostischen Faktoren stratifiziert. Im allgemeinen wird eine Blockrandomisation durchgeführt. Dadurch erhält man gleich große Behandlungsgruppen und, insbesondere wenn die Charakteristika der randomisierten Patienten im Laufe der Rekrutierungsphase nicht konstant bleiben, eine bessere Vergleichbarkeit der Gruppen. Darüberhinaus gewährleistet sie auch bei eventuell vorzeitigem Abbruch der Studie Balance innerhalb der Strata und über die Strata hinweg. Die Blocklänge sollte einerseits kurz genug sein, um mögliche Imbalancen gering zu halten, andererseits so lang, daß eine Vorhersehbarkeit der nächsten Therapie am Ende des Blocks nicht möglich ist. Deshalb wird im MZ in der Regel eine zufällig variierende Blocklänge gewählt.

Bei prospektiven Beobachtungsstudien ist dafür Sorge zu tragen, daß zu einem festgelegten Zeitpunkt im Krankheitsverlauf die Patienten im MZ angemeldet werden und die vorgesehene Behandlung bekanntgegeben wird.

2.2.3. Definition der Zielkriterien zur Beurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit

Die Zielkriterien zur Beurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit werden festgelegt. Insbesondere wird das Hauptzielkriterium benannt, welches das Kriterium sein sollte, das die stärkste Aussagekraft zur Beantwortung der Hauptfragestellung der Studie besitzt. Es sollte ein nach wissenschaftlichem Standard akzeptiertes, validiertes und relevantes Kriterium zur zuverlässigen Beurteilung der Wirksamkeit in dem speziellen Forschungsgebiet sein. Das Hauptzielkriterium stellt die Grundlage für die Berechnung der erforderlichen Anzahl aufzunehmender Patienten dar und ist das wichtigste Kriterium für das sequentielle Monitoring und die Entscheidung über eventuelle Protokolländerungen oder Abbruch der Studie.

Es muß eindeutig definiert werden, wie die Zielkriterien gemessen werden. Wenn z. B. die Überlebenszeit oder auch die rezidivfreie Überlebenszeit der Patienten das Zielkriterium der Analyse ist, so sind Anfangspunkt (z. B. Tag der Randomisation) und Endpunkt (z. B. Todestag, Tag der Rezidivsicherung) festzulegen. Im Falle von Studien mit Langzeitnachsbeobachtung wird ein Nachuntersuchungsschema angegeben, das in den zu vergleichenden Therapiegruppen möglichst identisch ist, um Verzerrungen bei der Beurteilung der Wirksamkeit der Therapien zu vermeiden.

2.2.4. Erforderliche Anzahl aufzunehmender Patienten

Es wird angegeben, wieviele Patienten in die Studie aufgenommen werden sollen und worauf diese Angabe basiert. Hierbei werden die Annahmen, die der Berechnung zugrundeliegen, genau spezifiziert. Das wichtigste Kriterium ist der erwartete Wert des Hauptzielkriteriums unter der Standardtherapie und die in der Studie nachzuweisende, als klinisch relevant eingestufte Verbesserung dieses Wertes unter einer zu vergleichenden Therapie. Im Falle einer Äquivalenzstudie wird entsprechend ein Bereich angegeben, der einen klinisch vernachlässigbaren Unterschied in der Wirksamkeit der Therapien beschreibt. Diese Annahmen müssen zusammen mit dem klinischen Studienleiter sehr sorgfältig aufgrund bereits verfügbarer Daten erwogen werden und auf möglichst sicherer, der Studiensituation entsprechender Basis stehen. Der mit der Studie nachzuweisende Unterschied muß nicht nur von interessierender Größenordnung, sondern auch realistisch erreichbar sein. Die Grundlage, auf der die getroffenen Angaben beruhen, ist im Protokoll anzugeben. Darüberhinaus ist die statistische Berechnungsgrundlage der Fallzahlkalkula-

tion zu spezifizieren. Dies beinhaltet die Angabe der statistischen Auswertungsstrategie, die der Kalkulation zugrundeliegt, und der zugehörigen Kenngrößen, wie z. B. das Signifikanzniveau α und die zu erreichende Power $1-\beta$ eines statistischen Tests.

2.2.5. Definition der in die Analysen eingehenden Kollektive

Soweit möglich sollte bereits bei Planung der Studie festgelegt werden, welche Patienten in die Auswertungen eingeschlossen werden und wie mit eventuellen Protokollverletzungen umgegangen wird. Die endgültige Festlegung dieser Vorgaben kann gegebenenfalls aufgrund erst im Laufe der Studie offensichtlich werdender Probleme auch nach Abschluß der Rekrutierungs- und Nachbeobachtungsphase vor Beginn der Auswertung bei Erstellung des Analyseplans erfolgen.

In der 'Intention-to-treat' (ITT)-Analyse werden in der Regel die zu den Behandlungsarmen randomisierten Patienten als zum jeweiligen Arm zugehörig analysiert, unabhängig davon, ob sie die Therapie verweigert, abgebrochen haben oder andere Protokollverletzungen bekannt werden. Falls bereits bei Planung der Studie vorgesehen ist, bestimmte Patienten aus der ITT-Analyse auszuschließen, sollte dies im Studienprotokoll benannt und begründet sein. Dies ist beispielsweise für Patienten denkbar, die fälschlicherweise randomisiert worden sind, weil sich erst nachträglich herausstellt, daß ein vor der Randomisation objektiv bestimmtes Einschlusskriterium nicht erfüllt ist. Durch spezielle Aspekte einzelner Studien kann es erforderlich sein, zusätzliche Anforderungen an die Auswertbarkeit der Patienten zu stellen, die im Protokoll formuliert werden sollten (z. B. Ersetzen bei sehr frühem Ausschluß, Bewertung des Zielkriteriums bei vorzeitigem Ausscheiden eines Patienten aus der Studie).

Die 'Per Protokoll' (PP)-Population ist eine Untergruppe der ITT-Population und ist definiert als die Gruppe von Patienten, bei denen keine Protokollverletzungen vorliegen, die protokollgerecht die Behandlungen erhalten haben und bei denen alle erforderlichen Untersuchungen zur Beurteilung der Zielkriterien durchgeführt wurden.

Es wird festgelegt, in welchem Kollektiv die Hauptanalyse zur Beantwortung der Hauptfragestellung der Studie durchgeführt wird und welche zusätzlichen Sensitivitätsanalysen vorgesehen sind. Bei Wirksamkeitsstudien sollte als Hauptanalyse eine ITT-Analyse, als Sensitivitätsanalyse eine PP-Analyse durchgeführt werden. Bei Äquivalenzstudien muß bedacht werden, daß die ITT-Analyse keine konservative Auswertungsstrategie darstellt (EUROPEAN COMMUNITY, CPMP WORKING PARTY ON EFFICACY OF MEDICINAL PRODUCTS, 1995).

Bei prospektiven nicht-randomisierten Beobachtungsstudien ist die ITT-Population dadurch definiert, daß zu einem festgelegten Zeitpunkt im Krankheitsverlauf die Patienten im MZ angemeldet werden und die vorgesehene Behandlung bekanntgegeben wird. In diesen Studien wird als Hauptanalyse in der Regel die ITT-Analyse durchgeführt.

2.2.6. Anzuwendende statistische Analysemethoden

Vor Beginn der Studie sollte möglichst umfassend geplant werden, wie und mit welchen statistischen Methoden die Auswertung der Studie durchgeführt werden soll. Die geplanten anzuwendenden Analysemethoden sollten im Studienprotokoll möglichst vollständig dargestellt werden. Falls es sinnvoll erscheint, bestimmte Aspekte der durchzuführenden Analysen und zu verwendenden Methoden zum Zeitpunkt der Planung der Studie noch nicht im Detail festzulegen, sollte dieses im Studienprotokoll erwähnt werden. Der Analyseplan sollte dann spätestens nach der Rekrutierungs- und Nachbeobachtungsphase vor Beginn der eigentlichen Auswertung vervollständigt werden (siehe Abschnitt 4.2). Zu diesem Zeitpunkt kann es auch sinnvoll sein, an einem bereits bei Planung der Studie

erstellten Analyseplan Änderungen vorzunehmen. Dies kann sich einerseits auf den Umgang mit Problemen beziehen, die während der Durchführung der Studie offensichtlich geworden sind, wie etwa Protokollverletzungen, schlechte Compliance oder unvollständige Daten. Andererseits können Änderungen aufgrund neuerer Forschungsergebnisse wünschenswert sein, wie etwa die Einbeziehung kürzlich etablierter oder auch diskutierter prognostischer Faktoren. Dieses Vorgehen vor Beginn der Auswertungen wird als ‚blinde Revision‘ (EUROPEAN COMMUNITY, CPMP WORKING PARTY ON EFFICACY OF MEDICINAL PRODUCTS, 1995) der geplanten Analysen bezeichnet, und die Änderungen werden dem Studienprotokoll hinzugefügt.

In der Regel wird im Studienprotokoll die geplante Auswertungsmethodik, d. h. der vorgesehene statistische Test, das vorgesehene Verfahren zur Schätzung des Therapieeffekts oder das anzupassende Regressionsmodell angegeben. Hierbei wird spezifiziert, mit welchen Verfahren die Hauptfragestellung der Studie und gegebenenfalls weitere zusätzliche Fragestellungen beantwortet werden sollen. Falls bereits bei Erstellung des Studienprotokolls konkrete Sensitivitätsanalysen geplant sind, werden diese ebenfalls im Protokoll spezifiziert. Falls geplant ist, darüberhinaus auch rein explorative Analysen etwa zur Hypothesengenerierung durchzuführen, werden diese ebenfalls im Studienprotokoll benannt. Falls in einer vergleichenden Therapiestudie der Therapieeffekt bezüglich prognostischer Faktoren adjustiert werden soll, sollte im Studienprotokoll festgelegt werden, welche Faktoren in das Modell einbezogen und wie sie codiert bzw. gegebenenfalls kategorisiert werden sollen.

Zur Beantwortung der Hauptfragestellung einer randomisierten Wirksamkeitsstudie wird in der Regel im MZ folgende Analysestrategie geplant: Einerseits wird eine ITT-Analyse durchgeführt, in der der Therapieeffekt nicht bezüglich prognostischer Faktoren adjustiert wird. Andererseits wird eine Analyse durchgeführt, in der der Therapieeffekt bezüglich einflußreicher im Studienprotokoll bereits festgelegter Kovariablen adjustiert wird. Falls diese Analysen zu unterschiedlichen Ergebnissen führen sollten, werden die Ursachen untersucht. Als Sensitivitätsanalysen werden darüberhinaus unter anderem Analysen durchgeführt, in denen der Therapieeffekt adjustiert wird bezüglich Kovariablen, die trotz Randomisation ungleiche Verteilungen in den Therapiegruppen besitzen. Die adjustierten Analysen beinhalten in der Regel die Patienten, für die alle einbezogenen Kovariablen vollständig dokumentiert sind (‘Complete Case Analysen’). Falls für eine größere Anzahl Patienten unvollständige Daten vorliegen, werden weitere Sensitivitätsanalysen durchgeführt, die den Effekt unterschiedlicher Vorgehensweisen beim Umgang mit unvollständigen Beobachtungen untersuchen. Die p-Werte statistischer Tests und Konfidenzintervalle werden grundsätzlich zweiseitig angegeben. Falls einseitige Tests durchgeführt werden, wird dies ausdrücklich begründet.

Wie in Abschnitt 2.2.3 dargestellt, sollte zur Beurteilung der Wirksamkeit möglichst ein einziges Hauptzielkriterium benannt werden. In onkologischen Studien sind häufig zwei Kriterien, nämlich die rezidiv- bzw. progressionsfreie und die absolute Überlebenszeit, gleichermaßen von Interesse. Im MZ wird hier in der Regel keine α -Adjustierung für multiples Testen durchgeführt.

Falls Interaktionen zwischen der Therapie und prognostischen Faktoren, d. h. unterschiedliche Therapieeffekte in wenigen wichtigen prognostischen Untergruppen erwartet werden, muß die Studie entsprechend geplant werden. Falls eine konfirmatorische Beantwortung dieser Frage angestrebt wird, muß die Fallzahl angemessen kalkuliert werden und die Frage der Interaktion als Hauptfragestellung formuliert sein. Meistens sind jedoch auch geplante Subgruppen- bzw. Interaktionsanalysen explorativer Natur. Dann müssen sie als solche gekennzeichnet und mit größter Vorsicht interpretiert werden. Grundsätzlich sollten diese Art der Analysen jedoch immer durch die Aufnahme entsprechender Interaktionsterme in das statistische Modell und nicht durch separate multiple Tests des Therapieeffekts in prognostischen Untergruppen durchgeführt werden.

2.2.7. Sequentielles Monitoring, Bedingungen für Protokolländerungen und Abbruchkriterien der Studie

Zwischenbewertungen sind notwendig, um extreme Unterschiede in der Wirksamkeit der Therapien, Probleme der Medikamentensicherheit (Safety) sowie Mängel bei der praktischen Umsetzung des Studienprotokolls rechtzeitig aufzudecken. Beim geplanten sequentiellen oder auch ungeplanten Monitoring im Verlauf der Studie können Probleme offensichtlich werden, die es notwendig machen, über eventuelle Protokolländerungen oder auch Abbruch der Studie zu entscheiden. Kriterien für den vorzeitigen Abbruch der Studie werden formuliert. Der statistische Sequentialplan, der die Grundlage für die Abbruchkriterien darstellt, wird im Studienprotokoll benannt.

Es muß festgelegt werden, welches Komitee zum Beschluß von Protokolländerungen oder Abbruch berechtigt ist und in welcher Weise diese in Kraft treten. Es ist anzustreben, ein unabhängiges Data Monitoring Committee (DMC) einzurichten, das anhand von Zwischenberichten des MZ den Ablauf der Studie überwacht und eine Empfehlung an die Studienleitung und/oder den pharmazeutischen Sponsor zu Fortsetzung, Modifikation oder Abbruch der Studie ausspricht (BUYSE, 1993). Voraussetzung für die Mitarbeit im DMC sollte eine grundsätzliche Zustimmung sowohl zu den Prinzipien und Standards klinischer Studien im allgemeinen, als auch zur Durchführung der speziellen Studie sein.

2.3. Koordination der beteiligten Institutionen

Das MZ plant zusammen mit der klinischen Studienleitung und/oder dem pharmazeutischen Sponsor die logistischen Abläufe der Studie. Dies ist insbesondere in multizentrischen Studien von Bedeutung, in denen die Zusammenarbeit zwischen den Kliniken, der Studienleitung, dem MZ und eventuell beteiligten Referenzzentren zu koordinieren ist.

2.4. Erstellung von Randomisationslisten

In randomisierten Therapiestudien führt das MZ die zentrale Randomisation der Patienten durch. Vor Beginn der Studie erstellt der zuständige Dokumentar Randomisationslisten nach den Vorgaben des Studienprotokolls. Hierfür wird ein von Biometrikern des MZ erarbeitetes Programm verwendet, in dem die Randomisation mit variabler Blocklänge mit Hilfe von Pseudo-Zufallszahlen implementiert ist. Die Blocklängen werden außerhalb des MZ nicht bekanntgegeben, damit aus einer Folge von Behandlungszuteilungen nie mit Sicherheit abgeleitet werden kann, welche Behandlung als nächstes ansteht. Auf jeder Randomisationsliste wird automatisch die Zufalls-Startzahl (random seed) vermerkt, mit deren Hilfe, falls nötig, die Liste durch erneuten Aufruf des Programms reproduziert oder fortgesetzt werden kann.

2.5. Erstellung von Dokumentationsbögen

Falls die Dokumentationsbögen der Studie nicht von einem pharmazeutischen Sponsor bereitgestellt werden, werden sie vom Biometriker in enger Kooperation mit der Studienleitung und/oder dem Sponsor entwickelt und gestaltet. Es wird dafür Sorge getragen, daß alle für die Auswertung der Studie relevanten Informationen klar und verständlich abgefragt und eindeutig beantwortet werden können. Fehlende Werte, entfallende Angaben und nicht zutreffende Eigenschaften sollen durch die Art der Antwortmöglichkeiten unterscheidbar sein. Um inhaltliche Aspekte zu klären, ist vor dem eigentlichen Start der

Studie ein Test der Dokumentationsunterlagen in einzelnen Zentren wie etwa in den Kliniken der Studienleitung wünschenswert.

2.6. Erstellung der Codieranleitung

Der medizinische Dokumentar erstellt die Codieranleitung, in der festgelegt wird, wie die erhobenen Daten für die Eingabe in die EDV zu verschlüsseln sind. Dabei wird jedem Datenfeld auf dem Bogen ein Variablenname und jeder möglichen zugehörigen Angabe ein Code (z. B. 0 = nein / 1 = ja) zugeordnet. Falls die Angabe fehlen oder entfallen kann, wird auch hierfür ein Code vergeben. Klartextangaben werden je nach Studie nach einem der beiden folgenden Verfahren bearbeitet: Entweder werden bei Eingang der Dokumentationsunterlagen fortlaufend Codes entsprechend den Angaben auf den vorliegenden Bögen vergeben, d. h. die Codieranleitung wird im Verlauf der Studie ergänzt, oder der Klartext wird direkt in den Rechner eingegeben, und die Codierung findet bei Auswertung der Studie statt.

2.7. Vorbereitung der computergestützten Datenerfassung

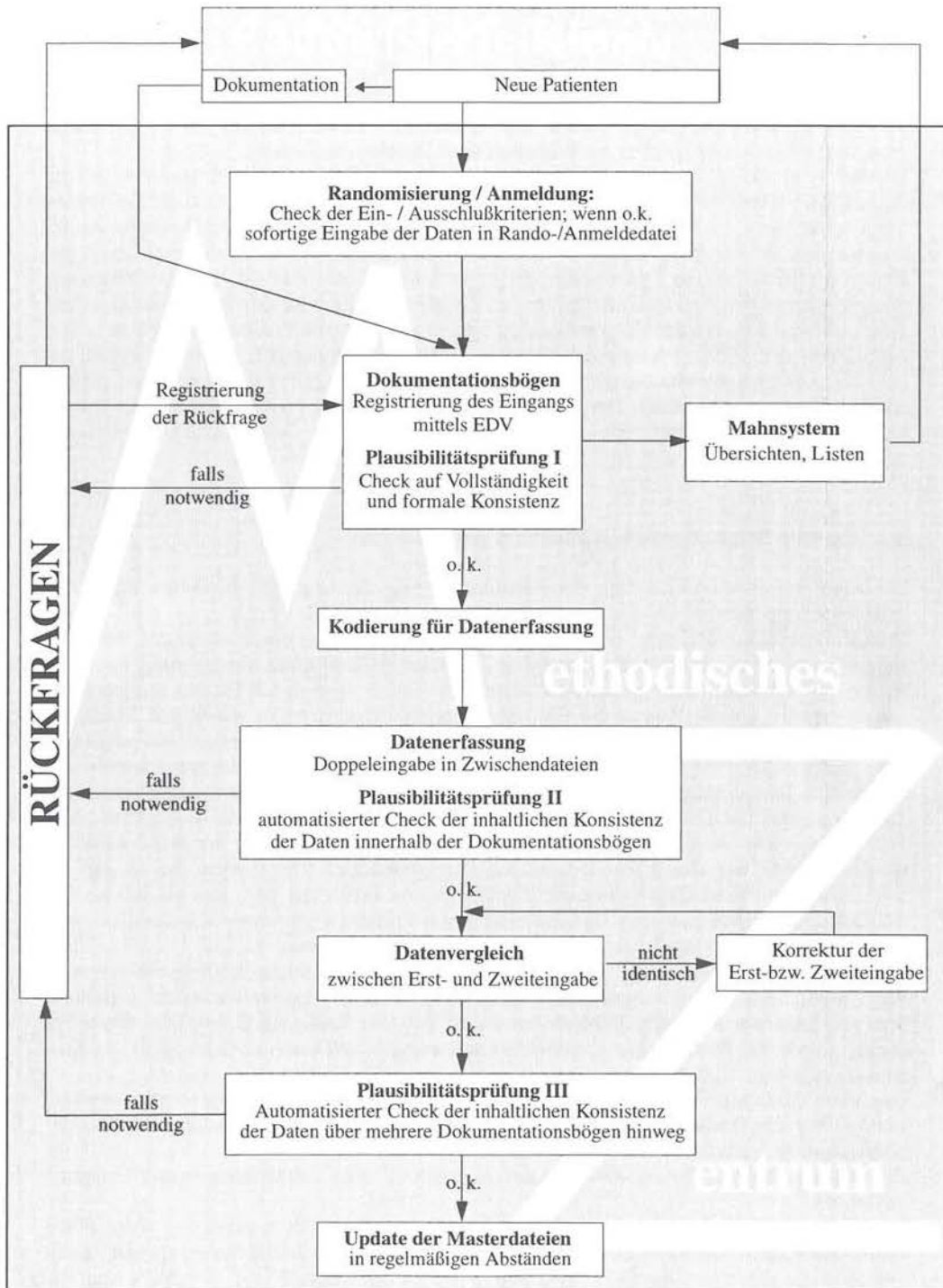
Zu jedem einzelnen Dokumentationsbogen der Studie erzeugt der Dokumentar eine Datei, in der sämtliche Datenfelder des Bogens als Variablen abgebildet sind. Die Variablenamen sind in der Codieranleitung festgelegt. Weiterhin wird zu jedem Dokumentationsbogen eine Eingabemaske erstellt, die bezüglich Layout dem zugrundeliegenden Bogen möglichst ähnlich ist. Jede bogenspezifische Eingabemaske ist mit der dem Dokumentationsbogen entsprechenden Datei verbunden. Um die Konsistenz der eingegebenen Daten zu überprüfen, werden Hintergrundprogramme zur Plausibilitätsprüfung erstellt (siehe Abschnitt 3.3.4).

3. Studiendurchführung

Während der Durchführung einer Studie wird angestrebt, durch effiziente Organisation der Arbeitsabläufe eine stets aktuelle Übersicht zum Stand der Studie zu erhalten, so daß Probleme frühzeitig erkannt und behoben werden können. Eine enge Kooperation mit den beteiligten Partnern ist hierfür Voraussetzung. Die Kommunikation zwischen den Kliniken und dem MZ bei der Registrierung von Patienten und der Dokumentation der Patientendaten ist schematisch in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1: Kommunikation zwischen Kliniken und MZ





3.1. Registrierung teilnehmender Kliniken und Bereitstellung von Dokumentationsunterlagen

Die Studienleitung und/oder der pharmazeutische Sponsor übernimmt die Akquisition interessierter Kliniken, entscheidet – gegebenenfalls nach einem Initiierungsbesuch – über deren Zulassung zur Teilnahme und meldet sie an das MZ. Dort wird die Klinik vom zuständigen Dokumentar als teilnehmendes Zentrum registriert.

Hierbei wird die Adresse der Klinik festgehalten und je nach Studie aufgeführt, welche Ärzte dieser Klinik autorisiert sind, Patienten in die Studie einzubringen und die Dokumentationsunterlagen zu führen (= Prüfarzte). Jeder Klinik wird eine Identifikationsnummer zugewiesen, die für die gesamte Studiendauer beibehalten wird. Im Falle einer randomisierten Studie ordnet der Dokumentar der registrierten Klinik eine mit der Identifikationsnummer versehene Randomisationsliste zu. Gegebenenfalls wird der Randomisationsliste eine Liste mit den Namen der zur Randomisation autorisierten Prüfarzte beigelegt.

Im Verlauf der Studie erhalten die Kliniken Dokumentationsunterlagen nach Bedarf zugesandt. Die Dokumentationsunterlagen enthalten in der Regel eine eingestanzte, patientenidentifizierende Nummer. Der Versand wird in einer Liste protokolliert, in der festgehalten wird, wann und für welche Patientennummern Dokumentationsunterlagen verschickt wurden.

3.2. Zentrale Randomisation/Anmeldung der Patienten

Die Randomisation/Anmeldung der Patienten in eine der vom MZ betreuten klinischen Studien erfolgt telefonisch durch Anruf des Prüfarztes im MZ.

Das ‚Randomisationstelefon‘ des MZ ist zu Bürozeiten ständig durch einen der medizinischen Dokumentare besetzt. In dieser Zeit kann der Prüfarzt ohne Verzögerung Patienten telefonisch randomisieren lassen oder anmelden. Dabei wird durch Fragen an den Prüfarzt überprüft, ob der Patient die Ein- und Ausschlußkriterien der jeweiligen Studie erfüllt. Erst danach wird das Ergebnis der Randomisation, d. h. der zugeteilte Behandlungsarm, bekanntgegeben, um eine von der Therapie beeinflusste Patientenselektion zu vermeiden. Der Dokumentar entnimmt den zugeteilten Behandlungsarm und die Identifikationsnummer des Patienten der klinikspezifischen Randomisationsliste und teilt sie dem Prüfarzt mit. Die Angaben des Arztes, sein Name und das Ergebnis der Randomisation werden im MZ auf einem Randomisations-/Anmeldebogen festgehalten. Bei Bedarf erfolgt eine schriftliche Bestätigung der Randomisation durch das MZ. Der als Bestandteil der Dokumentationsunterlagen des Patienten beim Prüfarzt vorliegende Randomisations-/Anmeldebogen ist zusätzlich anschließend an das MZ zu senden.

Bei einer Beobachtungsstudie, in der keine randomisierte Therapiezuweisung erfolgt, wird der Patient nach telefonischer Überprüfung der Ein- und Ausschlußkriterien registriert. Statt telefonischer Anmeldung ist es bei dieser Art von Studie auch möglich, einen Patienten durch das fristgerechte Einsenden eines entsprechenden Anmeldebogens als Teilnehmer registrieren zu lassen.

Um eine eindeutige Identifikation der Patienten im Laufe der Studie sicherzustellen, werden bei der Aufnahme neben der Identifikationsnummer die Initialen und das Geburtsdatum festgehalten.

Bei einigen Studien werden spezielle Referenzzentren über die Meldung neuer Patienten informiert.

Nachdem ein Patient für eine Studie randomisiert/angemeldet worden ist, werden die Daten des Randomisations-/Anmeldebogens unverzüglich in die EDV eingegeben, damit jederzeit ein aktueller Überblick über die gegenwärtige Anzahl und Verteilung der Patienten auf die einzelnen Prüfzentren möglich ist.

3.3. Bearbeitung ausgefüllter Dokumentationsunterlagen

Die Verwaltung der eingehenden Daten zielt einerseits auf ein Höchstmaß an Datenqualität, d. h. auf einen möglichst vollständigen und fehlerfreien Datenbestand ab. Andererseits soll trotz fortlaufend eingehender Dokumentation und zeitgleich laufender Rückfragen stets eine möglichst aktuelle Wiedergabe des Datenstandes möglich sein.

3.3.1. Registrierung des Erhalts von Dokumentationsunterlagen

Die Dokumentationsunterlagen mit den Patientendaten werden von den Prüfzentren per Post zum MZ geschickt. Dort werden die Dokumentationsbögen bei Erhalt mit dem aktuellen Tagesdatum abgestempelt. Danach erfolgt eine EDV-gestützte Registrierung des Eingangs der Dokumentationsunterlagen getrennt nach Studien. Dabei werden patientenweise Registriercodes für die einzelnen Dokumentationsbögen in die sogenannte Buchungsdatei eingetragen. Diese Codes geben den Status jedes einzelnen Dokumentationsbogens eines Patienten an (1 = vollständig und korrekt, 2 = unvollständig oder inkorrekt, 3 = überfällig, 4 = entfällt, darüberhinaus eventuell weitere studienspezifische Codierungen). Der Code ‚3‘ für überfällig wird nicht manuell in die Buchungsdatei eingetragen, sondern automatisch per Programm eingefügt.

Zweck der Buchungsdatei ist es, eine stets aktuelle Übersicht zum Stand der Dokumentation zu ermöglichen. Sie bildet die Grundlage der klinikspezifischen Mahnlisten (siehe Abschnitt 3.4.).

3.3.2. Check auf Vollständigkeit, formale und inhaltliche Konsistenz (Plausibilitätsprüfung I)

Während der EDV-gestützten Registrierung des Eingangs der Dokumentationsunterlagen wird eine erste, nicht automatisierte Prüfung auf Vollständigkeit sowie auf formale und inhaltliche Konsistenz der Angaben (Protokollabweichungen) innerhalb eines einzelnen Dokumentationsbogens vorgenommen (Plausibilitätsprüfung I, siehe Abbildung 1). Werden dabei Implausibilitäten/Unvollständigkeiten entdeckt, geht eine schriftliche Rückfrage an den Prüfarzt, worin er um Klärung der implausiblen Angaben bzw. um Vervollständigung gebeten wird. Der Rückfrage ist ein Durchschlag oder eine Kopie des Dokumentationsbogens beigelegt, auf der unklare Angaben besonders hervorgehoben sind. Der Prüfarzt muß seine Korrektur/Vervollständigung auf dem Durchschlag oder der Kopie vornehmen, mit Datum und Initialen abzeichnen und an das MZ zurückschicken. Alle an die Prüfarzte verschickten Rückfrage-Briefe sind als Kopie in einem speziellen Rückfrageordner abgelegt. Nach Erledigung der Rückfrage werden sie den anderen Dokumentationsunterlagen eines Prüfzentrums beigelegt.

Implausible oder unvollständige Bögen werden in der Buchungsdatei vorläufig mit dem Code ‚2‘ für unvollständig oder inkorrekt geführt. Der Inhalt solcher Bögen wird erst nach Klärung der Implausibilitäten oder nach Vervollständigung in den Rechner eingegeben. Von diesem Grundsatz gibt es einige Ausnahmen: Besonders wichtige Bögen, wie z. B. zu unerwünschten Ereignissen oder Todesfällen, werden auch bei Vorliegen von Implausibilitäten/Unvollständigkeiten per EDV erfaßt. Wenn beispielsweise eine Zwischenauswertung ansteht, können teilweise fehlerhafte Bögen ebenfalls eingegeben werden. Die unklaren Angaben werden dabei mit einem speziellen Code gekennzeichnet. Die Kompletierung fehlerhafter Angaben erfolgt dann nach demselben Verfahren, das bei der nachträglichen Änderung von Masterdateien zur Anwendung kommt (siehe Abschnitt 3.3.8).

3.3.3. Codierung

Der Inhalt vollständiger und korrekter Dokumentationsbögen wird nach einem festgelegten studienspezifischen Schema (Codieranleitung, siehe Abschnitt 2.6) codiert, d. h. für die Dateneingabe verschlüsselt.

3.3.4. Dateneingabe und integrierte Plausibilitätsprüfung II

Um Fehler bei der Dateneingabe aufdecken zu können, findet eine doppelte Datenerfassung statt, d. h. die Daten werden von zwei verschiedenen Personen unabhängig voneinander jeweils vollständig in den Rechner eingegeben. Die Zweiteingabe entfällt lediglich bei Variablen, die Klartext enthalten.

Die Eingabe erfolgt in temporäre Eingabedateien, die in regelmäßigen Abständen den bereits vorliegenden früher eingegebenen Daten (= Masterdateien) hinzugefügt werden (siehe Abschnitt 3.3.7).

Während der Dateneingabe wird durch Hintergrundprogramme eine automatisierte zweite Plausibilitätsprüfung durchgeführt (siehe Abbildung 1). In den Eingabemasken sind für die Datenfelder zulässige, in der Codieranleitung festgelegte Wertebereiche angegeben. Werden Werte außerhalb des spezifizierten Bereichs eingegeben, erfolgt eine Fehlermeldung. Darüberhinaus enthalten die Eingabemasken Hintergrundprogramme, welche die Werte der Datenfelder innerhalb eines Dokumentationsbogens miteinander auf formale und inhaltliche Plausibilität prüfen. Gegebenenfalls erscheint eine Fehlermeldung, in der auf die Implausibilität hingewiesen wird. Falls erforderlich, wird beim Prüfarzt rückgefragt und um Klärung gebeten. Der fehlerhafte Dokumentationsbogen wird aus der Eingabedatei gelöscht und erst dann wieder eingegeben, wenn der vom Prüfarzt korrigierte oder vervollständigte Dokumentationsbogen erneut vorliegt. Die Rückfrage wird in der Buchungsdatei mit dem entsprechenden Code ‚2‘ vermerkt. Ein Verlassen der Eingabemaske ohne die sofortige Korrektur einer angezeigten Implausibilität oder das Löschen der Eingabe des Bogens ist nicht möglich.

Die Dateien der Erst- und Zweiteingabe sind temporär. Nach jedem Update der Masterdateien (siehe Abschnitt 3.3.7) wird ihr Inhalt archiviert, und die Eingabedateien werden geleert (siehe Abschnitt 3.3.9).

3.3.5. Vergleich der Eingabedateien

In regelmäßigen Abständen nimmt der Dokumentar einen Datenvergleich zwischen den Erst- und Zweiteingabedateien vor, um vorhandene Eingabefehler zu beheben. Dabei werden die Daten der Ersteingabe patientenweise Wert für Wert mit den Daten der Zweiteingabe verglichen. Ungleiche Werte werden in einem ausführlichen Protokoll aufgeführt und müssen anhand der Originalunterlagen einander angeglichen werden. Der Diskrepanzabgleich zwischen Erst- und Zweiteingabe wird solange wiederholt bis der Inhalt identisch ist.

3.3.6. Abschließende Plausibilitätsprüfung III

Nach der Dateneingabe wird ein dritter, automatisierter und abschließender Plausibilitätscheck der aktuellen Eingabedaten vorgenommen (siehe Abbildung 1). Ein umfangreiches Programm prüft dabei über mehrere Dokumentationsbögen innerhalb des Patienten hinweg die interne Konsistenz der Werte von Variablen, die laut Studienprotokoll in inhaltlichem Zusammenhang miteinander stehen. Dieses Programm wird im Verlauf der Studie, wenn spezifische Dokumentationsprobleme deutlich werden, kontinuierlich aktualisiert.

Für den dritten Plausibilitätscheck müssen neben den Daten der aktuellen Eingabe auch Daten aus den Masterdateien verwendet werden. Um dies zu ermöglichen, werden die Eingabedateien mit den Masterdateien temporär zusammengeführt. Inkonsistenzen und Implausibilitäten werden in den Dateien der Erst- und auch der Zweiteingabe bereinigt. Sollte man aufgrund neuer, richtiger Eingabewerte auf implausible Werte in den Masterdateien gestoßen sein, werden diese Implausibilitäten in den Masterdateien gemäß des in Abschnitt 3.3.8 beschriebenen Verfahrens bereinigt; falls notwendig, wird vor solch einer nachträglichen Änderung eines Wertes in einer Masterdatei beim Arzt rückgefragt und die Rückfrage in der Buchungsdatei vermerkt.

Nach Abschluß der dritten Plausibilitätsprüfung werden die Dateien der Erst- und Zweiteingabe nochmals auf Diskrepanzen verglichen und solche falls nötig beseitigt. Dieser Schritt ist notwendig, da sich bei der Beseitigung von Implausibilitäten nach dem abschließenden Plausibilitätscheck versehentlich abermals Diskrepanzen zwischen Erst- und Zweiteingabe ergeben haben können. Das Listing, das die Übereinstimmung von Erst- und Zweiteingabe bestätigt, wird in einem gesonderten Verzeichnis mit dem aktuellen Datum abgespeichert.

3.3.7. Update der Masterdateien

Nach Abschluß dieses letzten Datenvergleichs werden die Masterdateien vom Dokumentar mit den Dateien der aktuellen Ersteingabe aktualisiert. Dabei werden die neuen Beobachtungen der Ersteingabedateien in die Masterdateien eingefügt. Das Listing des Master-Updates wird in einem gesonderten Verzeichnis abgespeichert.

Die Masterdateien sind durch die Vergabe der Zugriffsrechte auf der Ebene des Betriebssystems vor unbefugten Zugriffen geschützt. Zugang haben nur der zuständige Dokumentar und Biometriker sowie deren Vertreter.

3.3.8. Nachträgliche Änderung der Masterdateien

Bei der nachträglichen Änderung einzelner Werte in den Masterdateien werden mit Hilfe eines speziellen Programms nur die Variablen aufgerufen, die verändert werden sollen. Gleichzeitig werden die Ausgangswerte und die veränderten Werte dieser Variablen automatisch in ein Protokoll geschrieben, das alle Änderungen in den Masterdateien und deren Zeitpunkt festhält. Somit ist jede nachträgliche Änderung der Masterdateien jederzeit genau nachvollziehbar.

3.3.9. Sicherung der Nachvollziehbarkeit der zeitlichen Entwicklung der Masterdateien

Die fehlerbereinigten Dateien der Ersteingabe werden nach jedem Update der Masterdateien in einer mit Datum gekennzeichneten Archivdatei komprimiert zusammengefaßt und in einem gesonderten Verzeichnis abgespeichert. Danach werden die Dateien der Erst- und Zweiteingabe geleert. Entsprechend werden nach jeweils drei bis vier erfolgten Updates die aktuellen Masterdateien archiviert. Dadurch kann der Zustand der Masterdateien rückwirkend zu jedem beliebigen Zeitpunkt anhand der Archivdateien und des Protokolls der nachträglichen Änderungen wiederhergestellt werden.

3.3.10. Umgang mit Daten von Patienten, welche die weitere Teilnahme verweigern

Falls unklar ist, ob ein Patient ‚nur‘ von der im Studienprotokoll vorgesehene Therapie abweicht, oder ob er auch sein Einverständnis zur Datenweitergabe zurückgenommen

hat, erfolgt eine Rückfrage an das entsprechende Zentrum. Es wird angestrebt, daß alle Patienten – ihr Einverständnis vorausgesetzt – wie im Protokoll vorgeschrieben nachbeobachtet werden, auch wenn Protokollverletzungen aufgetreten sein sollten. Falls ein Patient definitiv sein Einverständnis zur Datenweitergabe zurückgenommen hat, werden keine weiteren Daten erfaßt.

3.4. Computergestützte Verwaltung der Daten

Das MZ überwacht den Datenfluß zwischen Kliniken, Referenzzentren und dem MZ. In regelmäßigen Abständen werden an die Kliniken sogenannte Mahnlisten verschickt. Einer Mahnliste liegt die Buchungsdatei zugrunde, in der patientenweise der Erhalt der einzelnen Dokumentationsbögen durch Vergabe verschiedener Statuscodes (siehe Abschnitt 3.3.1) registriert ist. In der Liste werden alle Patienten einer Klinik aufgeführt und für jeden einzelnen Patienten die Statuscodes und Fälligkeitstermine der zugehörigen Dokumentationsbögen angegeben. Je nach Studie sind auch weitere Hinweise zum zeitlichen Ablauf von Untersuchungen und Therapien angegeben. Damit erkennt ein Prüfartz, wann bei jedem Patienten die vorgesehenen Untersuchungen anstehen und ob

Abbildung 2: Liste zur Anmahnung überfälliger Dokumentation

Studie: XXX		Übersicht: Dokumentationsbögen										(Stichtag: xx.xx.xx)										Klinik: Nr. xxx Ort xxx	
Pat. Nr.	Geb.-Datum	Rando. ² Datum	Basis-Doku.			Therapie				Dokumentation der Nachsorge										Sterbebogen			
			01	02	03	A+B	A	B	08	09	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	
1	JUN47	29MAR94										SEP94	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Therapie B		3	3	3	3	3	-	-	2	**	2	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	*
2	APR28	18AUG94										DEC94	JUN95	DEC95	JUN96	DEC96	JUN97	DEC97	JUN98	DEC98	JUN99		
	Therapie B		*	*	*	*	2	-	-	*	**	*	*	3	3	-	-	-	-	-	-	-	-
3	JAN50	01MAR95										JUL95	JAN96	JUL96	JAN97	JUL97	JAN98	JUL98	JAN99	JUL99	JAN00		
	Therapie A		*	*	2	*	*	*	-	-	-	*	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	MAY37	10JUL95										DEC95	JUN96	DEC96	JUN97	DEC97	JUN98	DEC98	JUN99	DEC99	JUN00		
	Therapie A		*	*	2	*	*	*	-	-	-	*	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

* = Doku.-bogen vorhanden und vollstaendig	- = Doku.-bogen noch nicht faellig
2 = Doku.-bogen vorhanden aber Rueckfrage noetig	- = Doku.-bogen fuer diese Patientin nicht relevant
3 = Doku.-bogen ueberfaellig	
4 = Doku.-bogen entfaellt	

die Dokumentation der einzelnen Patienten auf dem aktuellen Stand ist. In Abbildung 2 ist beispielhaft eine solche Mahnliste dargestellt.

Weiterhin werden die erhaltenen Daten in regelmäßigen Abständen auf Protokollverletzungen geprüft. Sollten in einem Zentrum bestimmte Protokollverletzungen gehäuft auftreten, erfolgt eine Rückmeldung an das jeweilige Zentrum, um dort zukünftig eine bessere Einhaltung der Bestimmungen des Protokolls zu bewirken. In besonderen Fällen wird auch die Studienleitung und/oder der pharmazeutische Sponsor über aufgetretene Protokollverletzungen informiert.

3.5. Erstellung regelmäßiger Übersichten und Vorbereitung von Arbeitstreffen

Es werden regelmäßig Übersichten zum Studienverlauf erstellt, d. h. der Verlauf der Rekrutierung und der Stand der Basis- und Nachsorgedokumentation werden zusammenfassend in Tabellen und Graphiken dargestellt. Übersichten zum Studienverlauf werden regelmäßig an die Studienteilnehmer verschickt, so daß jederzeit sowohl für die Studiengruppe insgesamt als auch für die einzelnen Kliniken relativ aktuelle zusammenfassende Informationen verfügbar sind.

Die Ergebnisse von gemäß dem Studienprotokoll durchgeführten Zwischenauswertungen werden jedoch nur dem zuständigen Begutachtungskomitee (siehe Abschnitt 3.6) zugänglich gemacht.

Je nach Studie finden in periodischen Abständen Arbeitstreffen der Studienteilnehmer statt, bei deren Planung das MZ die Studienleitung und/oder den pharmazeutischen Sponsor unterstützt. Bei diesen Treffen stellt das MZ den Stand der Studie dar.

3.6. Sequentielles Monitoring

Die im Studienprotokoll vorgesehenen Zwischenauswertungen zum sequentiellen Studienmonitoring und zur Entscheidung über eventuelle Protokolländerungen oder vorzeitigen Abbruch der Studie werden durchgeführt. Die Ergebnisse werden einem Begutachtungskomitee – vorzugsweise dem zu Beginn der Studie eingerichteten unabhängigen Data Monitoring Committee (DMC) – vorgelegt.

Aufgabe des DMC ist zu prüfen, ob die Durchführung der Studie weiterhin ethisch vertretbar und ob die Qualität der Durchführung gesichert ist. Hierfür soll das DMC den Stand der Rekrutierung, die Einhaltung des Studienprotokolls, das Auftreten von unerwarteten schwerwiegenden Arzneimittelwirkungen und die im Protokoll vorgesehenen Endpunkte für den Therapievergleich überwachen.

Zu diesem Zweck wird vom MZ in festgelegten Abständen ein Bericht mit den entsprechenden Daten bereitgestellt. Das Komitee formuliert für die Studienleitung und/oder den pharmazeutischen Sponsor eine Empfehlung hinsichtlich Weiterführung, Modifikation oder Abbruch der Studie, in der die entsprechenden statistischen Prinzipien bedacht werden müssen, die jedoch auch die Forschungsergebnisse anderer Gruppen aus Studien mit ähnlicher Fragestellung berücksichtigen sollten.

4. Studienauswertung

Die Auswertung der Studie liegt in der Verantwortung des Biometrikers, der in seiner Arbeit vom medizinischen Dokumentar unterstützt wird.

4.1. Abschließende Analyse der Vollständigkeit und Plausibilität

Zunächst werden die Studienparameter deskriptiv analysiert. Dies beinhaltet einerseits Angaben zur Vollständigkeit der Dokumentation, andererseits dienen diese Analysen einer abschließenden Beurteilung der Datenqualität durch den auswertenden Biometriker.

4.2. Erstellung des Analyseplans

Vor Beginn der eigentlichen Auswertung wird ein Plan der durchzuführenden Analysen und anzuwendenden statistischen Methoden erstellt. In der Regel ist dieser Plan bereits im Studienprotokoll entworfen. Falls der im Studienprotokoll dargestellte Analyseplan nicht alle Aspekte der durchzuführenden Analysen abdeckt, wird er vor Beginn der Auswertungen ergänzt. Vor allem bei Studien mit langer Rekrutierungs- und Nachbeobachtungsphase kann es – wie in Abschnitt 2.2.6 dargestellt – sinnvoll sein, ein ‚blinde Revision‘ des bei Planung der Studie erstellten Analyseplan zu diesem Zeitpunkt durchzuführen und Änderungen vorzunehmen. Im Analyseplan sollten diese nachträglichen Ergänzungen und Änderungen als solche gekennzeichnet werden. Der Analyseplan wird dem Studienprotokoll hinzugefügt.

4.3. Beschreibung der Studienpopulation

Es wird über alle in die Studie aufgenommenen Patienten berichtet. Art und Anzahl der dokumentierten aufgetretenen Protokollverletzungen werden angegeben. Die Compliance der Patienten in den einzelnen Behandlungsarmen wird berichtet und die Vollständigkeit des Follow-Up dargestellt.

Es wird genau spezifiziert, wodurch die Patienten charakterisiert sind, die den durchzuführenden Analysen zugrundeliegen, d. h. es werden die ITT-Population, die PP-Population und gegebenenfalls weitere Subpopulationen für spezielle Fragestellungen oder Sensitivitätsanalysen definiert. Über Patienten, die nicht in die jeweiligen Analysen eingehen, wird berichtet und der Ausschluß begründet.

Die Studienpopulation wird beschrieben durch deskriptive Analysen von Basis- und Zielvariablen. Falls es sich um eine vergleichende Therapiestudie handelt, wird die Verteilung der Basis-Variablen separat für die Therapiegruppen dargestellt. Diese deskriptiven Analysen werden separat für die oben definierten Patientenkollektive durchgeführt, die den verschiedenen Aspekten der Wirksamkeitsanalysen zugrundeliegen.

4.4. Analysen zur Beurteilung der Wirksamkeit

Die im Studienprotokoll bzw. im Analyseplan vorgesehenen Auswertungen zur Beantwortung der Hauptfragestellungen der Studie werden durchgeführt. Dies beinhaltet die Überprüfung der den angepaßten Modellen oder verwendeten Verfahren zugrundeliegenden Annahmen in den vorliegenden Daten. Gegebenenfalls werden weitere Sensitivitätsanalysen durchgeführt, die der Absicherung bzw. Überprüfung der Validität der Ergebnisse dienen.

In multizentrischen Studien sollten wenn möglich – nicht als Ziel der Studie, sondern als Sensitivitätsanalyse – Zentrumseffekte untersucht werden. Das sollte einerseits eine Analyse beinhalten, die untersucht, ob Patienten aus verschiedenen Zentren sich hinsichtlich der Prognose unterscheiden, andererseits sollte die Homogenität des Behandlungseffekts in den verschiedenen Zentren untersucht werden. Gegebenenfalls sollte dann im Rahmen von Sensitivitätsanalysen der Behandlungseffekt bezüglich der Zentren stratifi-

ziert werden bzw. heterogene Behandlungseffekte berücksichtigt, näher untersucht und erklärt werden. Es ist allerdings insbesondere bei großen Studien im onkologischen Bereich, deren Ein- und Ausschlußkriterien sehr eng gefaßt sind, häufig erforderlich eine große Anzahl von Zentren zuzulassen, die oft nur wenige Patienten einbringen. In diesen Studien ist die Analyse von Zentrumseffekten meist nicht durchführbar.

Bei Analysen, die über die notwendigen Auswertungen zur Beantwortung der Hauptfragestellungen hinausgehen, wird gekennzeichnet,

- ob es sich um eine im Studienprotokoll vorgesehene oder um eine bei Revision des Analyseplans geplante Beantwortung zusätzlicher Fragestellungen handelt,
- ob es rein explorative Analysen zur Hypothesengenerierung sind, die jedoch im Studienprotokoll vorgesehen sind oder die während der 'blinden Revision' des Analyseplans geplant wurden, oder
- ob es sich um Analysen von nachträglich während der Durchführung der Auswertungen aufgeworfenen Fragestellungen handelt, die also bestenfalls als beschreibend interpretiert werden können.

Die Ergebnisse aller Analysen werden in einer Art präsentiert, die die Interpretation ihrer klinischen Bedeutung erleichtert. Das bedeutet, daß der Angabe von Schätzern mit zugehörigen Konfidenzintervallen grundsätzlich der Vorzug gegeben wird gegenüber der alleinigen Angabe der Ergebnisse von Signifikanztests.

4.5. Analysen zur Beurteilung der Verträglichkeit

Es wird beschrieben, in welcher Intensität die Patienten die Behandlungen erhalten haben, um die Aussagekraft der Verträglichkeitsanalysen beurteilen zu können. Über eventuell aufgetretene unerwünschte Ereignisse (UE) wird berichtet. Dabei werden die UE in der Regel nach ihrer Art gruppiert dargestellt, und es wird die Anzahl und Rate der UE separat für die Behandlungsgruppen, gegebenenfalls auch separat für andere interessierende Untergruppen oder im zeitlichen Verlauf der Behandlung angegeben. Aufgetretene und dokumentierte UE, die gemäß ICH Guideline 'Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting' (1994) als schwerwiegende UE (serious adverse event) definiert sind, werden individuell mit zusätzlichen Patientendaten und dem mutmaßlichen Zusammenhang mit der Therapie gelistet.

4.6. Erstellung eines biometrischen Abschlußberichts

Das MZ erstellt einen biometrischen Abschlußbericht, der Angaben zur Planung und Durchführung der Studie enthält und in dem die durchgeführten Analysen und deren Resultate dargestellt sind. Der Umfang des biometrischen Abschlußberichtes variiert in Absprache mit der Studienleitung und/oder dem pharmazeutischen Sponsor bzw. der fördernden Institution je nach Fragestellung und Implikation der Studie. In einzelnen Studien kann er den Umfang des Berichts annehmen, wie er in der ICH Guideline 'Structure and Content of Clinical Study Reports' (1995) empfohlen ist für Studien, die für die Einreichung eines Antrags auf Zulassung eines Arzneimittels verwendet werden sollen. In anderen Studien wiederum kann der Abschlußbericht in Absprache mit der Studienleitung und/oder dem pharmazeutischen Sponsor bzw. der fördernden Institution durch eine Publikation ersetzt werden.

4.7. Publikation der Studienergebnisse

Um das Problem des 'Publication Bias' (BEGG und BERLIN, 1988) zu vermindern, sollen grundsätzlich alle Studien unabhängig von ihrem Ergebnis publiziert werden. Dies sollte

die Präsentation der Ergebnisse auf wissenschaftlichen Kongressen sowie die Publikation der Ergebnisse in wissenschaftlichen Fachzeitschriften beinhalten. Die Publikation der Ergebnisse randomisierter Studien wird unter Berücksichtigung des CONSORT Statements (BEGG et al., 1996) erstellt. Das MZ ist bei der Autorenschaft vertreten und übernimmt damit die Verantwortung für die methodische/statistische Betreuung nach dem Stand der Wissenschaft.

5. Literatur

- ANTES, G., R. ROSSNER, 1992: Workstations unter UNIX als EDV-Umgebung in der Biometrie. Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie **23**, 185–210.
- BEGG, C. B., B. A. BERLIN, 1988: Publication bias: a problem of interpreting medical data. *Journal of the Royal Statistics Society A* **151**, 419–463.
- BEGG, C., M. CHO, S. EASTWOOD, R. HORTON, D. MOHER, I. OLKIN, R. PITKIN, D. RENNIE, K. F. SCHULZ, D. SIMEL, D. F. STROUP, 1996: Improving the quality of reporting of randomized controlled trials: The CONSORT statement. *Journal of the American Medical Association* **276**, 637–639.
- BUYSE, M., 1993: Interim analysis, stopping rules and data monitoring in clinical trials in Europe. *Statistics in Medicine* **12**, 509–520.
- EUROPEAN COMMUNITY, CPMP WORKING PARTY ON EFFICACY OF MEDICINAL PRODUCTS, 1995: Biostatistical methodology in clinical trials in applications for marketing authorisations for medicinal products. Note for Guidance III/3630/92-EN, December 1994. *Statistics in Medicine* **14**, 1659–1682.
- FRAME TECHNOLOGY CORPORATION, 1995: FrameMaker Version 5, Benutzerhandbuch, San Jose, CA, USA.
- INTERNATIONAL CONFERENCE OF HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN DRUGS, 1994: ICH Harmonised Tripartite Guideline: Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting. Recommended for Adoption at Step 4 of the ICH Process on 27 October 1994 by the ICH Steering Committee.
- INTERNATIONAL CONFERENCE OF HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN DRUGS, 1995: ICH Harmonised Tripartite Guideline: Structure and Content of Clinical Study Reports. Recommended for Adoption at Step 4 of the ICH Process on 30 November 1995 by the ICH Steering Committee.
- INTERNATIONAL CONFERENCE OF HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN DRUGS, 1996: ICH Harmonised Tripartite Guideline: Guideline for Good Clinical Practice. Recommended for Adoption at Step 4 of the ICH Process on 1 May 1996 by the ICH Steering Committee.
- KÖNIG, T., 1997: Internetpage <http://www.uni-karlsruhe.de/~ig25/ssh-faq/>
- SAS INSTITUTE INC., 1990: SAS Language, Version 6, Cary, NC, USA.
- WORDPERFECT CORPORATION, 1990: WordPerfect Version 5.1, Utah, USA.
- YLÖNEN, T., 1997: Internetpage <http://www.cs.hut.fi/ssh/>
- YUSUF, S., R. COLLINS, R. PETO, 1984: Why do we need some large, simple randomized trials? (with discussion). *Statistics in Medicine* **3**, 409–422.

Anschrift der Verfasser: Institut für Medizinische Biometrie und Medizinische Informatik der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Stefan-Meier-Str. 26, 79104 Freiburg, Tel.: 0761/203-6665, email: cs@imbi.uni-freiburg.de

Eingang des Manuskripts: 14. 4. 1997

Eingang der revidierten Fassung: 8. 9. 1997

Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie 4/1997

BUCHBESPRECHUNGEN / BOOKREVIEWS

BOESE, J.; KARASCH, W.

Krankenhausinformatik

Theorie und Praxis

1994, 281 S., DM 78,-, ISBN 3-89412-188-2

Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin

Das Buch Krankenhausinformatik faßt die wichtigsten Aspekte der Ergebnisse eines Forschungsauftrags zusammen, in welchem die derzeitige Situation der Datenverarbeitung in den Krankenhäusern näher zu beschreiben und analysieren war. Dieser Forschungsauftrag wurde vom Ministerium für Arbeit, Gesundheit und Sozialordnung Baden-Württemberg erteilt. Nachdem zunächst diskutiert wird, welche Rolle die Medizinische Informatik in Krankenhäusern spielt, werden internationale Publikationen zu Krankenhausinformationssystemen analysiert. Es folgt eine Darstellung des Ist-Zustands der EDV in deutschen Krankenhäusern und der auf dem deutschen Markt angebotenen Anwendungssoftwareprodukte für Krankenhausinformationssysteme. Abschließend werden Empfehlungen für die Praxis der Systemauswahl gegeben. Im Anhang des Buches findet sich unter anderem ein sehr umfangreiches Pflichtenheft zur Ausschreibung von Informatiklösungen für Krankenhäuser.

Personen, die in den Krankenhäusern für das Management der Informationsverarbeitung verantwortlich sind, erhalten einen guten Überblick über den Markt der für Krankenhausinformationssysteme geeigneten Anwendungssoftwareprodukte und darüber hinaus wertvolle Tipps für die praktische Systembewertung, -auswahl und -beschaffung. Der Nutzen elektronischer Datenverarbeitung im Krankenhaus wird analysiert; allerdings werden auch die Grenzen einer finanziellen Nutzenbewertung immer wieder deutlich gemacht.

Kritisch anzumerken ist, daß aufgrund der starken Betonung administrativer Aspekte bei der Bewertung von Anwendungssoftwareprodukten einige vergleichende Auswertungen verzerrt zu sein scheinen. Verblüffend ist das recht gute Abschneiden der untersuchten Anwendungssoftwareprodukte, das auch von den Autoren durchaus kritisch diskutiert wird, da man sich ja bei der Bewertung der Produkte ausschließlich auf die Angaben der Hersteller stützen mußte; da bleibt dann offen, wieso Medizininformatiker und die Krankenhäuser in der Regel mit dem Zustand der vorhandenen Krankenhausinformationssysteme aber auch der angebotenen Anwendungssoftwareprodukte so unzufrieden sind.

Das Buch ist insbesondere für Personen interessant, die sich in der Praxis mit der Planung und Gestaltung der Informationsverarbeitung in Krankenhäusern und insbesondere der Auswahl und Beschaffung von Anwendungssoftwareprodukten für die Krankenhausinformationssysteme zu befassen haben.

A. Winter, Heidelberg

KÖHLER, W.; SCHACHTEL, G. und VOLESKE, P.

Biostatik – Einführung in die Biometrie für Biologen und Agrarwissenschaftler

Springer Verlag, Heidelberg (1996). 2. aktualisierte und erweiterte Auflage. ISBN 3-540-59252-0.

285 Seiten und 61 Abbildungen, DM 36,00.

Der deutsche Sprachraum ist nicht gerade überversorgt mit Einführungen in die Biostatistik, insbesondere solche für Biologen und Agrarwissenschaftler. Dieser Band basiert auf dem 1984 erschienenen Buch „Biometrie“ und wurde nunmehr um einen Teil Wahrscheinlichkeitsrechnung und eine Einführung in wichtige Wahrscheinlichkeits- und Prüfverteilungen erweitert. Er gliedert sich in die Kapitel: Merkmalsauswahl, beschreibende und schließende Statistik, Varianzanalyse bei normalverteilten und ordinalskalierten Daten, Regressionsanalyse und Versuchsplanung. Das Ziel solcher Einführungen ist es, die für das Fachgebiet wichtigen statistischen Verfahren didaktisch einfach darzustellen, die Voraussetzungen der Verfahren transparent zu machen und den Anwender zur problemadäquaten Methodenauswahl und Interpretation hinzuführen. Dabei stellen Datenbeispiele ein wichtiges Mittel dar. Leider wird in diesem Band zu häufig auf Beispiele zurückgegriffen, die keinen Bezug zur Biologie und zu den Agrarwissenschaften aufweisen, z. B. Kfz-Produktion auf Seite 18 oder Abiturnote auf Seite 102, um nur zwei Beispiele zu nehmen. Dem Anspruch didaktischer Einfachheit und methodischer Ausgewogenheit wird dieser Band gerecht. Eigenartig mutet es bei einem Werk aus dem Jahr 1996 schon an, wenn Statistiksoftware nicht existent ist, im Kapitel 7.2.3 sog. mathematische Papiere dargestellt werden und als Auswahlkrite-

rium für multiple Mittelwertvergleiche „Rechenaufwand“ (S. 173) herangezogen wird. Dem wichtigen Thema Vertrauensbereiche wird ein gesonderter Abschnitt (§ 10) gewidmet. Leider werden dort nur Vertrauensintervalle für Punktschätzer dargestellt und auf Vertrauensintervalle für Differenzen, z. B. zweier Erwartungswerte – und die Analogie zum Signifikanztest – verzichtet. Gerade in der Biologie wäre die Darstellung dieses Konzeptes wichtig gewesen, auch um von der formalen Darstellung von „Signifikanzen“ oder p-Werten wegzukommen. Auf Seite 146 wird das wichtige Problem des Varianz(-in?)-homogenitätstests behandelt. Dabei wurde übersehen, daß sowohl Fmax- als auch Barlett-Test wenig robust gegenüber Abweichungen von der Gaußverteilung sind. Mit dem Test nach Levene steht jedoch eine robuste Alternative zur Verfügung, die zudem numerisch einfach ist.

Leider trägt der Abschnitt § 15 Multiple Mittelwertvergleiche mehr zur Verwirrung als zur Klärung bei. Die Einteilung in sog. „a priori“ und „a posteriori“ Verfahren ist formal und überlagert das Auswahlproblem für einen versuchs- oder einen vergleichsbezogenen Fehler 1. Art α . Ebenso wird die wesentliche Unterscheidung in All-Paar-Vergleiche zur Kontrolle und Vergleiche mit der besten Behandlung nicht transparent. Dies ist im deutschsprachigen Buch von HORN und VOLLANDT (1995) didaktisch einfach und korrekt dargestellt; im englischsprachigen Raum sei auf die Bücher von HOCHBERG und TAMHANE (1986) und HSU (1996) verwiesen.

Zusammenfassend kann ich diesen Band Studierenden der Biologie und Agrarwissenschaften wegen seiner didaktischen Ausgewogenheit und seines bemerkenswert geringen Preises empfehlen.

Referenzen:

HOCHBERG, Y. and TAMHANE, A. C. (1986) Multiple comparison procedures: Wiley, N.Y.

HORN, M. und VOLLANDT, R. (1995) Multiple Tests und Auswahlverfahren. G. Fischer Verlag Stuttgart und Jena.

HSU, J. C. (1996): Multiple comparisons. Chapman & Hall.

Ludwig A. Hothorn, Universität Hannover

SCHNABEL, M.

Expertensysteme in der Medizin – eine Einführung mit Beispielen

1996, 243 S., 74 Abb., 15 Tab., kt. DM 68,-, ISBN 3-437-21056-4

Gustav Fischer-Verlag, Stuttgart, Jena, Lübeck, Ulm

Das Anwendungsgebiet Medizin und seine zahlreichen Probleme haben die Entwicklung vieler Konzepte im Bereich wissenschaftlicher Systeme wesentlich beeinflusst. Allerdings ist der Nutzen für die Medizin, wie vielfach beklagt wird, bislang sehr beschränkt geblieben. Liegt dies an Eigenheiten der Medizin bzw. des Gesundheitswesens? Ist der Nutzen von wissenschaftlichen Systemen zu gering? Fehlt es an einer adäquaten Integration in die Arbeitsabläufe? Die Ursachen sind wahrscheinlich vielfältig. Der Autor des vorliegenden Buches, Manfred Schnabel, möchte den im Gesundheitswesen Tätigen Möglichkeiten und Grenzen der Unterstützung medizinischen Handelns durch wissenschaftliche Systeme vermitteln, aber auch den Entwicklern wissenschaftlicher Systeme wichtige Aspekte des Anwendungsgebietes Medizin näherbringen.

Wie im Titel angekündigt, ist das Buch als Einführung zu verstehen. Zahlreiche Beispiele erleichtern es, Bezüge zur eigenen Arbeit herzustellen und dadurch einen leichteren Zugang zur Materie zu finden. Es werden keine neuen Methoden der Entwicklung wissenschaftlicher Systeme präsentiert, sondern etablierte Vorgehensweisen. Die Beispiele sind im allgemeinen klassischen medizinischen Expertensystemen entlehnt oder spiegeln die Erfahrungen des Autors wider. Behandelt werden u.a. unterschiedliche Ansätze der Modellierung von Wissen, verschiedene Wissensrepräsentationsformen, regelbasierte Systeme und Methoden zur Repräsentation und Verarbeitung von Unsicherheit.

Im vorletzten Kapitel werden Mindestanforderungen formuliert, die für unterschiedliche Formen des Einsatzes wissenschaftlicher Systeme in der Medizin erfüllt sein müssen. Schließlich wird im letzten Kapitel über die derzeitige Situation reflektiert, Probleme und mögliche Lösungswege aufgezeigt und für eine informierte, kritische Bewertung des Einsatzes wissenschaftlicher Systeme in der Medizin plädiert.

Die zahlreichen Querverweise im Buch helfen, Zusammenhänge zu erkennen und besser zu verstehen. Das Buch erscheint gut geeignet, um sich einen ersten Einblick in wissenschaftliche Systeme in der Medizin zu verschaffen. Das umfangreiche Literaturverzeichnis verweist auf weiterführende Artikel und Bücher. Das größte Manko des Buches ist die schlechte Darstellung mathematischer Formeln, die das Lesen sehr mühsam macht. Hier wäre etwas mehr Professionalität gefragt gewesen – insbesondere in Anbetracht des relativ hohen Preises des Buches. Jürgen Frank, Heidelberg

**Mitteilungen der
Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik,
Biometrie und Epidemiologie (GMDS) e.V.**

Brief des Präsidenten

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

wie Sie sicherlich alle wissen, habe ich am Ende der diesjährigen GMDS-Tagung in Ulm das Amt des Präsidenten von meinem Vorgänger, Herrn Professor Dr. Wolfgang Köpcke, übernommen. Ich darf mich auf diesem Wege herzlich für das in mich gesetzte Vertrauen bedanken und hoffe, dieses durch meine Arbeit in den nächsten 2 Jahren auch zu rechtfertigen. Dabei bin ich allerdings auf Ihre Mithilfe angewiesen: an die GMDS werden von verschiedenen Seiten Anfragen und Bitten um Beratung oder Stellungnahme abgegeben. Mit der Professionalisierung der Geschäftsstelle (unter anderem durch Einstellung eines hauptamtlichen Geschäftsführers) haben wir die Möglichkeit, auf solche Anfragen zeitnah zu reagieren. Selbstverständlich wird dabei der Präsident und das Präsidium wesentliche Arbeit zu leisten haben, jedoch wird auch die Geschäftsstelle in Absprache mit mir auf Sie, und natürlich insbesondere die Arbeitsgruppen-, Projektgruppen- und Arbeitskreisleiter zukommen und um Ihre Mithilfe bitten. Ich möchte alle Mitglieder der Gesellschaft herzlich bitten, uns bei dieser Aufgabe - wie auch häufig in der Vergangenheit geschehen - aktiv zu unterstützen!

Neu im Präsidium begrüßen darf ich Herrn Prof. Dr. R. Klar, der das Amt des 1. Vizepräsidenten übernommen hat und ihm herzlich zu seiner Wahl beglückwünschen. Ausgeschieden aus dem Präsidium ist der bisherige 2. Vizepräsident, Herr Prof. Dr. med. O. Rienhoff, dem ich an dieser Stelle den herzlichen Dank der Gesellschaft für die von ihm geleistete Arbeit im Präsidium und in der Außenvertretung der GMDS, sowohl als Präsident als auch als Vertreter bei der Arbeitsgemeinschaft der Medizinisch Wissenschaftlichen Fachgesellschaften (AWMF), aussprechen möchte. Großer Dank gilt ebenfalls meinem Vorgänger im Amt, Herrn Prof. Dr. W. Köpcke, für die von ihm geleistete Arbeit und immer vertrauensvolle Zusammenarbeit, auf die ich auch für die nächsten 2 Jahre zähle.

Dankworte auszusprechen gehört zu den ehrenvollen Pflichten eines Präsidenten, zumindest in seinem ersten Brief; ich darf Ihnen aber versichern, daß mir dies auch eine Herzensangelegenheit ist. In diesem Sinne möchte ich auch ganz besonders dem Tagungspräsidenten der Ulmer Tagung, Herrn Prof. Dr. W. Gaus, für die Ausrichtung seiner erfolgreichen Tagung in Ulm danken. Das wissenschaftliche Programm hatte hohes Niveau, die Organisation war ausgezeichnet und auch das sonstige Umfeld stimmte. Kurz: es hat sich gelohnt nach Ulm zu kommen. Mit der Auswahl der Beiträge und der Fertigstellung des Tagungsbandes ist der Kollege Gaus neue Wege gegangen. Insbesondere die Beteiligung jüngerer Wissenschaftler am Reviewingprozeß hat sich außerordentlich bewährt. Hieran werden die Organisatoren der Bremer-Tagung, Professor Dr. E. Greiser und Professor Dr. M.-B. Wischnewsky anknüpfen. Weitere Einzelheiten zu dieser Tagung (Achtung: Deadline für Abstracts 15.01.1998) finden Sie in diesem Mitteilungsblatt. Dank gilt auch dem ausscheidenden Schriftführer der GMDS, Herrn Dr. A. Heinecke, dessen Aufgaben nunmehr von Herrn Dr. med. J. Stausberg, Leiter der Arbeitsgruppe Medizinische Informatik an meinem Institut, wahrgenommen wird.

Leider hatten wir auf der Ulmer-Tagung auch eine traurige Nachricht entgegenzunehmen: das langjährige GMDS-Mitglied, unsere verehrte liebe Kollegin, Frau Professor Dr. Irene Guggenmoos-Holzmann verstarb am 11.09.1997. Die Beisetzung fand noch während der GMDS-Tagung unter Teilnahme des Präsidiums statt. Wir alle bedauern tief diesen Verlust und werden Frau Professor Guggenmoos-Holzmann, die sich um unsere Gesellschaft verdient gemacht hat, ein ehrendes Andenken bewahren. Einen Nachruf finden Sie jedenfalls in diesem Mitteilungsblatt.

Des weiteren kann und muß ich Ihnen berichten, daß die Mitgliederversammlung am 16.09.1997 die Entlastung des Präsidiums für das Geschäftsjahr 1996 beschlossen hat. Darüber hinaus hat die Mit-

gliederversammlung einer Erhöhung des **Mitgliederbeitrages** nur für Ordentliche Mitglieder auf DM 130,- pro Jahr mit großer Mehrheit zugestimmt. Demzufolge bleibt der Beitrag für Studenten unverändert. Die Gründe hierfür liegen in gestiegenen Kosten, die allerdings auch mit einem verbessertem Leistungsangebot für die Mitglieder einhergehen, und in der allgemeinen Preisentwicklung (der Mitgliedsbeitrag ist nunmehr seit fünf Jahren konstant geblieben). Ich hoffe in dieser Sache auf Ihr Verständnis und darf Sie noch einmal herzlichst bitten, bei der Entrichtung Ihrer Mitgliedsbeiträge vom Lastschrifteneinzugsverfahren Gebrauch zu machen. Auf diese Weise ersparen Sie der Gesellschaft und damit letztlich sich selbst unnötige Kosten!

Weiterhin zu berichten ist, daß die GMDS der Kooperation innerhalb der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie (DAE) zugestimmt hat und als Delegierten der GMDS im Vorstand der DAE Herrn Professor Dr. H. E. Wichmann und als seinen Stellvertreter Herrn Dr. W. Ahrens ab 01. Januar 1998 benannt hat. Neuer Sprecher ab diesem Datum wird Herr Professor Dr. H. Hense sein, dem ich auf diesem Wege die kollegiale Unterstützung des Präsidiums der GMDS zusichern möchte. Selbstverständlich wird der Fachbereich Epidemiologie auch weiterhin unter Leitung von Frau PD Dr. M. Blettner eigenständige Aktivitäten auf dem Gebiet der Epidemiologie in unserer Gesellschaft entfalten. In diesem Zusammenhang darf ich auf den beigelegten Fragebogen verweisen, der die Möglichkeit eines vergünstigten Bezugs des Journals "Epidemiology" erkunden soll. Seitens des Editors wurde ein 20 %iger Rabatt für Mitglieder der Gesellschaft oder aber bei einer genügend hohen Zahl von Abonnetten ein Subskriptionspreis von \$ 72 genannt. Ich darf Sie herzlichst bitten, den beiliegenden Fragebogen ausgefüllt an die Geschäftsstelle der GMDS zurückzuschicken. Ich glaube, daß ein solches Angebot nicht nur für die Mitglieder des Fachbereichs Epidemiologie, sondern auch für Mitglieder anderer Fachbereiche interessant sein kann.

Lassen Sie mich Ihnen zum Schluß noch kurz die Aufgaben für die nächsten 2 Jahre, wie Sie sich für mich darstellen, skizzieren:

1. Nachdem die GMDS-Struktur auf Fachbereichsebene konsolidiert ist, bedarf es einer stärkeren Verknüpfung unserer drei Fachgebiete, beispielsweise auch durch die Einrichtung fachbereichsübergreifender Arbeitsgruppen.
2. Vor dem Hintergrund einer zunehmenden Diversifizierung medizinisch wissenschaftlicher Fachgesellschaften und der Hinbewegung auf Europa, müssen die Möglichkeiten wissenschaftlich fundierter Politikberatung neu definiert werden. Hierzu zähle ich sowohl die Konsolidierung und den Ausbau unserer Position im nationalen Umfeld als auch die Auslotung der Möglichkeiten auf europäischer Ebene. Alle drei Fachgebiete müssen mittelfristig wissenschaftlich auf europäischer Ebene verankert sein. Die Wege hierzu werden den unterschiedlichen Wissenschaftslandschaften für Medizinische Informatik, Medizinische Biometrie und Epidemiologie angepaßt werden müssen.
3. Der Einsatz moderner Informationstechniken stellt sowohl eine Aufgabe für die innere Struktur der GMDS (Stichwort Internet, elektronische Kommunikation) als auch ein Gebiet der Beratung von Politik und Handlungsträgern im Gesundheitswesen dar.
4. Die zunehmende Spezialisierung von Fachgesellschaften bei immer geringer werdender Mitgliederzahl einzelner Fachgesellschaften schwächt nach meiner Überzeugung die Möglichkeiten der Wissenschaft, adäquat auf gesundheits- und wissenschaftspolitische Fragen reagieren zu können. Es ist daher unbedingt erforderlich, den Mitgliederbestand zu pflegen und auszubauen und darüber hinaus darüber nachzudenken, wie wir sinnvoll mit anderen Gruppen, die ähnliche Interessen wie wir verfolgen, zusammenarbeiten können. Hierzu wird es erforderlich sein, als Gesellschaft für Personen mit Arbeitsaufgaben in unserem Fachgebiet attraktiv zu sein und auch Möglichkeiten der Öffnung für andere Berufsgruppen zu prüfen.

Sie sehen, es gibt eine Fülle von Aufgaben, denen sich unsere Gesellschaft stellen muß, wenn sie in der Zukunft wie bereits in der Vergangenheit aktiv für die Verfolgung ihrer Ziele eintreten will. Hierzu bitte ich Sie alle um Ihre Mitarbeit!

Für das 4. Quartal des Jahres 1997 möchte ich den folgenden Kollegen im Namen der GMDS zum Geburtstag gratulieren und für die Zukunft alles Gute wünschen:

Das 65. Lebensjahr vollendet Herr Dipl.-Kfm. Horst Baur, den 60. Geburtstag feiert Herr Dr. med. Anton Waldherr.

Auch der Leiter des Fachausschusses Medizinische Informatik, Herr Prof. Dr. Joachim Dudeck, Gießen, feierte im Oktober seinen 65. Geburtstag, zu dem ich ganz herzlich gratuliere und für sein langjähriges Engagement in unserer Gesellschaft danke. Schließlich beging Herr Dr. med. Karl-Georg Boroviczeny im Oktober seinen 75. Geburtstag.

Dem Ehrenmitglied unserer Gesellschaft, **Herrn Prof. Dr. med. H. Immich** möchte ich ganz herzlich zum 80. Geburtstag gratulieren. Eine Laudatio finden Sie ebenfalls in diesem Mitteilungsblatt.

Ihr
Prof. Dr. K.-H. Jöckel



Fragebogen zum verbilligten Bezug von "Epidemiology"
(Editor: Professor Ken Rothman)

An den Geschäftsführer der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS) e. V.

Herrn
Dipl.-Vw. Thomas Banasiewicz
Geschäftsführer der GMDS
Herbert-Lewin-Str. 1
50931 Köln
Fax Nr.: 0221/4004-388

1. Der verbilligte Bezug von Epidemiology interessiert mich grundsätzlich

ja
nein

2. Falls ja, geben Sie bitte an zu welchem Preis Sie bereit wären diese Zeitschrift zu abonnieren.

Ich wäre bereit die Zeitschrift zu einem Preis von \$ 152 (20 % Discount) zu abonnieren.

Ein Bezug kommt für mich nur in Frage, wenn der Subskriptionspreis bei ca. \$ 72 liegt.

(Lassen Sie sich bitte beim Ankreuzen nicht von taktischen Überlegungen leiten, wir werden versuchen die günstigsten Bedingungen für alle Interessierten zu erreichen.)

Name, Vorname: _____

Adresse: _____

Datum

Unterschrift

Herbert Immich 80 Jahre

Prof. Herbert Immich, Ehrenmitglied der GMDS und emeritierter Ordinarius für Medizinische Dokumentation und Statistik an der Universität Heidelberg, hat am 30. August seinen 80. Geburtstag begangen.

Nach langjähriger Erfahrung als Truppenarzt, praktischer Arzt und Internist begann seine Heidelberger Zeit 1965 am Deutschen Krebsforschungszentrum. 1967 habilitierte er sich für das Fach „Medizinische Statistik und Dokumentation“. Das Institut für Medizinische Dokumentation, Statistik und Datenverarbeitung der Universität Heidelberg leitete Prof. Immich von 1971 bis zu seiner Emeritierung 1982.

Eines der ersten Standardinstrumente der Medizinischen Dokumentation verdanken wir Herbert Immich. Im Auftrag der GMDS entwickelte er den „Klinischen Diagnoseschlüssel (KDS)“.

Herbert Immich war einer der Initiatoren des Heidelberger/Heilbronner Studiengangs für Medizinischen Informatik. Er hat sich nach dessen Etablierung aktiv mit der Lehre in Medizinischer Statistik in diesen Studiengang eingebracht. Aus seiner Feder stammen viele methodische und inhaltliche Arbeiten. Unvergessen und unverwechselbar in seinem Stil ist sein Buch über „Medizinische Statistik“. Auf den Kongressen der GMDS und der Biometrischen Gesellschaft waren seine Zwischenrufe und Diskussionsbemerkungen gelegentlich gefürchtet. Dabei ging es meistens nur um wissenschaftliche Schlamperei und Ungenauigkeit, die er ohne Ansehen der Person bemängelte. Unvergessen sind mir seine Rezensionen über publizierte Klinische Studien in der AG „Therapeutische Forschung“ der GMDS.

Auch nach seiner Emeritierung und der Rückkehr in seine nordfriesische Heimat ist Herbert Immich mit Stellungnahmen, Publikationen und Kongreßbesuchen weiterhin aktiv in unserem Fachgebiet tätig. Die Kapitel seines Buches „Paradigma Epidemiologie - Briefe an eine ehemalige Studentin“ sind, wie er selbst im Vorwort schreibt, „Hohelieder auf die Klinische Forschung, aber es kann sein, daß die Klinischen Forscher es nicht merken“.

Alle, die Herbert Immich etwas näher kennen, wissen seine offene, aufrichtige und humorvolle Art zu schätzen. Mir persönlich werden die mit Prof. Sonnemann gesungenen Couplets auf der oberbayerischen Kreut-Alm anlässlich des Gesellschaftsabends des Interregionalen Biometrischen Kolloquiums 1980 unvergessen bleiben.

Im Namen aller Mitglieder der GMDS möchte ich Prof. Immich ganz herzlich gratulieren. Wir wünschen uns, daß Sie unser Fachgebiet weiterhin so engagiert, kritisch und gleichzeitig liebevoll begleiten.

Ihr

Wolfgang Köpcke

Nachruf

Statistische Methodik ist ein Denkzeug

Mit leicht fränkischem Zungenschlag bremsst dieser Ausspruch die Assoziationen, die sich bei *statistischer Methodik* in den Vordergrund drängen wollen: Raffinierte Berechnungen und schnelle Computer. Als Mitautorin des Buches *Medizinische Statistik* schrieb Frau Prof. Guggenmoos-Holzmann: *Die statistische Methodik ist also ein Denkzeug, dessen Gebrauch nicht nur bei der Strukturierung eigener Erfahrungen, sondern auch für die kritische Bewertung fremder Erfahrung von Nutzen ist.* Mit diesem Satz definierte sie ihren Arbeitsstil und läßt dabei Kants Definition dessen, was Aufklärung ist, anklingen. Im Zentrum ihrer Arbeit standen deshalb konzeptionelle Aspekte der statistischen Methodik.

Lehre bedeutete für sie Einübung in den kritischen Umgang mit statistischen Aussagen. Ihre Sammlung erhellender Beispiele überraschte mit immer neuen Köstlichkeiten, deren Witz und feinsinnige Argumentation den Gedanken der Zuhörer eine eindeutige Richtung wiesen.

In der klinischen Epidemiologie hinterfragte sie die Konzeptionen zur Bestimmung von Validität und Effizienz diagnostischer Maßnahmen. Effektivitätskonzepte von medizinischen, pflegerischen und rehabilitativen Versorgungsprozessen rückten immer stärker in ihr Interesse.

Frau Guggenmoos-Holzmann war fasziniert von der Schwierigkeit, das Paradies zu beschreiben: Die Beschäftigung mit Bewertungsinstrumenten für das Zusammenspiel verschiedener Dimensionen gesundheitsbezogener Lebensqualität öffnete den Weg zu Public Health. Sie sah Public Health als einen Arbeitsbereich, dessen Erfolg von der Zugänglichkeit des Gesundheitssystems und vom Zusammenspiel verschiedener akademischer Fachgebiete bestimmt ist. Ein Programm, das von ihr vehement und streitbar vertreten wurde.

Nicht nur mit dem Engagement in Public Health sondern auch durch die Gründung des Potsdam Institut für Pharmakoepidemiologie und Technologie-Anwendung, der Arbeitsgemeinschaft Pharmakoepidemiologie und die Mitgliedschaft im Verbund Klinische Pharmakologie Berlin/Brandenburg ließ sie die klassischen Grenzen der Klinik hinter sich und formulierte konzeptionelle Aspekte der statistischen Methodik in solchem Neuland: *Es bestimmt die Theorie, was man sehen kann.*

Die Gemengelage in einem Zustand der Durchschaubarkeit zu halten, gehörte zu ihrem wissenschaftlichen Verständnis und war ihr ein Schutz vor dem sich des Experten bemächtigen Drang zur Politikberatung.

Am 11. September 1997 verstarb Frau Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Irene Guggenmoos-Holzmann in Ulm an einer schweren Krankheit. Sie hat ein Vakuum hinterlassen, mit dem sie provozierend auf das Weitere Einfluß nehmen wird.

Information

Allen Mitgliedern wünscht die GMDS-Geschäftsstelle ein frohes Weihnachtsfest und ein gesundes neues 1998. Wir hoffen weiterhin auf eine gute Zusammenarbeit und werden uns auch im nächsten Jahr um eine Verbesserung der Serviceleistungen für unsere Mitglieder bemühen!

Extending Horizons of Clinical Research: The Role of Medical Statistics Internationales Symposium zum Gedenken an Frau Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Irene Guggenmoos-Holzmann

Termin: Montag, den 09.02.1998, 14.00 - 19.00 Uhr

Ort: Hindenburgdamm 27, 12203 Berlin, Hörsaal des Institutes f. Infektionsmedizin

Veranstalter: Freie Universität Berlin, Universitätsklinikum Benjamin Franklin
Institut für Medizinische Statistik, Epidemiologie und Informatik

Weitere Informationen: Sekretariat, Tel.: 030/8445-2091,-2092, Fax: 84454471,
<http://www.medizin.fu-berlin.de/statistik>

Eröffnung: Prof. Dr. P. Gaetgens, Erster Vizepräsident der Freien Universität Berlin; Prof.
M. Paul, Dekan des Fachbereiches Humanmedizin.

Referent/in:	Themen:
Prof. W. Spitzer Palo Alto, California,	The role of the pharmacoepidemiologist in the framework of clinical research
Prof. S. Wood-Dauhinée, Montreal, Canada	Assessing quality of life in clinical research: From where have we come and where are we going?
Prof. P. Hermanek, Erlangen	Prognoseforschung bei malignen Tumoren
Prof. A.R. Feinstein, New Haven, Connecticut	Past development and future challenges in clinical epidemiology
Prof. K.-H. Jöckel, Essen	Perspektiven der Klinischen Epidemiologie in Deutschland

Presseinformation der Gesellschaft für Medizinische Datenverarbeitung (Auszüge)

Triple P N.V. beteiligt sich an GMD - Gesellschaft für Medizinische Datenverarbeitung mbH. Die GMD - Gesellschaft für Medizinische Datenverarbeitung mbH, Köln und Triple P arbeiten künftig enger zusammen. Triple P erwarb am 31.07.1997 50% der Gesellschaftsanteile von GMD. Alleiniger Geschäftsführer der GMD ist Dr. med. Frank Warda.

Weitere Informationen: GMD Gesellschaft für Medizinische Datenverarbeitung, Bremsstr. 12, 50969 Köln, Tel.: 0221-9364100, Fax: 0221-93641011, e-mail: info@gmd.koeln.de, Internet: <http://www.gmd.koeln.de>

Jessika Dammert/Pressesprecherin, Tel.: 0221/93641041

Buchankündigung

Der Praxis-Computer als multimediales Managementwerkzeug

Das SpringerLoseblattSystem „Praxis und Computer“ vermittelt auf über 1.700 Seiten nicht nur Grundlagenwissen zu Systemen, medizinischen Anwendungen und Betrieb von PC und Computernetzen. Durch die viermonatlichen Ergänzungslieferung hält es den Leser vor allem über aktuelle Entwicklungen auf dem laufenden: So stellt der Medizininformatiker und -publizist Gunther Eysenbach die Struktur, Dienste, Kosten und Zugangsmöglichkeiten der kommerziellen Onlinedienste (via Inter- oder Intranet) für Mediziner vor. Eine laufend aktualisierte Sektion des Werks informiert über medizinische Informationssysteme bis zu Teachware und Patientenaufklärung auf CD-ROM. Ausführlich widmen sich Fachautoren dem Thema „Datenschutz“ und „Datensicherheit“. Da Leistungserbringer per Gesetz verpflichtet sind, Patientendaten zu verschlüsseln, ist der Einsatz kryptographischer Verfahren und der digitalen Unterschrift für viele Mediziner unverzichtbar. In „Praxis und Computer“ erfährt der Leser, welche Verschlüsselungsformen sich für welchen Zweck besonders eignen und wie sowohl Daten als auch Systeme in Kommunikationsnetzen nach dem jetzigen Stand der Technik vor Zugriffen und Manipulationen geschützt werden.

Schäfer, o.P., Eysenbach, G., Lamers, W. (Hrsg.): „Praxis und Computer. Organisation, Abrechnung, Fachwendungen.“. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, 1997. Best.-Nr. 2649. DM 248,- (2 Bde.). Mit zahlreichen Tabellen und Abbildungen. Drei Ergänzungslieferungen jährlich. Seitenpreis der Folgelieferungen: ca. 0,52 DM.

Sonderkonditionen zum Bezug zweier Fortbildungs-CD-ROMs der Bayerischen Landesärztekammer zu den Themen „Ernährung und Gesundheit“ sowie „Schutz vor Infektionen/Impfen“

Information: Bayerische Landesärztekammer, Frau Keller, Mühlbaaurstr. 16, 81677 München, Tel.: 089-4147209, Fax: 089-4147831

Stellenausschreibung

Der Fachbereich MND der Fachhochschule Frankfurt am Main sucht eine Professorin oder einen Professor (Bes.Gr. C2 BBesG) für das Fachgebiet „Informatik im Gesundheitswesen“. Der vollständige Ausschreibungstext kann beim Dekanat des Fachbereichs angefordert werden: Tel.: 069/15332728, Fax: 069/15332727.

Ankündigungen

25 Jahre Medizinische Informatik Heidelberg/Heilbronn

Der Studiengang Medizinische Informatik Heidelberg/Heilbronn feiert in der Fachhochschule Heilbronn am 16.01.1998 sein 25-jähriges Bestehen. Dazu laden die Studierenden, Dozentinnen und Dozenten interessierte Mitglieder der GMDS herzlich ein. Kernveranstaltungen sind der eigentliche Festakt (16.30 Uhr in der Aula mit einem Vortrag von Herrn Prof. Dr. J. van Bommel, Rotterdam zum Thema „Ausbildung in Medizinischer Informatik heute für das 21. Jahrhundert“ und der Verleihung der Ehrenmedaille der Fachhochschule an Prof. Dr. C.-T. Ehlers, Göttingen) und, für alle Junggebliebenen, die MI-Jubiläums-Party ab 19.00 Uhr im Foyer. In einem Begleitprogramm gibt es Informationen zum Studiengang (ab 14.00 h im Foyer) und Vorträge zum Thema „Telemedizin“ (ab 14.30 Uhr im Hörsaal D002).

Wenn Sie am Festakt und/oder der Party teilnehmen wollen, bitten die Organisatoren Sie um eine kurze schriftliche Mitteilung, möglichst bis 15.12.1997, an: Sekretariat Medizinische Informatik, Fachhochschule, Max-Planck-Str. 39, 74081 Heilbronn (Fax: 07131/252470, Tel.: 07131/504416).

43. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS) e.V.

„Methoden der Medizinischen Informatik, Biometrie und Epidemiologie in der modernen Informationsgesellschaft“

14. bis 16. September 1998 findet in Bremen im Rahmen der Bremer Tagungswoche '98 die 43. Jahrestagung der GMDS zusammen mit der UI '98 und KI '98 statt. Tagungsorte sind das Marriott Hotel Bremen, World Trade Center und Hotel zur Post in Bremen. Die Tagung wird von der GMDS in Kooperation mit der Universität Bremen, BIPS und TZI durchgeführt.

Abstracts sollten bis zum 15.01.1998 eingereicht werden:

über **Internet** <http://www.tzi.org/tzi/tw-98>, weitere Informationen erhalten Sie über Thomas Banasiewicz, c/o BIPS, Postfach 10 67 67, 28067 Bremen, Tel.: 0421/5959667, Fax: 0421/5959675, e-mail: gmds98@bips.uni-bremen.de.

Tagungsleitung: Prof. Dr. med. Eberhard Greiser, Bremer Institut für Präventionsforschung und Sozialmedizin (BIPS), Prof. Dr. Manfred B. Wischnewsky, Technologiezentrum Informatik (TZI), Universität Bremen

22. Jahrestagung Künstliche Intelligenz (KI-98)

15.-17. September 1998 in Bremen

Die KI-98 wird vom 15.-17. September 1998 in Bremen stattfinden. Sie ist eingebunden in eine Tagungswoche, die aus der GMDS-Jahrestagung (Medizininformatik), der KI-Tagung und dem Umweltinformatiksymposium (UI) besteht. Die KI-Tagung findet somit in zeitlicher

Kombination mit zwei interessanten und wichtigen Anwendungsgebieten statt. Daraus folgt das Schwerpunktthema der KI: „*Intelligente Methoden im Umweltschutz, der Medizin und Logistik*“. Daneben ist die KI-98 aber auch die „normale“ KI-Jahrestagung. Die KI-98 hat mit der GMDS- und mit der UI-Tagung jeweils einen Überschneidungstag. An diesen Tagen finden gemeinsame Workshops und mit der Umweltinformatik auch gemeinsame Hauptvorträge statt.

Termine:

30.11.97 Deadline Workshopvorschläge
 15.3.98 Deadline Fachbeiträge
 15.5.98 Deadline für Aussteller
 15.5.98 Deadline für Workshopbeiträge
 15.-17.9.98 KI-98 in Bremen

Weitere Informationen: <http://www.tzi.org/tzi/tw-98/ki-98>

Tagungssekretariat: Christine Harms, Tel: 02241-14-2473, Fax: 02241-14-2472, e-mail: christine.harms@gmd.de

Einreichen von Vorschlägen: Vorschläge für Workshops sollen so bald wie möglich beim Workshop-Koordinator (Prof. Dr. Hans-Dieter Burkhard s.u.) eingereicht werden, spätestens aber bis zum 30.11.97. Das Programmkomitee entscheidet über die Auswahl der eingegangenen Vorschläge. Die Benachrichtigung erfolgt bis zum 15.12.1997.

Zur KI-Tagung erscheint Ende Juni 1998 ein Heft der KI-Zeitung, in dem auch die Programme der Workshops veröffentlicht werden. Der Termin für die Übermittlung der (ggf. vorläufigen) Programme durch die Organisationskomitees ist der 31.5.98.

Workshop-Koordinator: Prof. Dr. Hans-Dieter Burkhard

Institut für Informatik, Humboldt Universität zu Berlin, Axel-Springer-Str. 54a,
 D-10099 Berlin, Tel. +49 +30 20181 213, Fax. +49 +30 20181 216,
 e-mail: hdb@informatik.hu-berlin.de

Unter der folgenden Adresse finden sich weitere Informationen zur KI-98 sowie Aktuelles zum Thema Workshops: <http://www.tzi.org/tzi/tw-98/ki-98>

Veranstaltungen der Akademie Medizinische Informatik

**1. Seminar "Stand Übergang ICD-9 ICD-10 und Änderungen durch ICD-10"
 (Wiederholungskurs)**

Termin, Ort: 15.12.97, DKFZ, Heidelberg
 Zielgruppe: Ärzte im Krankenhaus, niedergelassene Ärzte, Medizinische Dokumentare.
 Referent: Dr. Albrecht Zaiß
 Teilnahmegeb.: Mitglieder von GI, BVMI, DVMD, GMDS 320.- DM
 (Sonstige 800.- DM, Studierende 160.- DM)
 Hinweis: *Dieses Seminar kann für den Erwerb des gmds-Zertifikats 'Medizinische Informatik' angerechnet werden.*

2. Seminar "Telekommunikation in der Medizin"

Termin, Ort: 17.12.97, DKFZ, Heidelberg
 Zielgruppe: Ärzte und Medizinische Informatiker, die an den neuen Möglichkeiten der kooperativen Telekommunikation unter Einbeziehung med. Bilder interessiert sind.
 Referenten: Dr. sc. hum Uwe Engelmann, Dr. rer. nat. Heinz Handels, Dr. Ulrich Lochmann
 Teilnahmegeb.: Mitglieder von GI, BVMI, DVMD, GMDS 320.- DM
 (Sonstige 800.- DM, Studierende 160.- DM)

- 3. Seminar "Krankenhausinformationssysteme"**
 Termin, Ort: 29.-30.1.98, Kopfklinik, Universität Heidelberg
 Zielgruppe: Praktiker, die mit Krankenhausinformationssystemen befaßt sind, sei es als Mitarbeiter im Krankenhaus, in Beratungsunternehmen oder bei Herstellern von Soft- und Hardwareprodukten für Krankenhäuser. Mitarbeiter von Instituten für Medizinische Informatik, Klinikrechenzentren, DV-Abteilungen in Krankenhäusern. Nicht zuletzt kann das Seminar auch für Entscheidungsträger von Interesse sein.
 Referenten: Prof. Dr. Reinhold Haux, Dr. sc. hum. Roland Sawinski, Dipl.-Inform Paul Schmücker, Prof. Dr. Alfred Winter
 Teilnahmegeb.: Mitglieder von GI, BVMI, DVMD, GMDS 500.- DM (Sonstige 1.200.- DM, Studierende 300.- DM)
 Auskunft: Frau P. Skalecki, Universität Heidelberg, Abt. Medizinische Informatik, Im Neuenheimer Feld 400, 69120 Heidelberg, Tel.: 06221/56-7398, Fax: 06221/4997, e-mail: Petrak.Skalecki@kzrzmail.krz.uni-heidelberg.de

Veranstaltungen 1997/1998 des Zentrum Biometrie

- Veranstaltung: ICH**
 Termin, Ort: 15.01.1998 in der Ruhr-Universität Bochum
 Zielgruppe: Biometriker, Ärzte aus der pharmazeut. Industrie und Universitäten
 Referent: Prof. Dr. Joachim Röhmel, Berlin
 Teilnahmegeb.: Mitglieder: 350,-DM, Studierende 70,-DM, Sonstige 450,-DM
- Veranstaltung: ICH-GCP**
 Termin, Ort: 27.02.1998 in München
 Zielgruppe: Biometriker, Ärzte aus der pharmazeut. Industrie und Universitäten
 Referentin: Dr. Dagmar Chase, München
 Teilnahmegeb.: Mitglieder: 350,-DM, Studierende 70,-DM, Sonstige 450,-DM
- Veranstaltung: Weiterführende Statistik**
 Termin, Ort: 05.03. - 06.03.1998 in Ulm
 Zielgruppe: Das Seminar richtet sich an Personen, die medizinische Daten auswerten und dieses nicht nur auf der Basis von Zwei-Gruppen-Vergleichen durchführen wollen.
 Referent: Dipl.-Stat. Martina Kron, Universität Ulm
 Teilnahmegeb.: Mitglieder: 600,-DM, Studierende 100,-DM, Sonstige 700,-DM
- Veranstaltung: Pharmakoökonomie**
 Termin, Ort: 09.03.1998 in der Ruhr-Universität Bochum
 Zielgruppe: Biometriker, Ärzte aus der pharmazeut. Industrie und Universitäten
 Referent: Dipl.-Stat. Annette Pfahlberg, Göttingen
 Teilnahmegeb.: Mitglieder: 350,-DM, Studierende 70,-DM, Sonstige 450,-DM
- Veranstaltung: Wiedereinstieg in die Statistik**
 Termin, Ort: 13.03.1998 in der Ruhr-Universität Bochum
 Zielgruppe: Personen ohne statistische Ausbildung, die in ihrem Arbeitsumfeld mit Statistik zu tun haben und ihr Wissen vertiefen oder auffrischen wollen

Referent: Dr. D. Compagnone, Ludwigshafen
 Teilnahmegeb.: Mitglieder: 350,-DM, Studierende 70,-DM, Sonstige 450,-DM

Auskunft: Walter Dieckmann, Akademie für öffentliche Gesundheit, Ruhr-Universität, D-44780 Bochum, Tel.: 0234/700-5162, Fax: 0234/4325, e-mail: Walter.Dieckmann@rz.ruhr-uni-bochum.de
<http://www.amib.ruhr-uni-bochum.de>

Der Fachbereich Epidemiologie teilt folgende Veranstaltungstermine mit:

Kurs I: Deskriptive epidemiologische Methoden (Mo-Mi)

- Maßgrößen für Krankheitshäufigkeiten
- Maßgrößen für die Assoziation zwischen Krankheiten und Risikofaktoren
- Statistische Grundbegriffe
- Schließende Statistik

Kurs II. Analytische epidemiologische Methoden (Mi-Fr)

- Typen epidemiologischer Studien
- einfache Auswerteverfahren
- Verzerrungskontrolle
- Auswerteverfahren

Kurs III: Berufsepidemiologie (Mo-Mi)

- Ermittlung und Quantifizierung von beruflichen Expositionen
- Berufliche Krebsrisiken
- Methodische Besonderheiten in der Berufsepidemiologie
- Epidemiologie im Betrieb
- Nutzung von Registerdaten

Termin: 02.03. - 06.03.1998

Kursdauer: Je Kurs jeweils vier Halbtage, von Mo., Mittag bis Mi., Mittag bzw. von Mi., Mittag bis Fr., Mittag

Ort: GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit, Neuherberg, München

Kosten: ein Kurs DM 500,-, zwei Kurse DM 950,-, reduzierte Gebühr für Teilnehmer, deren Kosten nachweislich nicht vom Arbeitgeber getragen werden, beträgt ein Kurs DM 300,-; zwei Kurse DM 550,-

Information: Martina Ullmann, GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit, Institut für Epidemiologie, Ingolstädter Landstr. 1, 85764 Neuherberg, Tel.: 089/3187-4562, Fax: 089/3187-3365

Pressemitteilung der Arbeitsgruppe Internet

Die Arbeitsgruppe Internet der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS) e.V. bietet einen kostenlosen Informationsdienst für Ärzte an. Interessierte Kollegen können sich per E-Mail an die folgenden Mitglieder der Arbeitsgruppe wenden. Beantwortet werden Fragen zur Suche nach Informationen im Internet. Die Arbeitsgruppe unterstützt keine technischen Fragen zum Internetzugang, Software- oder Hardwarebeschaffung. Bitte richten Sie Ihre Anfragen an ein Mitglied der Arbeitsgruppe in Ihrer Nähe.

Bonn	Dipl.-Inform. Jochen Rüchardt	ruechard@imsdd.meb.uni-bonn.de
Bonn	Dr. Gustav Quade	gustav@immsdd.meb.uni-bonn.de
Berlin	Dipl.-Pol. Anke Scheiber	ifg.ph-doc@tu-berlin.de
Berlin	Dr. Wolfgang Fabricius	w.fabricius@bgvv.de
Frankfurt	Dr. W. Kirsten	W.Kirsten@add-uni-frankfurt.de
Greifswald	Dr. Frank Heydenreich	kid@uni-greifswald.de
Heidelberg	Prof. Claus Köhler	c.o.koehler@dkfz-heidelberg.de
München	Dr. Klaus Adelhard	ade@ibe.med.uni-muenchen.de
München	Dr. Sixtus Allert	allert@ch-i.med.uni-muenchen.de

Die Arbeitsgruppe Internet möchte mit dieser Aktion die Nutzung des Internets durch Ärzte fördern und zur Verbreitung dieses neuen, interessanten Informationsmediums beitragen.

Veranstaltungskalender

Diese Termin- und Themenübersicht enthält nur Veranstaltungen, von denen die Bearbeiter glauben, daß sie das Interesse der Mitglieder der GMDS und aller Leser der Mitteilungen finden. Die Übersicht dient der Information und Terminkoordination. Für die Richtigkeit der Angaben, die uns von den Veranstaltern übermittelt werden, können wir keine Gewähr übernehmen.

61. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie

* 19.11. - 22.11.1997 * in Berlin, ICC

Information: Prof. Dr. H.-J. Oestern, Unfallchirurgie Allgem. Krankenhaus, Siemensplatz 4, 29223 Celle, Tel.: 05141-721100, Fax: 05141-723129

MEDICA '97

28. Internationale Fachmesse und Kongreß
der MEDICA Gesellschaft zur Förderung der Medizin. Diagnostik

* 19.11. - 22.11.1997 * in Düsseldorf, Messegelände

Information: MEDICA Ges. z. Förderung der Medizin. Diagnostik, Löffelstr. 1, 70597 Stuttgart, Tel.: 0711/7651454, Fax: 0711/766992

4. Dt. Interdisziplinärer Kongreß für Intensivmedizin und Notfallmedizin

der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)

* 26.11. - 29.11.1997 * in Hamburg

Information: Prof. Dr. W. Dick, Klinik für Anästhesiologie der Univ., Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz, Tel.: 06131-177117, Fax: 06131-176649 bzw. Hamburger Messe- und Kongreß GmbH, M. Rieger/Frau C. Kuchenbuch, Tel. 040-35692341, Fax: 040-35692269

2. Internat. Kniesymposium/Knieendoprothesen Probleme

unter Schirmherrschaft der Dt. Ges. für Orthopädie und Traumatologie

* 27.11. - 29.11.1997 * in Strasbourg

Information: Prof. L. Rabenseifner/Dr. M. Krämer, Orthopädische Klinik, Ebertplatz 12, 77654 Offenburg, Tel.: 0781-4722904, Fax: 0781-2996

Workshop „Online Monitoring in der Medizin“

* 28.11. - 29.11.1997 * in München

Information: Martin Daumer, Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie, Ismaninger Str. 22, 81675 München, e-mail: online@imse.med.tu-muenchen.de und <http://www.imse.med.tu-muenchen.de/stat/online>

TELEKOM-ANWENDER-KONGRESS '97

* 02.12. - 03.12.1997 * in Köln, Hotel Hyatt Regency

Information: telak TELEKOMMUNIKATIONS GmbH, Olper Straße 37, 51491 Overath, Tel.: 02204-970250, Fax: 02204-970412

3. Lübecker Symposium Qualitätsmanagement im Gesundheitswesen

„Management von Qualität, Risiken und Kosten im ambulanten und stationären Bereich“

Zeit: 04. - 06. Dezember 1997, Tagungsort: Lübecker Musik- und Kongreßhalle

Information: Dr. med. Gregor Viethen, I. Jahnke, S. Lachmann, Referat Qualitätsmanagement, MU Lübeck, Ratzeburger Allee 160, Haus 36a, 23538 Lübeck
Tel. 0451/500-4891 - Fax: 0451/500-6757

Heidelberger Archivtage 1997

9. Treffen der GMDS-Arbeitsgruppe „Archivierung von Krankenunterlagen“

* 11.12. - 12.12.1997 * in Heidelberg, Renaissance Hotel

Themen: Erfahrungsberichte über digitale Archive aus mehreren Krankenhäusern, Ordnungsmäßigkeit und Revisionsfähigkeit digitaler Archive, rechnerunterstützte Dokumentenerzeugung, geeignete Speichermedien, künftige Relevanz des Mikrofilms

Information: Paul Schmücker, Leiter der GMDS-Arbeitsgruppe „Archivierung von Krankenunterlagen“, Medizinische Informatik, Universität Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 400, 69120 Heidelberg, Tel.: 06221/56-7482/83, Fax: 06221/56-4997, e-mail: paul_schmuecker@krzmail.krz.uni-heidelberg.de

OMNICARD 1998 - Einsatz der Chikarte im Gesundheitsbereich

Teilforum 3 B

* 16.01.1998 * in Berlin, Grand Hotel Esplanade

Information: in TIME Berlin, Seesener Straße 53, D-10711 Berlin, Tel.: + 49/(0)30/89092-852, Fax: +49/(0)30/890 92-854

22. Interdisziplinäres Forum der Bundesärztekammer (BÄK)

* 28.01. - 31.01.1998 * in Köln, Maritim Hotel

Information: Dr. Justina Engelbrecht, Dez. Fortbildung der BÄK, Postfach 410220, 50862 Köln, Tel.: 0221-4004-415/416, Fax: 0221-4004-388

22. Jahrestagung der Gesellschaft für Klassifikation e.V. (GfKI)

„Klassifikation im Informationszeitalter“

* 04.03. - 06.03.1998 * in Dresden, Technische Universität

Schwerpunkt: Herausforderungen der Informationsgesellschaft an Datenanalyse und Wissensverarbeitung

Information: Prof. Dr. H. Locarek-Junge, Technische Universität Dresden, Fakultät Wirtschaftswissenschaften, Lehrstuhl für Betriebswirtschaftslehre, insbes. Finanzwirtschaft, Mommsenstr. 13, D-01062 Dresden, Tel.: 0351/463-5993, Fax: 0351/463-5404, e-mail: gfkl@tu-dresden.de - *Anmeldung bis zum 15.11.1997*

KIK Kommunikations- und Informationssysteme im Krankenhaus von morgen

Institute for International Research

* 16.02. - 18.02.1998*, Hilton Hotel, Düsseldorf (*Alle Tage sind getrennt buchbar*)

Information: Bettina Falckenthal, Projektleiterin, I.I.R. GmbH & Co., Tel.: 06196/585-272,
Fax: 06196/585-240, e-mail: falckenthal@iir-germany.com

3. Workshop der Projektgruppe „Internet“**Evaluation von Internetressourcen**

* 27.03.1998 * in Bonn, Universität, Hörsaal des Nervenzentrums

Vortragsanmeldung: Einseitiger Abstract per E-Mail bis 15. Januar 1998 an den Veranstalter.

Es werden *keine Teilnahmegebühren* erhoben.

Information: GMDS Projektgruppe „Internet“, Dr. Klaus Adelhard, Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie, Universität München, Marchioninistraße 15, 81377 München, Tel.: 089-70954495, Fax: 089-701000

e-mail: ade@ibe.med.uni-muenchen.de

World-Wide-Web: <http://www.med.uni-muenchen.de/ibe/internet/workshop98.html>

10. Münster-Freiburg-Symposium

der Dt. Ges. für Nuklearmedizin

* 07.02.1998 * in Freiburg i.Br.

Information: Prof. E. Moser, Abt. Nuklearmedizin, Hugstetter Str. 55, 79106 Freiburg i.Br.,
Tel.: 0761-2703913, Fax: 0761-2703930

Bildverarbeitung für die Medizin - Zweiter Aachener Workshop**Algorithmen - Systeme - Anwendungen**

* 26.03. - 27.03.1998 * im Klinikum der RWTH Aachen

Einreichen der Beiträge für Vorträge, Poster- und Systemdemonstrationen mit maximal 500 Worten senden Sie bitte bis zum 21.11.1997 als e-mail: bvm98@imib.rwth-aachen.de oder als ASCII-Textfile auf Diskette: Institut für Medizinische Informatik - Bildverarbeitung für die Medizin '98 - , Pauwelsstr. 30, 52057 Aachen

Veranstalter: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Klaus Spitzer

Weitere Informationen: Dipl.-Ing. Thomas Lehmann, Institut für Medizinische Informatik, 52057 Aachen, Tel.: 0241/80-88793, Fax: 0241/8888426, e-mail: lehmann@computer.org

Praxis der Informationsverarbeitung im Krankenhaus**3. Fachtagung der AG „Krankenhausinformationssysteme“ der GMDS**

* 07.05. - 08.05.1998 * in Leipzig

Information: Gabriele Herrmann, Universität Leipzig, Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie (IMISE), Liebigstraße 27, D-04103 Leipzig, Tel.: 0341/97-16132, Fax: 0341/97-16109, e-mail: herrmann@imise.uni-leipzig.de

Umwelthinformatik 98 - 12. Internationales Symposium**"Informatik für den Umweltschutz"**

* 16.09.-18.09.1998 * in Bremen

"Vernetzte Strukturen in Informatik, Umwelt und Wirtschaft"

Information: K. Christoph Ranze, Universität Bremen, FB 3, Technologie-Zentrum Informatik, Postfach 330440, 28334 Bremen, <http://www.tzi.org/zi/tw-98/ui-98>

Einreichung von Kurzfassungen: Termin bis 13. Februar 1998

Als neue Mitglieder begrüßen wir

Dipl.-Inf. , Dipl.-Kfm. Michael Becker Postfach 721109 30531 Hannover Tel.: 0511-526241 Fax: 0511-526258 e-mail: mi42be@aol.com	Dr. Christina Birtsch Auf dem Acker 22 53347 Alfter Tel.: 0228/640408
Dr. med. Peter Boll Lindenallee 96 24161 Altenholz Tel.: 0431/324424 Fax: 0431/324424 e-mail: Peter.Boll@kiel-neburf.de	André Buckisch Kassenärztliche Vereinigung Sachsen-Anhalt Onkologische Leitstelle Doctor-Eisenbart-Ring 2 39120 Magdeburg Tel.: 0391/6276556
Dipl.-Statistikerin Gerlinde Dahmen Am Bergsteig 10 A 81541 München Tel.: 089/6921105	Dipl.-Math. Volker Emde Asterweg 21 55126 Mainz
Stephan Essmeyer Hochfellnstraße 29 84427 St. Wolfgang Tel. 08085/1086	Dr. med. Stephan Gaitzsch Behandlungszentrum Vogtareuth Krankenhausstr. 20 83569 Vogtareuth Tel.: 08038/900/9001310
Dr. med. Edeltraud Garbe Potsdam Institut für Pharmakoepidemiologie u. Technologie-Anwendung Otto-Erich-Str. 7 14482 Potsdam Tel.: 0331/7481998 Fax: 0331/715126	Dr. Heinz-Werner Goebel Hauptstraße 12 a 51491 Overath Tel.: 02206/869349
Dr. med. Martin Göttler Stiftsbogen 160 81375 München 089/703540	Prof. Dr. rer. nat. habil. Gert Grieszbach Joliot-Curie-Str. 57 99423 Weimar Tel.: 03643/850134 Fax: 03643/850135 e-mail: grieszbach@informatik.tu-ilmenau.de
Sonja Hartung Pilotystr. 67 45147 Essen Tel.: 0201/745377	Birigt Heidergott Breite Str. 39 14199 Berlin
Dr.-Ing., Dipl.-Inform. Reiner Herpers GSF-Forschungszentrum MEDIS-Institut Ingolstädter Landstr. 1	Dipl.-Kfm. Frank Hildebrand ITB GmbH Gleueler Str. 269 50935 Köln

85764 Oberschleißheim Tel.: 089-3187-4191 Fax: 089-31873326 e-mail: herpers@gsf.de	Tel.: 0221-943669-0
Dipl.-Psych. Andreas Ihrig Institut für Poliklinik für Arbeits- und Sozialmedizin der Universität Heidelberg Hospitalstr. 1 69115 Heidelberg Tel.: 06221-565124	Dr. med Miroslav Ivandic Institut für Klinische Chemie Städtisches Krankenhaus Bogenhausen Englschalkinger Str. 77 81925 München Tel.: 089-9270-2279 Fax: 089-9270-2113 e-mail: WGUH@PC.LABOR.UNI.-Bremen.de
Gisela Kassens Pfälzer Str. 48 50677 Köln Tel.: 0221-230288	Annette Kollar Bremer Str. 72 10551 Berlin Tel.: 030-3951810 Fax: 030-395-1810 e-mail: a.kollar@id-berlin.de
Dipl.-Inform. Thorsten Krian Binnenbruchweg 2 46569 Hünxe Tel.: 02858/9286	Dr. med Hans-Georg Krumpaszy Bachemer Str. 4 50931 Köln
Oliver Kuß Alstater Str. 21 69124 Heidelberg Tel.: 06221/782917 e-mail: o.-kuss@derma.med.uni- erlangen.de	Markus Lindlar Kath. Krankenhaus im Siebengebirge Ärztlicher EDV-Koordinator Schülgenstraße 15 53604 Bad Honnef
Diplom-Statistiker Moritz Marquardt GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit Institut für medizinische Informatik Ingolstädter Landstr. 1 85764 Neuherberg Tel.: 089/3187-4469 Fax: 089/3187-4448 e-mail: marquardt@gsf.de	Dr. rer. nat. Herbert Mayer Beethovenweg 14 58313 Herdecke Tel.: 02330/12384
Dipl.-Stat. Jürgen Medding NOVO NORDISK Pharma GMBH Brucknerstr. 1 55127 Mainz Tel.: 06131-903263	Dr. med. Wolfgang Nagel Universitätskliniken Bonn Institut für Medizinische Statistik Dokumentation und Datenverarbeitung Sigmund-Freud Straße 25 53127 Bonn Tel.: 0228/2874684 e-mail: nagel@mail.meb.uni-bonn.de

<p>Angela Ollesch Cunostr. 59 a 14193 Berlin Tel.: 030/8254841</p>	<p>Ingmar A. Sanden Klinik für Anästhesiologie Universität Heidelberg Im Neuenheimer Feld 110 69120 Heidelberg Tel.: 06221-56-6111 e-mail: Ingmar-Sanden@krzmail.krz.uni-Heidelberg.de</p>
<p>Dr. med. Christoph Schürmann Klinikum Krefeld Kinderklinik Lutherplatz 40 47805 Krefeld Tel.: 02151/322352 Fax: 030-395-1810</p>	<p>Dr. Hanno Ulmer Institut für Biostatistik Universität Innsbruck Schöpfstr. 41 A-6020 Innsbruck Tel.: +43-512 507 3201</p>
<p>Dipl.-Ing. Jörg Walther MEDIAGATE Medical Services Kimpler Str. 294 47807 Krefeld Tel.: 02151/377870</p>	<p>Dr. med. Dipl.-Inf. Jutta Weckermann Zentrale Einrichtung Informationsverarbeitung Uniklinik Essen Hufelandstr. 55 45122 Essen Tel.: 0201/7234543</p>

Als studentische Mitglieder begrüßen wir

<p>Daniel Diekmann Maxstr. 19 a 13347 Berlin Tel.: 030/4551804</p>	<p>Monika Oswald Preystr. 2 22303 Hamburg Tel.: 040/2703767 Fax: 040/2704454</p>
<p>Uwe Siebert Vollmannstr. 12 81927 München Tel.: 089/916770 Fax: 089/916770 e-mail: sieb@lrz-muenchen.de</p>	

Beschreibung statistischer Methoden zur Krankheitsprävention

Preissenkung

Lothar Heinemann
Herbert Sinnecker

Epidemiologische Arbeitsmethoden

 GUSTAV
FISCHER

1994, 702 S., 129 Abb., 110 Tab., geb.
bisher DM 298,-
jetzt DM 148,-
ISBN 3-334-60425-X

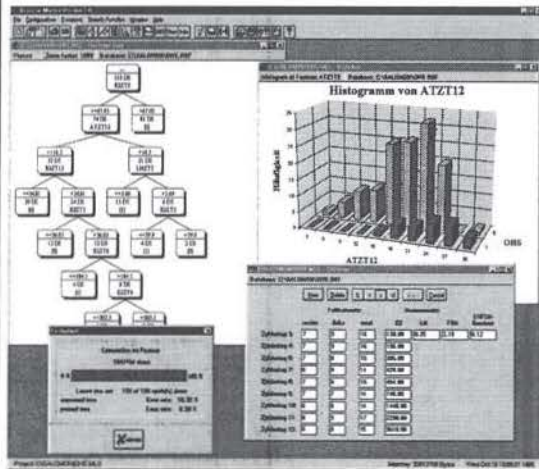
- Fakten und Wertungen zu epidemiologischen und präventiven Grundproblemen und Aufgaben
- Epidemiologische Überwachung von Infektionskrankheiten und nicht übertragbaren chronischen Krankheiten
- Grafiken, Tabellen, Erhebungsunterlagen, Fragebögen und Rechenbeispiele dienen der raschen Nachvollziehbarkeit und Orientierung



GUSTAV
FISCHER

Decision Master 2.0

Wollen Sie mehr aus Ihren Daten machen?
Inductive Machine Learning Tool



Lernen Sie automatisch Wissen aus Fallsammlungen
 Nutzen Sie dieses Wissen für die Klassifikation und Diagnose

Leistungsmerkmale:

- Generierung und Darstellung von Entscheidungsbäumen und Regelsätzen
- Diagnoseunterstützung
- Statistische Datenanalyse
- Datenbanksupport
- Validierungswerkzeuge
- Protokollierung aller Ergebnisse
- Verfügbar ab Windows® 3.1

Institut für Bildverarbeitung und angewandte Informatik e.V.
 Arno-Nitzsche-Straße 45, 04277 Leipzig
 Tel. (0341) 8665 669, Fax: (0341) 8665 636

Neue Wissenschaft.



Ernährungsepidemiologie. Mensch, Ernährung, Umwelt. Dr. Ulrich S. Oltersdorf. 1995. 351 S., 59 Abbildungen. Kt. DM 88,- / öS 642,- / sFr 80,-. ISBN 3-8001-2146-8

Die Ernährungsepidemiologie ist ein neues Teilgebiet der Ernährungswissenschaften und umfasst das Sammeln, Ordnen und Bewerten von Informationen über Handlungen und deren Beweggründe sowie deren Auswirkungen auf den Ernährungs- und Gesundheitszustand im Bereich der Ernäh-

rung des Menschen. **DIE THEORIEN UND METHODEN DER ERNÄHRUNGSEPIDEMIOLOGIE WERDEN VORGESTELLT UND DISKUTIERT.** Außerdem wird ein Konzept für die empirische Erfassung der Beziehungen zwischen Ernährung, Mensch und Umwelt entwickelt.

Coupon Ihrer Buchhandlung geben oder senden an:
 Verlag Eugen Ulmer, Postf. 70 05 61, 70574 Stuttgart.

BUCH-COUPON

- Senden Sie mir das Buch „Ernährungsepidemiologie“ zum Preis von DM 88,- / öS 642,- / sFr 80,-. Best.-Nr. 21468.
- Senden Sie mir kostenlos Ihr Gesamtverzeichnis „Ulmenblatt“.

Datum/Unterschrift _____

Name/Vorname _____

Straße/Nr. _____

PLZ, Ort _____



Biometrie 4/97