

Universitätsklinikum
des Saarlandes




Versuchsplanung

Vers. 2.01

Prof. Dr. M. Balkenhol



Poliklinik für Zahnerhaltung,
Parodontologie und Präventive
Zahnheilkunde
Direktor: Prof. Dr. M. Hannig

© 2003-2010 Prof. Dr. M. Balkenhol 1

Agenda

- Grundüberlegungen zur Versuchsplanung
- Variablen / Einflussgrößen
- Studien
 - Arten von Studien
 - Voraussetzungen für die Durchführung
 - Systematik
- Projekt und Zeitplanung

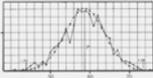
2

Buchempfehlungen

Nach den Gegenstandskatalogen für den
1. und 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Volker Harms

Biomathematik,
Statistik
und Dokumentation



Eine leichtverständliche Einführung
Mit ausführlich kommentierten Prüfungsfragen

Harms Verlag · Kiel · 6. neubearbeitete Auflage

STATISTICS
for People
Who *(Think They)*
HATE
STATISTICS



NEIL J. SALKIND

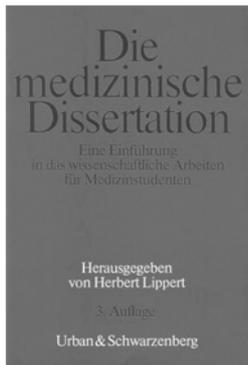
3

Buchempfehlungen



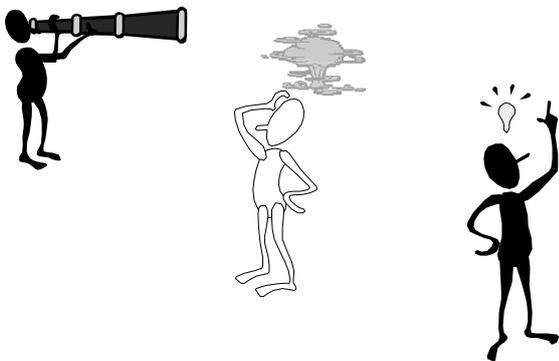
4

Buchempfehlungen



5

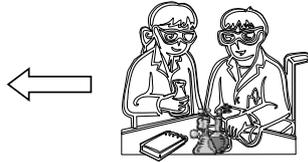
Beobachtung ... Frage ... Idee ...



6

Grundaufbau einer Dissertation

1. Einleitung
2. Literatur
3. Ziel der Untersuchung
4. Material und Methode
5. Ergebnisse
6. Diskussion
7. Zusammenfassung
8. Literaturverzeichnis



7

Grundaufbau einer Dissertation

**Sich mit dem Problem
(wissenschaftliche Frage)
detailliert vertraut machen!**

8

Wissenschaftliche Untersuchung

➤ Gewinnung von statistisch auswertbaren Daten, um eine vorgegebene wissenschaftliche Frage zu beantworten (= Ziel der Untersuchung)

➤ Häufig ...

- sind Daten nicht auswertbar, aufgrund von Unvollständigkeit oder wegen der Irrelevanz im Hinblick auf die Fragestellung
- werden dringend erforderliche Daten wegen mangelnder Voraussicht nicht erhoben
- werden systematische Fehler bei der Datenerhebung wegen mangelnder Zwischenkontrollen übersehen

9

Zur *Versuchsplanung* gehören

- **Dezidiertes Studium der Literatur**
 - Ist das Problem möglicherweise schon hinreichend gelöst?
 - Erstellung des Versuchsaufbaus der geplanten Studie (entspricht der Versuchsplan internationalen Standards?)
 - Sind alle Teilaspekte des Versuchsplans hinreichend durchdacht?
- **Vorversuche zur Validierung des Versuchssetups**
- **Entwicklung eines Protokollschemas**
 - Standardisierung der Auswertung (Vergleichbarkeit!)
 - Fehlervermeidung (i.e. korrekte / fehlende Daten)
- **Festlegung der Prüfgruppen**
- **Beratung durch den Statistiker**
- **Erstellung einer Ergebnistabelle / -datenbank**
- **Erstellung des Versuchsplans**

10

Merke!

Die Planung der Methodik eines Versuchs oder einer Untersuchung stellt, neben der zu prüfenden Arbeitshypothese, das zentrale Element einer erfolgreichen wissenschaftlichen Arbeit dar

Die investierte Zeit bei der Planungsphase zahlt sich immer bei der Durchführung der Arbeit aus



11

Mittelpunkte der Versuchsplanung

- Was ist die Hauptfragestellung, bestehen ggf. Nebenfragestellungen (= Ziel der Arbeit)?
- Was sind die Ziel-, Einfluss- und Störgrößen?
- Auf welches Kollektiv bezieht sich die Fragestellung?
- Kann man von der untersuchten Stichprobe auf die Grundgesamtheit schließen?
- Ist die geplante Studie im Hinblick auf das zu erwartende Ergebnis sinnvoll / gerechtfertigt?
- Was muss ich zu welchem Zeitpunkt durchführen, um keine Zeit zu verlieren (Projekt- / Zeitplan)?

12

Begriffserläuterung

➤ **Beobachtungseinheit**

- Patient, Proband, Versuchstier, Organe, Zähne, Materialien

➤ **Variablen**

- Summe der Merkmale, die eine Beobachtungseinheit beschreiben (Körpergröße, Gewicht, Farbe, Biegefestigkeit ...)
- Abhängige Variablen (Zielgrößen)
 - Eine oder mehrere Variablen, die die Hauptzielgröße darstellen, d.h. die als Ergebnis einer Untersuchung interessieren
- Unabhängige Variablen (Einflussgrößen)
 - Variablen bzw. Einflussfaktoren von denen man annimmt, dass sie den Wert der Zielgröße beeinflussen, also in funktionellem Zusammenhang mit den abhängigen Variablen stehen und deren Einfluss auf die Zielgröße geprüft werden soll

13

Begriffserläuterung

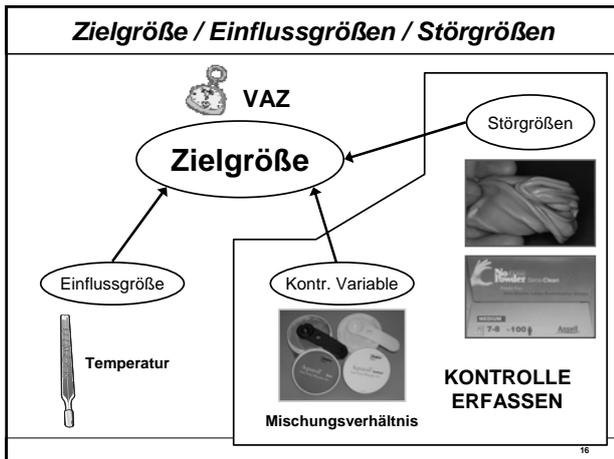
- Störvariablen (Störgröße)
 - Variable, die nicht primärer Gegenstand der Untersuchung sind, die aber die Variablenwerte der abhängigen Variablen mit beeinflussen können (z.B. Geschicklichkeit des Untersuchers)
 - Sie sind nicht beeinflussbar/steuerbar
 - Sie sind für zufallsbedingte Streuungen der Messwerte verantwortlich
- Kontrollierte Variablen
 - Variablen, die die Zielgröße beeinflussen können, deren Einfluss aber nicht gemessen werden soll und die daher konstant gehalten werden
 - d.h.: Sie können - im Gegensatz zu den Störvariablen - kontrolliert werden

14

Beispiele

Forschungstyp	Abhängige Variable (Zielgröße)	Unabhängige Variablen (Einflussgröße)
Klinische Studie zur Bestimmung der Leberwerte	Serum Spiegel GOT/GPT	Alkoholkonsum Vorerkrankungen
Mechanische Festigkeit von Füllungswerkstoffen	Biegefestigkeit	Zeit nach Ende der Polymerisation Temperatur
Winkelveränderungen nach Dysgnathie-OP	Veränderung des ANB-Winkel	OP-Verfahren Alter des Patienten Schwere der Dysgnathie

15



- Typen von Studien**
- **Tierexperimentelle Studien**
 - **Studien zur Beantwortung klinischer Fragestellungen**
 - Erhebung
 - Erfassung von Daten (Längsschnitt / Querschnitt, prospektiv / retrospektiv)
 - Epidemiologische Studie
 - Ermittlung der Wirkung von Risikofaktoren oder Krankheitsursachen (prospektiv, Fall-Kontroll-Studie)
 - Klinische Studie
 - Prospektive Studie mit Therapiegabe unter standardisierten Bedingungen (offen / Blind- / Doppelblindstudie, historische Kontrollgruppe / randomisiert)
 - **Literaturarbeiten**
 - **Experimentelle Studien**
 - Biowissenschaftliche & molekularbiologische Studien
 - Werkstoffkundliche oder andersartige Laborstudien
- 17

- Tierexperimentelle Studien**
- **Die Versuchsbedingungen (z.B. Narkose) verändert bei der Mehrzahl der Tierexperimente fast alle Körperfunktionen (v.a. zentralnervöse Funktionen, Atmung Kreislauf)**
 - Die quantitative Beurteilung dieser Einflüsse ist schwierig bis unmöglich
 - **Die meisten tierexperimentellen Versuche werden an Tieren durchgeführt, die mit dem Menschen kaum verwandt sind**
 - Die Übertragbarkeit von Untersuchungsergebnissen auf den Menschen sind kritisch zu bedenken 
 - **Zahlreiche ethische und rechtliche Grundsätze müssen bei der Durchführung tierexperimenteller Arbeiten beachtet werden**
- 18

Tierversuche: ethische & rechtliche Grundsätze

➤ Tierversuche in der Forschung (DFG) 2004

➤ Tierschutzgesetz 25. Mai 1998 (BGBl. I S. 1105)

- Berufliche Qualifikation der durchführenden Personen
 - Pers. mit abgeschlossener Hochschulbildung
 - Pers. mit speziellen Fachkenntnissen. Nachweis der Fachkenntnisse ist zu erbringen (mind. 3 jährige Fachausbildung)
 - ggf. Sondergenehmigung
- Anzeige bei der örtlichen Polizeibehörde
- Antrag zur Genehmigung (Veterinärbehörde der Bundesländer)
- Speziesauswahl
- Humane Durchführung von Tierversuchen
- Einschränkung der Zahl an Tieren
- Schweregrad der Versuche
- Ernennung eines Tierschutzbeauftragten

19

Tierversuche in der Forschung (DFG)



20

Tierschutzgesetz

Tierversuche werden (1) zu einer bestimmten Fragestellung, (2) einem extra benannten Versuchsleiter und seinem Stellvertreter, (3) nur in einem festgelegten Institut, (4) für eine begrenzte Frist genehmigt, wenn im schriftlichen Antrag wissenschaftlich begründet wurde, daß

- das angestrebte Ergebnis allein tierexperimentell und nicht auf anderem Wege erzielt werden kann (d. h., daß z. B. Untersuchungen an Zellkulturen oder isolierten Organen oder anderer schmerzfreier Materie für das Forschungsziel nicht tauglich sind),
- diese Untersuchungen zur Vorbeuge, zum Erkennen oder Heilen von Krankheiten des Menschen oder der Tiere oder für die Grundlagenforschung erforderlich sind,
- das angestrebte Forschungsergebnis trotz Ausschöpfung der zugänglichen Literatur nicht hinreichend bekannt ist,
- die zu erwartenden Schmerzen, Leiden und Schäden im Hinblick auf das Versuchsziel ethisch vertretbar sind,
- bei erheblichen Schmerzen und Leiden das erwartete Versuchsziel von hervorragender Bedeutung für wesentliche Bedürfnisse von Mensch und Tier sein kann,
- ein Tierschutzbeauftragter (Tierarzt/Zoologe) dem Forschungsinstitut zur Verfügung steht und
- für die Durchführung der Versuche die entsprechenden Anlagen und Einrichtungen und das erforderliche Personal existieren.

Über die Genehmigungsanträge entscheidet in den meisten Bundesländern die Veterinärbehörde der zuständigen Bezirksregierung nach Beratung durch eine Kommission, die aus tierexperimentell erfahrenen Spezialisten (Ärzten, Tierärzten, Zoologen) und Tierschutzvertretern besteht. Erst nach Erteilung der Genehmigung darf mit den Versuchen begonnen werden.

21

Tierschutzgesetz



bis zu 25 T€



bis zu 2 Jahren

22

Typen von Studien

- **Tierexperimentelle Studien**
- **Studien zur Beantwortung klinischer Fragestellungen**
 - Erhebung
 - Erfassung von Daten (Längsschnitt / Querschnitt, prospektiv / retrospektiv)
 - Epidemiologische Studie
 - Ermittlung der Wirkung von Risikofaktoren oder Krankheitsursachen (prospektiv, Fall-Kontroll-Studie)
 - Klinische Studie
 - Prospektive Studie mit Therapiegabe unter standardisierten Bedingungen (offen / Blind- / Doppelblindstudie, historische Kontrollgruppe / randomisiert)
- **Literaturarbeiten**
- **Experimentelle Studien**
 - Biowissenschaftliche & molekularbiologische Studien
 - Werkstoffkundliche oder andersartige Laborstudien

23

Erhebung

- Erfassung von Daten, ohne dass der Untersucher in das Geschehen eingreift
- Zumeist retrospektiv
- Fragestellung ist zum Zeitpunkt der Behandlung nicht bekannt
- Erfassung/Auswertung von Patientenakten in Papier- oder elektronischer Form
- Erstellung eines standardisierten Fragebogens für die Auswertung
- Genaue Definition von Einschluss- und Ausschlusskriterien

24

Erhebung

Nachteile

- **Behandlung ist durch unterschiedliche Personen** erfolgt
- Daten sind in der Regel **von unterschiedlichen Personen erhoben** worden
- Datensätze sind im Hinblick auf die wissenschaftliche Fragestellung **häufig unvollständig**

25

Typen von Studien

- **Tierexperimentelle Studien**
- **Studien zur Beantwortung klinischer Fragestellungen**
 - Erhebung
 - Erfassung von Daten (Längsschnitt / Querschnitt, prospektiv / retrospektiv)
 - **Epidemiologische Studie**
 - Ermittlung der Wirkung von Risikofaktoren oder Krankheitsursachen (prospektiv, Fall-Kontroll-Studie)
 - **Klinische Studie**
 - Prospektive Studie mit Therapiegabe unter standardisierten Bedingungen (offen / Blind- / Doppelblindstudie, historische Kontrollgruppe / randomisiert)
- **Literaturarbeiten**
- **Experimentelle Studien**
 - Biowissenschaftliche & molekularbiologische Studien
 - Werkstoffkundliche oder andersartige Laborstudien

26

Klinische Studien

- **Klinische Studie mit Arzneimitteln gem. AMG**
 - Phase I: An gesunden Probanden (Pharmakokinetik, Dosierung)
 - Phase II: An Patienten (orientierende Tests zur Wirksamkeit)
 - Phase III: An Patienten (Vergleich der Wirksamkeit ggü. anderen Therapien, Nebenwirkungen)
 - Phase IV: An Patienten mit zug. Medikamenten (Nebenwirkungen)
- **Klinische Studie mit Medizinprodukten gem. §20 MPG**
 - Anwendung von zugelassenen Medizinprodukten außerhalb der vom Hersteller spezifizierten Indikation
 - Klinische Studie mit nicht zugelassenen Medizinprodukten
- **Klinische Studie mit Medizinprodukten gem. §23 MPG**
 - Klinische Studie mit zugelassenen Medizinprodukten (Medical Devices)
 - Anwendung im Rahmen der Indikationsempfehlung des Herstellers
- **Klinische Anwendungsbeobachtung (Freiwillige klin. Prüfung)**

27

Abgrenzung

Klinische Studie
gem. §20 MPG

Klinische Studie
gem. §23 MPG

Klinische Anwendungs-
beobachtung

28

Deklaration von Helsinki

Erstvorlage: 1964 17.C
Original: Englisch

WELTARZTEBUND

Deklaration des Weltärztebundes
von Helsinki

Ethische Grundsätze
für
die medizinische Forschung am Menschen

verabschiedet von der
18. Generalversammlung des Weltärztebundes
Helsinki, Finnland, Juni 1964
erwidert von der
29. Generalversammlung des Weltärztebundes
Tokio, Japan, Oktober 1975
von der
35. Generalversammlung des Weltärztebundes
Venedig, Italien, Oktober 1983,
von der
41. Generalversammlung des Weltärztebundes
Hong Kong, September 1989

29

Medizinprodukte Gesetz

Gesetz über Medizinprodukte (MPG) (2003-11-28)

Übersicht Medizinprodukte

(Bundesgesetzblatt Jahrgang 2001 I Nr. 52 S. 1963, vom 09.08.1994)

Neufassung: BGBl. 2002 Teil I Nr. 58 S. 3146, ausgegeben zu Bonn am 20. August 2002

Gesetz über Medizinprodukte *)
(MPG)
(Neufassung)
vom 2. August 1994

*) Dieses Gesetz dient der Umsetzung

1. der Richtlinie 90/385/EWG des Rates vom 20. Juni 1990 zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über aktive implantierbare medizinische Geräte (ABl. EG Nr. L 189 S. 17), zuletzt geändert durch die Richtlinie 93/46/EWG (ABl. EG Nr. L 220 S. 1),
2. der Richtlinie 93/42/EWG des Rates vom 14. Juni 1993 über Medizinprodukte (ABl. EG Nr. L 169 S. 1), zuletzt geändert durch die Richtlinie 2001/104/EG (ABl. EG Nr. L 6 S. 50) und
3. der Richtlinie 98/79/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 27. Oktober 1998 über In-vitro-Diagnostika (ABl. EG Nr. L 331 S. 1),

zuletzt geändert durch:

30

EN/ISO 14155

Document CEN TC 258/WG2 N15 (Draft # 6, June 2000)

CEN TC 258 Committee Enquiry/ISO TC 194 Committee Draft

EN ISO 14155

CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICAL DEVICES FOR HUMAN SUBJECTS

PART 2: CLINICAL INVESTIGATION PLANS

0 Introduction

This standard is the second part of EN ISO 14155, Clinical Investigation of Medical Devices for Human Subjects and shall be read in conjunction with that standard.

31

ICH-GCP Richtlinie E6 R1

GOOD CLINICAL PRACTICE*)

Guideline Title	Good Clinical Practice*)
Legislative basis	Directive 75/318/EEC as amended
Date of first adoption	July 1990
Date of entry into force	This version July 1996 January 1997
Status	Last revised 1996
Previous titles/other references	ICH E6: <i>Good Clinical Practice: Consolidated guideline</i> , CPMP/ICH/135/95
Additional Notes	This note for guidance concerns the application of Part 4, sections B and C of the Annex to Directive 75/318/EEC as amended with a view to the granting of a marketing authorisation for a medicinal product. It established the principles for standards of Good Clinical Practice both within the European Community and within the ICH regions. It replaces the previous 1990 guideline entitled <i>Good Clinical Practice for Trials on Medicinal Products in the European Community</i> (III/3976/88), adopted May 1990.

32

Klinische Studie gem. §20 MPG

- Erstellung eines Studienprotokolls (Prüfplan) entspr. dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse
- Anmeldung bei der Ethikkommission
- Genehmigung durch die Landesbehörde (MP: RP-Kassel)
- Durchführung gemäß der Deklaration von Helsinki
- Beachtung der Datenschutzgesetze
- Klinische Bewertung / Investigator's Brochure
- Risikoanalyse
- Patientenversicherung
- Zustimmung des Patienten nach eingehender Aufklärung (Informed Consent)

33

Klinische Studie gem. §23 MPG

➤ **§23 MPG**

- Aufhebung der §§ 20 und 21 bei zweckbestimmter Prüfung eines bereits zugelassenen Medizinproduktes (CE zertifiziert) und ohne studienbedingte belastende Verfahren

➤ **Erstellung eines Studienprotokolls (Prüfplan) entspr. dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse**

➤ **Anmeldung bei der Ethikkommission**

➤ **Durchführung gemäß der Deklaration von Helsinki**

➤ **Beachtung der Datenschutzgesetze**

➤ **Zustimmung des Patienten nach eingehender Aufklärung (Informed Consent)**

34

Klinische Anwendungseobachtung

➤ **Beobachtung und Dokumentation der Anwendung zugelassener Arzneimittel und Medizinprodukte**

- Gegeben, sobald der Patient länger im Behandlungsstuhl sitzt, als die routinemäßige Behandlung / Untersuchung erfordert hätte

➤ **Erstellung eines Studienprotokolls**

➤ **Anmeldung bei der Ethikkommission (nicht notwendig, aber empfohlen)**

➤ **Durchführung gemäß der Deklaration von Helsinki**

➤ **Beachtung der Datenschutzgesetze**

➤ **Informed Consent (nicht notwendig, aber empfohlen)**

35

Studienprotokoll 1/3

➤ **Experimentelle Fragestellung / Zielsetzung**

➤ **Literaturbewertung**

➤ **Prüfsubstanz / Produkt / Therapie**

- Verwaltung & Kennzeichnung der Prüfpräparate
- Verbleib der Prüfpräparate

➤ **Risiko-Nutzen-Bewertung**

➤ **Ethische Grundlagen**

- Deklaration von Helsinki
- EN/ISO 14155 Teil 1 und 2
- ICH-GCP
- Votum Ethikkommission

ICH = International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
GCP = Good Clinical Practice

➤ **Studienpopulation**

- Einschlusskriterien
- Ausschlusskriterien

36

Studienprotokoll 2/3

➤ Patienteninformation

- Aufklärungsbogen
- Einwilligungserklärung (Informed Consent)
- Datenschutzbelange (Hessisches Datenschutzgesetz)

➤ Versuchsplan

- Angaben über die Behandlung und Kontrolluntersuchungen
- Vorgehen bei Komplikationen, Reporting

➤ Festlegung der klinischen Zielvariablen

- Hauptzielvariablen
- Nebenzielvariablen

➤ Untersuchungsmethodik

- Auswertbogen (CRF = Case Record Form)

➤ Definition von Abbruchkriterien

- Für den einzelnen Patienten
- Für die gesamte Studie
- Unerwünschte Ereignisse (AE, SAE, SUSAR)

37

Studienprotokoll 3/3

➤ Biometrisches Konzept

- Fallzahlberechnung durch Statistiker
- Statistische Auswertverfahren
- Randomisierung

➤ Qualitätssicherung

- Monitoring intern / extern

➤ Verantwortlichkeiten

- Beteiligte Prüfer
- Schnittstellen
- Kalibrierung der Untersucher

➤ Meldung der Prüfung an die Aufsichtsbehörde

➤ Zeitplan

- Abfolge und Dauer der Studie
- Studien-Ende

➤ Patientenversicherung

38

Ethikkommission

JUSTUS-LIEBIG-UNIVERSITÄT GIESSEN UNIVERSITÄTSKLINIKUM FACHBEREICH MEDIZIN

STRIK-KOMMISSION DES FACHBEREICHES MEDIZIN

Für erfahrene Antragsteller:

- Einzelfall-Antragstellung
- Zusammenfassung wichtiger Links und Unterlagen
- Informationen 12. April-Novelle (DGP-Novelle)

Die Ethik-Kommission des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen beurteilt ethische, medizinisch-wissenschaftliche und rechtliche Aspekte in der medizinischen Forschung am Menschen oder der epidemiologischen Forschung mit personenbezogenen Daten. Als medizinische Forschung am Menschen gilt auch die Forschung an verstorbenen Menschen und an antronsomenen menschlichen Körpermaterialien. Die Ethik-Kommission nimmt ferner die für nach dem Arzneimittelgesetz (AMG), dem Medizinproduktegesetz (MPG) und sonstigen höherrangigen Recht zugewiesenen Aufgaben wahr. Durch das Zusammenwirken der Kommissionmitglieder als Fachleute verschiedener Disziplinen (Ärzte, Juristen, Biometriker, Pharmakologen und Apotheker) verfügt die Ethik-Kommission das Ziel, einen umfassenden Schutz der an der Forschung teilnehmenden Personen zu sichern wie auch eine hohe Qualität und wissenschaftliche Aussagekraft der medizinischen Forschung am Menschen zu gewährleisten.

Rechtliche Rahmenbedingungen:

- Deutsche Rahmenbedingungen
- Umfang der Antragstellung
- Zusammenarbeit mit Forschungseinheiten
- Ethikrichtlinie
- Verantwortlichkeit

<http://www.med.uni-giessen.de/infoweb/intranet/ethik/index.html>

39

Antrag Ethikkommission

- **Detaillierte Beschreibung des Vorhabens**
- **Investigator's brochure (soweit vorhanden)**
- **Kurze Begründung des Vorhabens**
- **Genaueres klinisches Studienprotokoll mit detaillierter Biometrie**
- **Patienten/Probandenaufklärung und Einverständnis**
- **Versicherungspolice**
- **Benennung des Studienleiters und der Prüfähärzte**
- **Nutzen- / Risikoanalyse bzw. Bewertung**
 - Nebenwirkungen
 - Komplikationen
 - Risiken für den Patienten

40

Typen von Studien

- **Tierexperimentelle Studien**
- **Studien zur Beantwortung klinischer Fragestellungen**
 - Erhebung
 - Erfassung von Daten (Längsschnitt / Querschnitt, prospektiv / retrospektiv)
 - Epidemiologische Studie
 - Ermittlung der Wirkung von Risikofaktoren oder Krankheitsursachen (prospektiv, Fall-Kontroll-Studie)
 - Klinische Studie
 - Prospektive Studie mit Therapiegabe unter standardisierten Bedingungen (offen / Blind- / Doppelblindstudie, historische Kontrollgruppe / randomisiert)
- **Literaturarbeiten**
- **Experimentelle Studien**
 - Biowissenschaftliche & molekularbiologische Studien
 - Werkstoffkundliche oder andersartige Laborstudien

41

Literaturarbeiten

- **Metaanalyse / Review**
- **Experimentelle Fragestellung / Zielsetzung**
- **Umfangreiches Literaturstudium**
- **Ein- und Ausschlusskriterien für Studien / Untersuchungen definieren**
- **Festlegung der Bewertungsvariablen**
 - Hauptzielvariablen
 - Nebenzielvariablen
- **Auswertbogen**
- **Biometrisches Konzept**
 - Fallzahlberechnung durch Statistiker
 - Statistische Auswertverfahren

42

Typen von Studien

- **Tierexperimentelle Studien**
- **Studien zur Beantwortung klinischer Fragestellungen**
 - Erhebung
 - Erfassung von Daten (Längsschnitt / Querschnitt, prospektiv / retrospektiv)
 - Epidemiologische Studie
 - Ermittlung der Wirkung von Risikofaktoren oder Krankheitsursachen (prospektiv, Fall-Kontroll-Studie)
 - Klinische Studie
 - Prospektive Studie mit Therapiegabe unter standardisierten Bedingungen (offen / Blind- / Doppelblindstudie, historische Kontrollgruppe / randomisiert)
- **Literaturarbeiten**
- **Experimentelle Studien**
 - Biowissenschaftliche & molekularbiologische Studien
 - Werkstoffkundliche oder andersartige Laborstudien

43

Systematik experimenteller Studien 1/2

- **Genaue Definition der Zielfragestellung**
 - Ist die geplante Studie im Hinblick auf das zu erwartende Ergebnis sinnvoll und gerechtfertigt?
 - Ist die Zielfragestellung klinisch relevant?
- **Erarbeitung der Untersuchungsmethodik**
 - Literaturstudium
- **Vorversuche**
 - Versuchsbedingungen variieren um zu prüfen, in wieweit die Zielgrößen von Einflussgrößen oder Störgrößen abhängen
 - Vermeidung von systematischen und zufälligen Fehlern (Training!)
- **Den Versuchsplan kritisch überdenken ggf. korrigieren**
 - Entspricht der Versuchsplan internationalen Standards?
 - **Validität** der Methodik?
 - **Reliabilität** der Methodik?

44

Definitionen

- **Validität: Gültigkeit einer Messmethode oder wissenschaftlichen Untersuchung**
 - Wie genau lässt sich eine Größe messen?
 - Wie groß ist die Abweichung vom "wahren" Wert?
- **Reliabilität: Zuverlässigkeit / Reproduzierbarkeit einer Messmethode oder wiss. Untersuchung**
 - Wie gut lässt sich die Messung unter gleichen Rahmenbedingungen reproduzieren?
 - Erhält man bei Wiederholung der Messung ähnliche Werte?
- **Messgenauigkeit: Präzision des Messgeräts**
 - Gerätebedingte Fehler / Kalibrierung
- **Auflösung der Messung: Minimale Unterscheidbarkeit**
 - Lässt der "Maßstab" meines Messgeräts eine Differenzierung feiner Unterschiede gem. Zielfrage zu?

45

Validität / Reliabilität



Validität: hoch Validität: hoch Validität: niedrig
 Reliabilität: hoch Reliabilität: niedrig Reliabilität: hoch

46

Systematik experimenteller Studien 2/2

- **Prüfgruppen festlegen**
- **Statistische Planung**
 - Fallzahlberechnung
 - Statistisches Verfahren
- **Studienprotokoll / Prüfplan erstellen**
- **Projektplanung / Zeitplanung**
 - Ausreichende Menge Prüfmaterial einer Charge (Bestell- und Lieferzeiten)?
 - Verfügbarkeit der Prüfgeräte?
 - Längere Versuchszeiten (Inkubationszeiten / Lagerung / Thermocycling)?
- **Exakt protokollieren**
 - Protokollschema erstellen
 - Zielgrößen und Einflussgrößen erfassen
 - Erstellen von Ergebnistabellen / Ergebnisdatenbanken

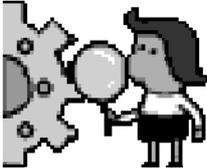
47

Biomedizinische & molekularbiologische Studien

- **Durch Messungen an isolierten Organen, Zell oder Zellteilen wird die "Umwelt" des Untersuchungsguts bewusst oder unbewusst verändert**
 - Organe, Zellsuspensionen und Zellteile werden vom Nervensystem nicht kontrolliert
 - Nährlösungen können oft die Eigenschaften des Blutes bzw. der interstitiellen Flüssigkeiten nicht voll ersetzen
- **Genauere Definition des Untersuchungsguts**
- **Verwenden von bekannten Zellstämmen**
- **Verwendung von standardisierten / anerkannten Methodiken**

48

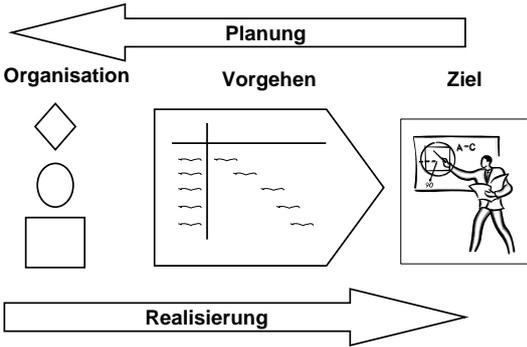
Projektmanagement / Zeitplanung



-  Qualität
-  Termin
-  Personalkapazität
-  Kosten

49

Projektmanagement / Zeitplanung



50

Bestandsaufnahme / Zielklärung

Projektabschnitt	klar	unklar
Definition des Studienziels		
Methodik		
Zielgrößen		
Einflussgrößen		
Störgrößen		
Verfügbarkeit des Messgerätes		
Prüfmateriale (Art & Verfügbarkeit)		
Variation der Prüfbedingungen		
...		

51

Überlegungen um Vorfeld ...

- **Welche Schritte sind zeitkritisch?**
 - Bestellung von Prüfmaterialeien
 - Lagerungszeiten / Inkubationszeiten / Künstliche Alterung
- **Abschätzung des Zeitbedarfs für Arbeitsschritte**
 - Herstellung von Prüfkörpern
 - Messvorgänge
- **Welche Arbeiten kann / muss ich vorab erledigen?**
 - Genehmigungsverfahren bei klinischen Studien
 - Vorversuche
- **Mit welchen Problemen / Verzögerungen ist zu rechnen?**
 - Verfügbarkeit der Prüfmittel und Materialien
 - Verfügbarkeit von Patienten
 - Probleme frühzeitig dem Betreuer melden!

52

Überlegungen um Vorfeld ...

- **Welche Entscheidungen müssen von meinem Betreuer getroffen werden?**
 - Entscheidungen durch umfassende Datenzusammenstellung vorbereiten
- **Regelmäßige Termine mit dem Betreuer ...**
 - um Zwischenergebnisse zu besprechen
 - Ggf. Anpassungen des Prüfplans vornehmen
- **Minimierung von Fehlern!**
 - Plausibilitätsprüfung anhand von Zwischenergebnissen
 - Cross-Check der Daten
- **Projektplan (ToDo-Liste) & Zeitplan erstellen**
 - Regelmäßiger Soll/Ist-Abgleich mit dem Zeitplan

53

ToDo-Liste

Was	Zeitbedarf	Termin	Remark	Erl.
Bestellung der Prüfmaterialeien	2 Wo.	KW 40		✓
Herstellung der Proben 100 Proben	15 min. je Probe			
Künstliche Alterung	1 Wo.	KW41	TC frei?	
Vermessung der Proben	3 min. je Probe	KW42	Messgerät frei?	
Termin mit dem Statistiker		KW38		
Termine für Vermessung der Proben ausmachen				
....				

54

