

*Der Geist der Medizin ist leicht zu fassen.
Ihr durchstudiert die große und kleine Welt,
Um es am Ende gehen zu lassen,
Wie's Gott gefällt.*

Mephisto

Johann Wolfgang von Goethe
aus „Faust I“, erschienen 1808

Dieses Zitat hat auch heute trotz der enormen Fortschritte, die die Medizin vor allem in den letzten Jahrzehnten gemacht hat, seine Berechtigung nicht verloren. Der Mensch ist im Gegensatz zu einer Maschine ein derartig komplexes Wesen, dass es niemals Gewissheit geben kann bezüglich so wichtiger Fragen wie Diagnose und Prognose.

Jeder Mensch ist anders, jede Krankheit verläuft anders.

Doch diese Variabilität muss nicht bedeuten, dass man als Arzt und Wissenschaftler den Kopf in den Sand stecken muss, denn auch die Ungewissheit hat Ihre Regeln und folgt bestimmten Gesetzen. Das ist das Thema dieses Buches.

Medizinische Statistik

Eine leicht verständliche Einführung

von

Volker Harms

Anschrift des Verfassers:

Dr. med. Volker Harms, In't Holt 37, 24214 Lindhöft

Zeichnungen:

Liane Pielke-Harms, In't Holt 37, 24214 Lindhöft

Lektorat: Bente Blasius, Plön

Titelbild: iStock by Getty Images

Das Titelbild soll die Situation der Medizinischen Statistik symbolisieren:

Ziel aller ärztlichen Bemühungen ist der einzelne Mensch, aber seine Erkrankung entspringt der Interaktion mit anderen Menschen. Das ist bei Infektionskrankheiten offensichtlich, gilt aber auch für Berufskrankheiten oder die sog. Zivilisationskrankheiten.

Das Ziel der Medizinischen Statistik besteht darin, diese diversen Einflüsse, die im Bild durch die schemenhaft vorbeihuschenden Mitmenschen dargestellt werden, zu erfassen und auszuwerten.

Dasselbe gilt für die vielen, vielen Patienten, die in der Vergangenheit mehr oder weniger erfolgreich behandelt wurden und dabei das medizinische Wissen generiert haben, mit dem zukünftige Patienten behandelt werden.

© 2019 HARMS VERLAG, info@harms-verlag.de, www.harms-verlag.de

Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (durch Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme verarbeitet, vervielfältigt oder verbreitet werden.

1. Auflage: November 1976
- 2., völlig neu bearbeitete Auflage: Oktober 1977
- 3., überarbeitete Auflage: Oktober 1979
- 4., völlig neu bearbeitete Auflage: Oktober 1982
- 5., völlig neu bearbeitete Auflage: April 1988
- 6., völlig neu bearbeitete Auflage: November 1992
- 7., überarbeitete Auflage: Juni 1998
- 8., völlig neu bearbeitete Auflage: Juni 2012
- 9., völlig neu bearbeitete Auflage: Dezember 2019

ISBN 978-3-86026-240-5

Aus dem Vorwort zur 1. Auflage

Dieses Buch möchte dem Medizinstudenten helfen, Verständnis für die Grundbegriffe und Methoden der Statistik zu gewinnen.

Es ist didaktisch so aufgebaut, dass es auch ohne Vorkenntnisse zügig durchgearbeitet werden kann.

Der Leser soll in diesem Buch lernen, Probleme nach statistischen Gesichtspunkten zu betrachten. So soll er die hier dargestellten Formeln nicht auswendig lernen, sondern nur in ihrer Anwendung verstehen.

Der Verfasser hofft, mit diesem Buch ein wenig Interesse für die Statistik zu wecken und die Statistik dabei vom Ruf des „Unbegreiflichen“ zu befreien, in dem sie leider bei vielen Medizinern steht.

Aus dem Vorwort zur 2. Auflage

Der erfreuliche Anklang, den die erste Auflage gefunden hat, macht schon nach weniger als einem Jahr eine Neuauflage erforderlich.

Die zweite Auflage ist durch die Aufnahme zahlreicher medizinischer Beispiele stark erweitert worden. Diese Beispiele demonstrieren die Bedeutung und Anwendung statistischer Methoden in der Medizin.

Der Verfasser hofft, dass der Leser die Statistik als Bereicherung und nicht als Belastung seiner medizinischen Ausbildung empfinden wird, und ist für Zuschriften stets dankbar.

Aus dem Vorwort zur 4. Auflage

Die 4. Auflage wurde völlig neu bearbeitet. Hierbei wurde das Kapitel „Mathematische Grundbegriffe“ wegen mangelnder Prüfungsrelevanz gestrichen. Die anderen Kapitel wurden im Interesse einer besseren Verständlichkeit und größerer Praxisnähe klarer formuliert und mit zusätzlichen Beispielen versehen.

Für das Korrekturlesen und viele konstruktive Anregungen bin ich Herrn Klaus Bebandorf, Dipl. Math. Klaus Failing, Dipl. Math. Rolf Holle, Dr. rer. nat. Christian Ohmann, Dipl. Math. Peter M. Pittner und Dipl. Stat. Josef Schäfer dankbar.

Aus dem Vorwort zur 5. Auflage

Die 5. Auflage wurde durch die Aufnahme neuer Prüfungsfragen und eines Kapitels über die Anfertigung einer Dissertation stark erweitert.

Das Kapitel „Statistische Testverfahren“ wurde zum Teil neu formuliert und durch einen Abschnitt zur Analyse von Überlebenszeiten nach der Kaplan-Meier-Methode ergänzt.

Abschließend möchte ich mich für die vielen Zuschriften von Studenten, Professoren und Dozenten bedanken, die viel zur Neubearbeitung beigetragen haben. Dr. Eckehard Hörner aus Kiel hat Teile des Kapitels „Datenverarbeitung“ geschrieben, Herr Dipl. Math. Rolf Holle und Frau Dipl. Math. Christine Fischer aus Heidelberg haben mich in Zweifelsfällen mit Ratschlägen und Anregungen unterstützt,

Aus dem Vorwort zur 6. Auflage

Die 6. Auflage wurde völlig neu bearbeitet. Dabei wurden große Teile des Buches neu formuliert und Gliederung und Reihenfolge des Stoffes in vielen Kapiteln umgestellt.

Ich bin insbesondere Herrn Dr. Jan Schlörer aus Ulm und den Herren Dr. Rolf Holle und Dr. Meinhard Kieser aus Heidelberg für zahlreiche Anregungen und konkrete Verbesserungsvorschläge dankbar. Tabelle VIII mit den kritischen Werten für den Binomialtest hat freundlicherweise Dr. Schlörer zur Verfügung gestellt.

Vorwort zur 8. Auflage

Das Titelbild zeigt eine einzelne Person umgeben von einer sich in Bewegung befindlichen Menschenmenge. Dies mag für ein Statikbuch zunächst ungewöhnlich erscheinen, spiegelt aber das Selbstverständnis der medizinischen Statistik in der Ära der Evidence Based Medicine wider: Der einzelne Patient ist Dreh- und Angelpunkt aller medizinischen Bemühungen. Die gesunden und kranken Menschen um ihn herum und vor allem – zeitlich gesehen – vor ihm, haben den Fundus an medizinischem Wissen gelegt, aufgrund dessen der Einzelne behandelt wird, wenn er krank ist.

Dieses Bild entspricht aber auch der epidemiologischen Situation, in der sich der Einzelne befindet. Fast alle Erkrankungen ergeben sich aus der Interaktion mit den Mitmenschen. Bei Infekti-

Danksagungen

onskrankheiten ist dies offensichtlich, aber es gilt auch für verhaltensbedingte Erkrankungen, insbesondere für die sog. Zivilisationskrankheiten.

Bei der Neuauflage dieses Buches hat das Thema Epidemiologie eine große Rolle gespielt. Die Epidemiologie ist ebenso wie die medizinische Statistik ein Querschnittsfach, welches für fast alle Bereiche der Medizin von Bedeutung ist.

In den letzten Jahren hat die Evidence Based Medicine Einzug in den klinischen Alltag gehalten und damit den Transfer neuer Erkenntnisse von der Forschung zur Behandlung wesentlich beschleunigt. Die Regeln der ärztlichen Kunst werden heute durch Leitlinien definiert, die kontinuierlich dem medizinischen Fortschritt angepasst werden.

Die Medizin ist unzweifelhaft eine Naturwissenschaft: Die Pathophysiologie beruht auf den Prinzipien der Physiologie und Biochemie und auch die therapeutischen Eingriffe entfalten ihre Wirkungen auf naturwissenschaftlicher Grundlage.

Und dennoch gibt es im Bereich von Diagnostik, Therapie und Prognose niemals eine absolute Gewissheit. Die Variabilität des Patienten führt immer wieder zu Überraschungen. Dies entwertet keinesfalls die Regeln der Schulmedizin, aber es zwingt den behandelnden Arzt zur ständigen Wachsamkeit.

Auf dem Weg von der 7. zur 8. Auflage ist dieses Buch wesentlich umfangreicher geworden. Die Lesbarkeit hat darunter jedoch nicht gelitten, weil jedes Kapitel eine abgeschlossene Einheit bildet und in der Regel auch ohne Kenntnis der vorangegangenen Kapitel verständlich ist.

Ich hoffe, dass der Leser bei der Lektüre zur Erkenntnis kommt, dass medizinische Statistik heute weit mehr ist als die Auswertung medizinischer Datenreihen. Kapitel mit speziellem Bezug zur Medizin sind zum Beispiel *Entscheidungsfindung in der Medizin, Das Risiko, Fehler und ihre Vermeidung, Kausalität, Versuchsplanung, Der klinische Versuch, Epidemiologische Studien, Demographischer Wandel, Grundzüge der Epidemiologie, Systematic Reviews und Metaanalysen, Evidenzbasierte Medizin und Leitlinien* sowie *Literatursuche*. Schon diese Aufzählung zeigt, dass Statistik zu einem tieferen Verständnis medizinischer Zusammenhänge verhilft.

Zum Schluss möchte ich mich bei den engagierten Mitstreitern bedanken, ohne deren Hilfe

dieses Buch nicht hätte entstehen können. Meine Frau hat alle Abbildungen neu angefertigt, Bente Blasius hat sich um Satz und Layout gekümmert, Ulf Schiefer um die Orthografie, Prof. Detlev Kraack um Stil und Verständlichkeit, und mein Sohn stand immer dann mit Rat und Tat zur Seite, wenn es Probleme gab, bei Abbildungen, Formeln, Tabellen usw.

Für inhaltliche Anregungen bin ich Prof. Gerd Antes, dem Direktor des Deutschen Cochrane Zentrum in Freiburg, für viele Denkanstöße und zum Teil auch Formulierungen dankbar, aber auch seinen Mitarbeiterinnen, Frau Dr. Christine Schmucker und Frau Edith Motschall.

Für Fehler hingegen – sollten doch noch welche vorhanden sein – bin ich selbst verantwortlich.

Vorwort zur 9. Auflage

Die Bearbeitung der 9. Auflage steht unter dem Motto, den Text zu verschlanken und auf das zum Verständnis Notwendige zu reduzieren. Die Prüfungsfragen wurden in ein separates Buch ausgliedert.

Auch in den früheren Auflagen habe ich mich darum bemüht, den Stoff so darzustellen, dass er auch für den mathematisch weniger bewanderten Leser verständlich ist. Das ist manchmal leichter gesagt als getan. Wenn man sich seit Jahrzehnten mit der Materie beschäftigt, ist einem häufig gar nicht bewusst, wo die Stolpersteine des Verständnisses liegen. Meine jüngste Tochter Jana Julia hat gerade Abitur gemacht und war auf der Suche nach einem Ferienjob. Mit ihrer jugendlichen Unbefangenheit, die sich in der Haltung niederschlägt, dass es wohl am Text liegen müsse, wenn sie etwas nicht versteht, hat sie das Buch gelesen und überall markiert, wo es ihr schwer- oder sogar unverständlich erschien. Mir hat das anschließend viel Kopfzerbrechen bereitet, aber ich denke, die Mühen des Umformulierens haben sich gelohnt.

Eine unerwartete Nebenwirkung dieses Ferienjobs bestand darin, dass Jana Julia sich nach jahrelangen Überlegungen spontan entschlossen hat, Medizin zu studieren, was sie jetzt mit großem Eifer und Interesse macht.

Weiterhin hoffe ich auf zahlreiche Rückmeldungen, Anregungen, kritische Hinweise und Verbesserungsvorschläge für die nächste Auflage.

Inhaltsverzeichnis

1. Kapitel Die Bedeutung der Statistik für die Medizin	12
2. Kapitel Beschreibende Statistik	
2.1 Begriffsbestimmungen	20
2.2 Grafische Darstellung	23
2.3 Beschreibung durch Maßzahlen	26
2.3.1 Stichprobe – Grundgesamtheit	27
2.3.2 Lage- oder Lokalisationsmaße	27
2.3.3 Streuungs- oder Dispersionsmaße	28
2.4 Die empirische Verteilungsfunktion	31
2.5. Zusammenfassung	37
3. Kapitel Wahrscheinlichkeitsrechnung	
3.1 Grundbegriffe	38
3.2 Die Beziehung zwischen zwei Ereignissen	41
3.2.1 Der Additionssatz	41
3.2.2 Der Multiplikationssatz für unabhängige Ereignisse	44
3.3 Zusammenfassung	45
4. Kapitel Die Vierfeldertafel	
4.1 Abhängige Ereignisse	46
4.2 Kenngrößen einer Vierfeldertafel	48
4.2.1 Diagnostische Überlegungen	48
4.3 Der Multiplikationssatz	51
4.3.1 Voneinander unabhängige Ereignisse	51
4.3.2 Voneinander abhängige Ereignisse	51
4.4 Zusammenfassung	52
5. Kapitel Entscheidungsfindung in der Medizin	
5.1 Die Bayessche Formel	53
5.1.1 Bekannte Häufigkeit des Symptoms	54
5.1.2 Unbekannte Häufigkeit des Symptoms	55
5.2 Grenzwertfestlegung	57
5.3 Entscheidungsbäume	62
5.4. Zusammenfassung	66
6. Kapitel Das Risiko	
6.1 Grundbegriffe	67
6.2 Abstraktion von der Prävalenz	70
6.3 Zusammenfassung	75
7. Kapitel Binomialverteilung	
7.1 Die Binomialverteilung	76
7.1.1 Herleitung der Binomialverteilung	76
7.1.2 Eigenschaften von Binomialverteilungen	79
7.2 Binomialverteilung und Differentialblutbild	80
7.3 Die Poissonverteilung	83
7.4 Zusammenfassung	84
8. Kapitel Normalverteilung	
8.1 Eigenschaften der Normalverteilung	85
8.2 Die Standardnormalverteilung	87
8.1.3 Überführung in die Standardnormalverteilung	87
8.1.4 Die Wahrscheinlichkeitsdichte	88
8.2. Das Gaußsche Integral	89
8.2.1 Referenzbereich	91
8.2.2 Schwangerschaftsdauer	92
8.2.3 Das Wahrscheinlichkeitsnetz	94
8.3 Die logarithmische Normalverteilung	96
8.4 Zusammenfassung	98
9. Kapitel Fehler und ihre Vermeidung	
9.1 Systematische Fehler (Bias)	100
9.2 Zufällige Fehler	104
9.3 Qualitätsmanagement	105

9.3.1	Grundzüge	105
9.3.2	Qualitätskontrolle im Labor	107
9.4	Zusammenfassung	109

10. Kapitel
Korrelation und Regression

10.1	Grafische und tabellarische Darstellung	110
10.2	Korrelation	111
10.2.1	Spearmanscher Rangkorrelationskoeffizient	112
10.2.2	Produktmoment-Korrelationskoeffizient nach Pearson	113
10.2.3	Fehlermöglichkeiten bei der Interpretation des Korrelationskoeffizienten	114
10.2.4	Partielle Korrelation	117
10.3	Regression	118
10.3.1	Regressionsgerade von y auf x	118
10.3.2	Regressionsgerade von x auf y	120
10.4	Die Beziehung zwischen Tabakkonsum und Lungenkrebs	122
10.5	Zusammenfassung	128

11. Kapitel
Kausalität

11.1	Assoziation	129
11.2	Stufen der Kausalität	130
11.3	Verkettung von Ursachen	132
11.3.1	Technische Sicherheitssysteme	133
11.3.2	Todesursachen	135
11.4	Nachweis der Kausalität	137
11.5	Zusammenfassung	140

12. Kapitel
Versuchsplanung

12.1	Grundbegriffe der Versuchsplanung	142
12.2	Unterschiedliche Typen von Studien	146
12.2.1	Erhebungen	146
12.2.2	Epidemiologische Studien	147
12.2.3	Experimente	148
12.2.4	Der klinische Versuch	148
12.2.5	Cross-Over-Design	151

12.2.6	Diagnosestudien	151
12.3	Kindbettfieber und Asepsis	152
12.4	Zusammenfassung	157

13. Kapitel
Der klinische Versuch

13.1	Grundbegriffe	158
13.2	Der Placeboeffekt	159
13.3	Die Zufallszuteilung	161
13.4	Hämatologie und Orthopädie	165
13.5	Zusammenfassung	168

14. Kapitel
Epidemiologische Studien

14.1	Querschnitterhebung	170
14.2	Kohortenstudien	171
14.3	Fall-Kontroll-Studien	174
14.4	Epidemiologische Maßzahlen	178
14.5	Zusammenfassung	180

15. Kapitel
Schätzen und Testen

15.1	Schätzen	181
15.2	Statistische Testverfahren	184
15.2.1	Das Prinzip eines Testverfahrens	184
15.2.2	Hypothese und Fragestellung	187
15.2.3	Multipl. Testen	188
15.3	Zusammenfassung	190

16. Kapitel
Durchführung statistischer Testverfahren

16.1	Auswahl des Testverfahrens	191
16.2	Tests auf Lageunterschiede	193
16.2.1	Student- t -Tests	194
16.2.2	Rangsummentests	196
16.2.3	Tests für dichotome Merkmale	198
16.3	Vergleich mehrerer Stichproben	202
16.4	Die Unabhängigkeit zweier Merkmale	204
16.5	Analyse von Überlebenszeiten	206
16.6	Zusammenfassung	211

17. Kapitel

Demographischer Wandel

17.1	Geburtenrate	212
17.2	Sterbetafel	216
17.2.1	Einsatzgebiete	216
17.2.2	Längsschnittbetrachtung	217
17.2.3	Querschnittsbetrachtung	217
17.3	Entwicklung der Lebenserwartung	220
17.3.1	Blick in die Zukunft	222
17.4	Zusammenfassung	226

18. Kapitel

Grundzüge der Epidemiologie

18.1	Mensch und Umwelt	227
18.1.2	Pathogene Noxen	230
18.2	Infektionskrankheiten	232
18.2.1	Erreger und ihre Reservoir	233
18.2.2	Übertragung von Mensch zu Mensch	236
18.2.3	Nosokomiale Infektionen	242
18.3	Impfungen	244
18.4	Herdenimmunität	247
18.5	Entstehung einer Epidemie	250
18.5.2	Grippe	252
18.5.3	Ausbruch neuer Epidemien	254
18.5.4	EHEC-Epidemie im Frühsommer 2011	255
18.6	Zusammenfassung	259

19. Kapitel

Systematic Reviews und Metaanalysen

19.1	Die Cochrane Collaboration	261
19.2	Systematic Reviews	262
19.3	Metaanalysen	265
19.3.1	Effektmaß	265
19.3.2	Vergleichende Darstellung	269
19.4	Zusammenfassung	273

20. Kapitel

Evidenzbasierte Medizin und Leitlinien

20.1	Evidenzbasierte Medizin (EbM)	275
20.2	Leitlinien	277

20.3	Institutionelle Verankerung der EbM	279
20.4	Zusammenfassung	284

21. Kapitel

Literatursuche

21.1	Grundbegriffe	285
21.2	Gütekriterien eines Dokumentationssystems	287
21.3	Literaturrecherche	289
21.3.1	Google Scholar	289
21.3.2	Das wissenschaftliche Publikationswesen	290
21.3.3	Index Medicus, MEDLINE, und PubMed	292
21.3.4	Medical Subject Headings	292
21.3.5	DIMDI	293
21.3.6	Ovid Datenbank	293
21.3.7	Weitere Ressourcen	294
21.4	Zusammenfassung	296

22. Kapitel

Die Dissertation

22.1	Die Suche nach dem Thema	297
22.1.1	Das Gespräch mit dem Doktorvater	298
22.2	Die Durchführung der Arbeit	300
22.2.1	Die Vorbereitungsphase	300
22.2.2	Die praktische Durchführung	301
22.2.3	Auswertung und Gliederung	302
22.2.4	Die Endfassung	304
22.2.5	Grafische Darstellungen	305

23. Kapitel

Mathematische Grundlagen

23.1	Relative Häufigkeiten	306
23.2	Das Wesen der Information	308

Anhang

24.1	Weiterführende Literatur	311
24.2	Statistische Tabellen	312
24.3	Stichwortverzeichnis	315

Kapitel 1

Die Bedeutung der Statistik für die Medizin

Viele Leser greifen vermutlich nur gezwungenermaßen zu diesem Buch, weil sie sich für den Biomathematik-Kurs oder auf die Prüfung vorbereiten müssen. Sie betrachten die Statistik als überflüssigen und dazu noch schwer verdaulichen Ballast für ihre medizinische Ausbildung. Diese einführenden Zeilen sollen zeigen, dass die in diesem Buch vermittelten Kenntnisse dazu beitragen, viele medizinische Probleme klarer zu durchdenken.

Im Folgenden soll kurz angedeutet werden, welche Gesichtspunkte in den einzelnen Kapiteln von besonderem Interesse für die Medizin sind.

Beschreibende Statistik

Wegen der Variabilität biologischer Systeme sind wissenschaftlich klinische Untersuchungen an wenigen Patienten wenig aussagekräftig. Das Krankengut muss zahlenmäßig so groß sein, dass sich zufallsbedingte Abweichungen einigermaßen ausgleichen. Im Kapitel „Beschreibende Statistik“ wird besprochen, wie die bei umfangreichen Untersuchungen auftretenden großen Datenmengen geordnet, zusammengefasst und übersichtlich dargestellt werden. Hierbei wird insbesondere eingegangen

- auf die verschiedenen Maße zur Charakterisierung eines „Durchschnitts“ (arithmetischer Mittelwert, Median, Modalwert),
- auf die Maße zur Kennzeichnung der Streuung (Varianz, Standardabweichung, Spannweite, Quartilsabstand usw.) und
- auf die Möglichkeiten zur grafischen Darstellung.

Als weiteres Thema mit medizinischer Bedeutung sind in diesem Kapitel die Perzentiltabellen bzw. Somatogramme zu nennen, mit deren Hilfe der Arzt beim Kind Wachstumsstörungen diagnostizieren kann.

Wahrscheinlichkeitsrechnung

Die sich in der Technik abspielenden Vorgänge erscheinen uns in ihrem Ablauf vorhersehbar, sie gelten als determiniert, jedenfalls so lange, bis ein „technisches Versagen“ uns eines besseren belehrt. Anders ist es in biologischen Systemen, die meist so komplex sind, dass die Variabilität offensichtlich ist.

Betrachten wir z.B. die Wirkung eines Pharmakons in Abb. 1.1: Die Dosis-Wirkungs-Kurve sagt aus, bei wie viel Prozent der Versuchstiere die jeweilige Dosis die untersuchte Wirkung hatte. Ob dieselbe Dosis bei einem anderen, bisher noch nicht behandelten Versuchstier Wirkung hat, lässt sich nicht voraussagen: Nach den Begriffen der Wahrscheinlichkeitsrechnungen handelt es sich um ein „zufälliges Ereignis“, für das sich lediglich Wahrscheinlichkeiten angeben lassen.

In der Abbildung 1.1 ist das Wesen des Denkens in Wahrscheinlichkeiten erkennbar: Mit steigender Dosis steigt die Wahrscheinlichkeit, dass ein Tier reagiert, aber es gibt auch Tiere, die bereits bei einer geringen Konzentration reagieren und umgekehrt Tiere, die trotz relativ hoher Konzentration nicht reagieren.

Aus der Sicht der Wahrscheinlichkeitsrechnung ist das Entscheidende, dass es einerseits

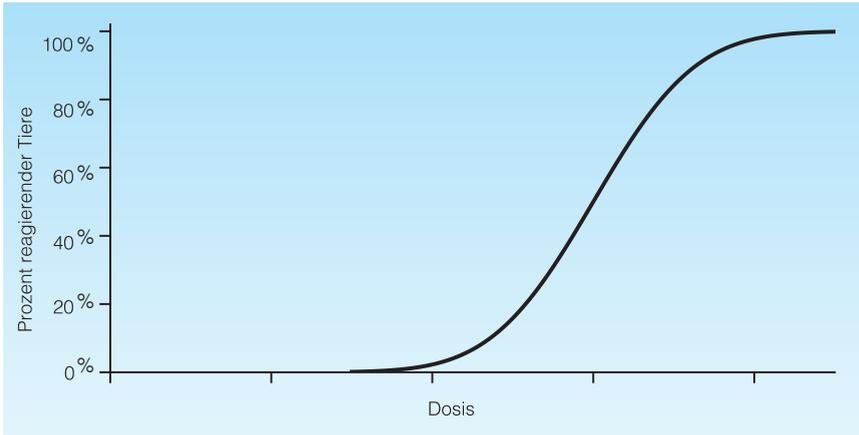


Abbildung 1.1: Beziehung zwischen der Dosis eines verabreichten Medikamentes und der Reaktion von Versuchstieren. Auf der Abszisse ist die Dosis, auf der Ordinate der Prozentsatz der reagierenden Tiere dargestellt.

eine definierte Abhängigkeit zwischen Dosis und Ansprechrate gibt, dass es aber andererseits Ausnahmen gibt. Umgangssprachlich heißt es: "Ausnahmen bestätigen die Regel." Diese Formulierung ist eigentlich ein Widerspruch in sich, aber alleine das Wort Regel impliziert, dass es Ausnahmen gibt.

Wenn es um die Beobachtung mehrerer unvorhersehbarer Ereignisse geht, spielt oft die Frage eine Rolle, in welcher Beziehung diese Ereignisse stehen, d.h. ob man vom Auftreten eines Ereignisses auf die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des anderen Ereignisses schließen kann. In der Medizin geht es z.B. um die Beziehung zwischen Symptom und Diagnose oder darum, anhand welcher Kriterien man die für einen Patienten optimale Therapie finden kann.

Vierfeldertafel

Die Wahrscheinlichkeitsrechnung spielt auch in der ärztlichen Diagnostik eine Rolle, denn die Beziehung zwischen Krankheit, Symptom und Diagnose lässt sich nach den Regeln der Wahrscheinlichkeitsrechnung beschreiben. Die dabei verwendeten Begriffe Sensitivität, Spezifität und Prävalenz sind auch dem statistisch nicht interessierten Mediziner geläufig.

Sensitivität und Spezifität sind Eigenschaften des verwendeten Tests. Die Wahrscheinlichkeit, mit der der verwendete Test ein richtiges Ergebnis liefert, der sog. positive und negative Vorhersagewert, hängt jedoch in erster Linie von der Prävalenz ab.

Entscheidungsfindung in der Medizin

Als Arzt ist man aufgrund unzureichender diagnostischer Möglichkeiten häufig gezwungen, in einer Situation der Unsicherheit eine Entscheidung zu treffen.

In diesem Kapitel werden wir eine Formel entwickeln, mit deren Hilfe man errechnen kann, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein festgestelltes Symptom für eine Krankheit K spricht. Diese Formel (Satz von Bayes) berücksichtigt die wesentlichen Gesichtspunkte, die jeder Arzt bei seinen differenzialdiagnostischen Überlegungen bedenkt: die Häufigkeit des Symptoms, die Häufigkeit der Krankheit K und die Häufigkeit, mit der das Symptom bei der Krankheit K auftritt.

Bei der zunehmenden Zahl von diagnostischen Tests spielt die Möglichkeit von falsch positiven Befunden eine immer wichtiger werdende Rolle. Mit Hilfe von sog. ROC-Kurven lässt sich erkennen, in welcher Weise die Sensitivität und die Häufigkeit der falsch positiven Befunde davon abhängt, an welcher Stelle der diagnostische „Cut-Off-Point“ eines Testes gesetzt wird. Diese Überlegungen spielen insbesondere bei Screeninguntersuchungen eine Rolle. Als Beispiel besprechen wir die röntgenologische Diagnose von Lungentuberkulose und die zytologische Diagnose eines Portioabstrichs.

Bei diagnostischen Entscheidungen spielen nicht nur Diagnosewahrscheinlichkeiten, sondern vor allem auch Risikoüberlegungen eine Rolle und auch die Zeitfenster, in denen bei den infrage kommenden Krankheiten eine Therapie (noch) möglich ist.

1. Kapitel: Die Bedeutung der Statistik für die Medizin

Um diese komplexe Situation graphisch zu verdeutlichen, kann man einen Entscheidungsbaum zeichnen, aus dem hervorgeht, an welcher Stelle der Arzt eine Entscheidung fällen muss, welche Konsequenzen sich daraus ergeben können und in welchen Situationen der Spontanverlauf abgewartet werden kann oder vielleicht auch sollte.

Risikoüberlegungen

In diesem Kapitel wird die Fragestellung, die in einer Vierfeldertafel ihren Ausdruck findet, unter dem Aspekt des Risikos behandelt. Unter diesem Aspekt ergibt sich eine ganz andere Nomenklatur. Das absolute und das relative Risiko werden definiert, außerdem das durch einen speziellen Risikofaktor bedingte zuschreibbare Risiko.

Anstelle gesichtsloser Prozentsätze, bei denen oft unklar ist, was als 100 Prozent zugrunde gelegt wurde, werden die Begriffe Number needed to treat (NNT) und Number needed to harm (NNH) verwendet, die angeben, wie viele Patienten man behandeln muss, damit ein einziger von den Vorteilen profitiert (NNT) oder unter den Nebenwirkungen leidet (NNH).

Im Kapitel Risiko werden mit der Likelihood und den Odds zwei weitere Begriffe eingeführt, die zunächst etwas befremdlich erscheinen. Es handelt sich im Ergebnis um eine Abstraktion von der Prävalenz, die ja sonst für differentialdiagnostische Überlegungen so wichtig ist. Als Ergebnis erhält man die Odds Ratio, welches eine Kennzahl ist, die die diagnostische oder therapeutische Bedeutung der in der Vierfeldertafel zusammengetragenen Daten in einer einzigen Zahl zusammenfasst. Die Odds Ratio ist deshalb für die Zusammenfassung mehrerer Studien in einer Metaanalyse bedeutsam, dies auch deshalb, weil Metaanalysen in der Regel Studien mit unterschiedlichen Prävalenzen zusammenfassen.

Binomialverteilung

Bei der wiederholten Durchführung eines Zufallsexperiments mit zwei möglichen Ausgängen, z.B. dem Wurf einer Münze, führt nur der Zufall Regie. Es ergibt sich eine sog. Binomi-

alverteilung an. Die Binomialverteilung nimmt bei einer großen Anzahl von Wiederholungen, z.B. Münzwürfen, die Eigenschaften der Normalverteilung. Natürlich gibt es in der Biologie keine Münzen und Würfel, aber die mehrfache Wiederholung eines Vorganges mit konstanter (oder annähernd konstanter) Einzelwahrscheinlichkeit ist bei biologischen Vorgängen gang und gäbe. Dies ist der Grund, warum die Normalverteilung in der Biologie häufig vorkommt.

Als Beispiel für zufallsbedingte Abweichungen bei der Befunderhebung wird das Differenzialblutbild besprochen. Man hat 1000 Ausstriche desselben Blutes untersucht und gefunden, dass die Ergebnisse in einem großen Bereich streuen. Dabei kann die diagnostische Aussagekraft des Differenzialblutbildes nicht größer sein als die Sicherheit, mit der es die wirklichen Verhältnisse im Blut widerspiegelt. Die Streuung der Ergebnisse des Differenzialblutbildes entsteht aber nicht durch ungenaues Arbeiten, sondern wir werden aufgrund mathematischer Überlegungen zeigen, dass sich diese Streuung zwangsläufig ergeben muss.

Normalverteilung

Die Gauß- oder Normalverteilung spielt häufig eine große Rolle, wenn es darum geht, die Streuung von Messwerten oder die normale Variabilität biologischer Systeme zu erfassen. In diesem Kapitel wird die Anwendung der Gaußverteilung am Beispiel einer Erhebung über die Schwangerschaftsdauer bei fast 8000 Frauen aus der Göttinger Universitätsklinik besprochen.

Im ärztlichen Labor werden die Gaußverteilung und die sich aus ihr ableitenden Gesetzmäßigkeiten im Rahmen der Qualitätskontrolle eingesetzt, um die Streuung der Laborwerte auf einen einigermaßen akzeptablen Bereich einzuzengen.

Zufallsbedingte Abweichungen aufgrund der natürlichen Variabilität des biologischen Systems „Mensch“ spielen in der Medizin eine große Rolle. Diese Abweichungen erschweren die Befunderhebung und Diagnosestellung und versehen prognostische Voraussagen meist mit einem Fragezeichen.

Wenn eine größere Anzahl von zufallsbehafteten Größen additiv aufeinander einwirkt, wie

es z.B. bei der Körpergröße mit den diversen genetischen und ernährungsbedingten Faktoren der Fall ist, ergibt sich in der Regel eine Normalverteilung. Es gibt jedoch auch Fälle, bei denen die Faktoren multiplikativ interagieren. Dies ist z.B. in der Biochemie bei der Wirkung von Enzymen der Fall. Hier ergibt sich eine schiefe Normalverteilung, die die übliche Form der Normalverteilung annimmt, wenn man eine halblogarithmische Darstellung wählt. Es handelt sich hierbei nicht um Datenkosmetik, sondern man wählt eine Form der Zahlendarstellung, die der tatsächlichen Interaktion der untersuchten Größen entspricht.

Fehler und ihre Vermeidung

Bei der Durchführung wissenschaftlicher Untersuchungen gibt es vielfältige Möglichkeiten, Fehler zu begehen. Es gibt zwei Kategorien von Fehlern, die systematischen Fehler, oft auch als Bias bezeichnet, und die zufälligen. Nur die zufälligen Fehler können in der späteren Auswertung teilweise korrigiert werden. Deshalb ist es wichtig, bereits bei der Planung einer Studie mögliche Fehlerquellen ins Kalkül zu ziehen, um einen Bias gar nicht erst entstehen zu lassen.

Auch als Leser einer wissenschaftlichen Veröffentlichung muss man über methodische Grundkenntnisse verfügen, um eine kritische Wertung der Arbeit vornehmen zu können. In diesem Kapitel werden auch die Grundzüge des Qualitätsmanagements besprochen, als Beispiel dient die Qualitätssicherung im Labor.

Korrelation und Regression

Hierbei handelt es sich um Methoden, um die Abhängigkeit zwischen zwei Merkmalen zu beschreiben und um bei Kenntnis eines Wertes Voraussagen über den anderen Wert zu machen.

Als Beispiel wird auszugsweise aus einer Studie von Doll und Hill an 35000 britischen Ärzten über den Zusammenhang von Lungenkrebs und Tabakkonsum berichtet. Die letzte Zwischenauswertung im Jahre 2004 zeigte, dass die Gefährlichkeit des Rauchens sogar noch größer ist, als bisher angenommen.

Kausalität

Die Ursächlichkeit ist eine manchmal nicht einfach zu beantwortende Frage, insbesondere, wenn es um ein so komplexes Wesen wie den Menschen geht. Das Spektrum der kausalen Beziehung reicht von der „hinreichenden“ Ursache (Schussverletzung) über die „notwendige, aber nicht hinreichende Voraussetzung“ (Erreger bei Infektionskrankheiten), über Risikofaktoren (Rauchen und Lungenkrebs) bis hin zu einer bloßen Assoziation, also einem gehäuften gemeinsamen Auftreten.

Ob das gemeinsame Auftreten von zwei Ereignissen ursächlich ist, bedarf genauerer Überlegungen und Untersuchungen. Oft handelt es sich um eine rein zeitliche Koinzidenz oder um eine gemeinsame ursächliche Abhängigkeit zu einem dritten Faktor. Falsche Kausalaussagen ziehen sich wie ein roter Faden durch den gesamten Wissenschaftsbetrieb und sind auch in der Entscheidungsfindung eine der häufigsten Fehlerquellen. Der Mensch hat ein Bedürfnis, Erklärungsmuster zu suchen und steht diesen dann häufig unkritisch gegenüber.

Bei therapeutischen Interventionen spielt der Placeboeffekt eine wichtige Rolle. Der Placeboeffekt kann durchaus ursächlich sein, indem er über psychovegetative Mechanismen die Selbstheilungskräfte aktiviert, er kann aber auch über autosuggestive Effekte die Selbstwahrnehmung beeinflussen und damit eine nicht vorhandene Besserung vortäuschen. Darüber hinaus kann sich hinter dem Placeboeffekt auch nur eine zeitliche Koinzidenz mit einer sowieso stattfindenden Selbstheilung verstecken.

Versuchsplanung

In diesem Kapitel werden die Grundzüge der Versuchsplanung besprochen. Die verschiedenen Formen der Datenerhebung werden erläutert, angefangen bei epidemiologischen Längsschnitt- oder Querschnitterhebungen über den klinischen Versuch bis hin zu Experimenten mit Tieren oder im Labor.

Die Grundbegriffe wie Ziel-, Einfluss- und Störgrößen, die Form der Durchführung als prospektive oder retrospektive Untersuchung, als Blind- oder Doppelblindstudie werden kurz

1. Kapitel: Die Bedeutung der Statistik für die Medizin

angeschnitten. Details werden in den beiden folgenden Kapiteln erläutert.

Als Beispiel dienen die epidemiologischen Erhebungen, mit denen Semmelweis die Ära der Antisepsis einleitete.

Der klinische Versuch

Der randomisierte klinische Versuch ist das schärfste Instrument, um auch kleine Unterschiede in der Wirksamkeit neuer Pharmaka und anderer, z. B. chirurgischer oder psychotherapeutischer Interventionen zu ermitteln. Die Evaluation von Nutzen und Risiken ist keineswegs trivial, weil die möglichen Einflussfaktoren zahlreich sind und vor allem, weil beim einzelnen Patienten nur darüber spekuliert werden kann, wie der Verlauf ohne die Intervention ausgesehen hätte.

Die Zufallszuteilung ist das zentrale Element einer randomisierten Studie, verträgt sich aber nur schlecht mit dem Rollenverständnis von Arzt und Patient. Als Beispiel wird eine randomisierte Studie beschrieben, bei der eine Knieoperation mit einer Scheinoperation doppelblind verglichen wird und der Placeboeffekt voll zur Geltung kommt.

Epidemiologische Studien

Epidemiologische Studien dienen der Ursachenforschung, um die Bedeutung ätiologischer Faktoren zu ermitteln. Man unterscheidet im Wesentlichen die Querschnittserhebung, die Kohortenstudie und die Fall-Kontroll-Studie. Im Gegensatz zum klinischen Versuch kann der Epidemiologe nur beobachten und nicht intervenierend eingreifen.

Ein prominentes Beispiel für eine Kohortenstudie ist die Framinghamstudie, in der das heutige Wissen über die Ätiologie von Herz-Kreislauf-Erkrankungen gewonnen wurde. Welche Bedeutung Fall-Kontroll-Studien haben können, hat die Suche nach dem EHEC-Erreger im Sommer 2011 gezeigt.

Schätzen und Testen

Mit statistischen Testverfahren kann man prüfen, ob erhobene Daten für eine Hypothese sprechen oder ob sich die Daten auch durch zufalls-

bedingte Abweichungen erklären lassen. Dieses Teilgebiet heißt „Schließende Statistik“, im englischen Schrifttum „Inference Statistics“.

Angenommen, man will eine neue Therapie mit der bisher üblichen vergleichen: Zu diesem Zweck behandelt man zehn Patienten nach der alten und zehn nach der neuen Therapie. Nehmen wir an, die Ergebnisse der neuen Therapie seien geringfügig besser als nach der alten. Die Verfechter der neuen Heilmethode werden behaupten, die neue Therapie habe sich als überlegen gezeigt. Die Anhänger der alten Heilweise werden einwenden, die geringfügige Überlegenheit der neuen Therapie sei auf zufallsbedingte Einflüsse zurückzuführen, im Grunde bestehe kein Unterschied zwischen der Effizienz der alten und der neuen Therapie. Diese Frage kann endlos lange debattiert werden, ohne zu einer Lösung zu gelangen. Um Klarheit zu schaffen, können die Versuchsreihen verlängert werden, um nach weiteren 10, 20 oder 30 Behandlungen neu Bilanz zu ziehen. Es ist arbeitsaufwendig und ethisch bedenklich, die Versuchsreihe fortzusetzen, bis alle Anhänger der alten Therapie die besseren Ergebnisse der neuen Heilweise nicht mehr auf zufallsbedingte Einflüsse zurückführen. Ethisch bedenklich deshalb, weil man bis zur Einigung über die Fragestellung vielen Patienten die – möglicherweise bessere – neue Therapie verweigert.

Der Ausweg aus dem oben beschriebenen Dilemma liegt in einem statistischen Testverfahren, mit dem ausgerechnet werden kann, wie hoch die Wahrscheinlichkeit ist, dass sich – um im obigen Beispiel zu bleiben – die neue Therapie lediglich aufgrund des Zufalls als besser erwiesen hat.

Durchführung statistischer Testverfahren

In diesem Kapitel wird erläutert, nach welchen Kriterien man den für vorliegende Daten geeigneten Test auswählt. Darüber hinaus werden einige häufig verwendete Testverfahren durchgerechnet. Der Übersichtlichkeit halber wird mit fiktiven Beispielen gearbeitet, um das Prinzip der Berechnungen zu demonstrieren.

Demographischer Wandel

Im 19. Jahrhundert haben die Fortschritte der Hygiene zu einem drastischen Rückgang der Kindersterblichkeit geführt. Mit der Einführung der Impfungen und später der antibiotischen Behandlungsmöglichkeiten haben die Infektionskrankheiten ihren Schrecken verloren. Dies hat zu einer deutlichen Verlängerung der Lebenserwartung geführt. Parallel dazu ist die Geburtenrate gefallen, ein Phänomen, das sich weltweit in allen Ländern zeigt, in denen der Wohlstand steigt. Inzwischen werden in Deutschland wie auch in allen Industrieländern nur noch etwa 2/3 der Kinder geboren, die notwendig wären, damit sich die Bevölkerung 1 zu 1 reproduziert. Diese Entwicklung wird anhand der Zahlen des Statistischen Bundesamtes erläutert und in Beziehung gesetzt mit den soziologischen Veränderungen und dem damit einhergehenden Wertewandel.

Grundzüge der Epidemiologie

Die Epidemiologie ist sicherlich das Fachgebiet der Medizin, welches den größten Nutzen für die Menschheit gebracht hat und auch in Zukunft bringen wird. Die Fortschritte der Hygiene und die Bekämpfung der Seuchen basieren auf Erkenntnissen der Epidemiologie. Aber auch heute ist dieses Fachgebiet gefragt, etwa, wenn eine neue Grippewelle im Anmarsch ist oder bei der Bekämpfung der neuen Volkskrankheiten wie Bewegungsmangel, Übergewicht, Hochdruck und Fettstoffwechselstörungen. Die EHEC-Epidemie im Frühsommer 2011 hat gezeigt, wie aktuell dieses Fachgebiet nach wie vor ist. Auch die zunehmende Impfmüdigkeit lässt das Wiederaufflackern längst überwunden geglaubter Infektionskrankheiten wie Masern befürchten.

Während das Schicksal des Einzelnen in der kurativen Medizin das Maß aller Dinge ist und dementsprechend bei therapeutischen Entscheidungen allein der Wille des Patienten ausschlaggebend ist, ist bei epidemiologischen Fragestellungen – und dazu gehören neben Impfungen auch Behandlungen mit Antibiotika, die zur Resistenzbildung führen können – auch immer das Gemeinwohl zu bedenken. Das Fachgebiet der *Public Health* behandelt nicht nur die wissenschaftlichen Aspekte des öffentlichen Gesund-

heitswesens, sondern auch die ökonomischen, insbesondere den Zugang des Einzelnen zu medizinischen Leistungen und die Fragen der Finanzierbarkeit.

In der kurativen Medizin ist der einzelne Patient sowohl Ausgangspunkt aller Überlegungen als auch der Zweck aller Bemühungen. In der Epidemiologie ist der Einzelne nur potentieller Überträger einer Infektionskette, er ist Datenlieferant und hat damit seine Schuldigkeit getan. Ziel und Nutznießer epidemiologischer Forschung ist die Gemeinschaft. Eine ganz ähnliche Situation gilt für die medizinische Statistik im Allgemeinen.

Systematic Reviews und Metaanalysen

Das in den letzten Jahren entstandene Fachgebiet der evidenzbasierten Medizin geht den umgekehrten Weg und hat Methoden entwickelt, wie der behandelnde Arzt die Flut medizinischer Veröffentlichungen so aufbereiten kann, dass er diese Erkenntnisse bei der Behandlung eines aktuellen Patienten nutzen kann.

Metaanalysen sind Zusammenfassungen mehrerer Untersuchungen zum selben Thema. Seit Jahren macht sich die Cochrane Collaboration, ein weltweit operierender Zusammenschluss von Wissenschaftlern, die sich der evidenzbasierten Medizin verpflichtet fühlen, um die Durchführung von Metaanalysen verdient. Die evidenzbasierte Medizin (EbM) hat sich zum Ziel gesetzt, alles Tun und Lassen in der Medizin auf den Prüfstand zu stellen. Der EbM ist nichts heilig, alles wird hinterfragt, vor allem alles, „was man schon immer so gemacht hat“. Diese in der Wissenschaft eigentlich nicht unübliche Methode hat anfänglich für viel Unruhe gesorgt, aber inzwischen ist die EbM fest in die Schulmedizin integriert.

Evidenzbasierte Medizin und Leitlinien

Der besondere Ansatz der EbM besteht darin, dass der Nutzen für den Patienten stets im Mittelpunkt der Überlegungen steht. Es wird – nicht ganz zu Unrecht – unterstellt, dass im medizinischen Schrifttum bisher ein Ungleichgewicht bestand, das sich unter dem Gesichtspunkt

1. Kapitel: Die Bedeutung der Statistik für die Medizin

wissenschaftlicher Innovation und auch im Interesse der forschenden Pharmafirmen herausgebildet hat, beispielsweise in der Weise, dass Studien mit „negativen“ Ergebnissen einfach nicht veröffentlicht wurden und dass auch in der Wissenschaft der Grundsatz gilt „Wes Brot ich ess, des Lied ich sing“.

Nach Kriterien, die im Kapitel *Versuchspannung* beschrieben sind, ist eine „Rangfolge der Evidenz“ erarbeitet worden. Bei sich widersprechenden Veröffentlichungen wird in der Gesamtschau den Daten mit einer höheren Evidenzstufe größeres Gewicht beigemessen.

Außerdem wurden für einzelne Krankheitsbilder Leitlinien erarbeitet, in denen aufgelistet ist, wie welche Krankheit nach den neuesten evidenzbasierten Erkenntnissen zu behandeln ist. Bisher war es eher so, dass es unter dem Dach der Schulmedizin bei vielen Erkrankungen widerstreitende „Schulen“ oder „Schulmeinungen“ gab, die sich mehr am Renommee ihrer Verfechter orientierten als an der Evidenzlage. Leidtragender eines solchen Expertenstreits ist natürlich der Patient.

Die Leitlinien haben für den behandelnden Arzt haftungsrechtliche Konsequenzen, denn trotz der auch weiterhin geltenden Therapiefreiheit befindet sich der behandelnde Arzt im Falle eines Kunstfehlerprozesses in großen Rechtfertigungsnöten, wenn sich ergibt, dass die beanstandete Behandlung nicht im Einklang mit den Leitlinien steht.

Literatursuche

In diesem Kapitel werden zunächst die allgemeinen Gesichtspunkte beschrieben, die für den Aufbau eines Dokumentationssystems wichtig sind.

Den Schwerpunkt dieses Kapitels bilden die medizinischen Literaturdienste. Diese sichten und katalogisieren das gesamte medizinische Schrifttum, vor allem Zeitschriften, und ermöglichen die gezielte Suche nach Veröffentlichungen zu einem speziellen Thema. Auf diese Weise kann man sich auch auf fremden Fachgebieten schnell über den aktuellen Stand des Wissens informieren.

Die Dissertation

Fast jeder Medizinstudent möchte sein Studium mit einer Doktorarbeit abschließen. Spätestens hierbei werden Kenntnisse der medizinischen Statistik benötigt. In diesem Kapitel wird mehr auf die praktischen Probleme eingegangen, angefangen bei der Suche nach dem Doktorvater bis zur Anfertigung der Abbildungen.

Mathematische Grundlagen

Häufigkeiten und Wahrscheinlichkeiten werden in der Regel als Zahl zwischen Null und Eins oder als Prozentsatz dargestellt. In der Epidemiologie ist die Angabe der Fälle bezogen auf 100 000 Personen üblich, was letztlich nur eine Verschiebung des Kommas bedeutet. Ganz anders ist es bei den in der *evidenzbasierten Medizin* üblichen Begriffen NNT und NNH (Number needed to treat und Number needed to harm), die auch eine Häufigkeit oder Wahrscheinlichkeit meinen, aber die Frage aus der Perspektive des behandelnden Arztes betrachten.

Insbesondere im englischsprachigen Schriftgut werden Risiken und Chancen gelegentlich in Form von Odds statt in Form von Häufigkeiten und Wahrscheinlichkeiten angegeben. Bei dieser Form der Darstellung werden die günstigen Ereignisse in Relation zu den ungünstigen gesetzt. Odds von drei bedeutet z.B., dass drei günstige Fälle auf einen ungünstigen Fall kommen, also auf vier Fälle insgesamt. Damit entspricht die Odds von drei einer 75 %igen Wahrscheinlichkeit.

Abschließend wird das Wesen der Information erläutert. Die Information ist einerseits ein virtuelles Gut ohne Masse, Farbe oder sonstige physikalische Eigenschaft, aber andererseits ist das Wissen das Kernstück der menschlichen Kultur. Ohne Information kein Bewusstsein, keine Erinnerung, kein Gut und Böse, kein Wille, keine Hoffnung.