

Einführung in wissenschaftliches Arbeiten in Anästhesie und Intensivmedizin (Kaplan Meier Überlebensanalyse)

© W. Schramm

Die Beispiele kommen zum größeren Teil aus dem Fachbereich Anästhesie und Intensivmedizin, die Vorlesung selbst ist jedoch für alle Fachbereiche relevant !



Univ. Prof. Dr. Wolfgang Schramm

FA Anästhesie und Intensivmedizin, Oberarzt

W. Schramm

Schätzung der Überlebensraten nach Kaplan-Meier

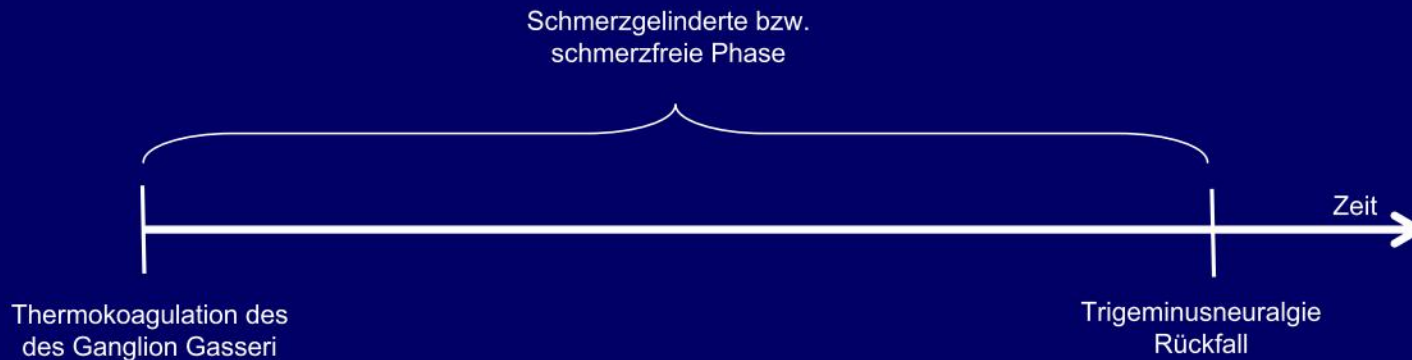
- In der Medizin werden häufig Merkmale vom Typ einer Überlebenszeit betrachtet.
 - Merkmale, die wie eine Überlebenszeit durch ein Anfangs- und ein Enddatum charakterisiert sind z.B.:

EREIGNISDAUER	ANFANGSDATUM	ENDDATUM
Erkrankungsdauer einer zum Tode führenden Erkrankung	Erstdiagnose	Todesdatum
Genesungsdauer nach einem operativen Eingriff	Eingriffsdatum	Entlassung aus dem Krankenhaus
Funktionsdauer einer Niere	Nierentransplantation	Funktionsverlust der transpl. Niere
Arbeitslosendauer	Jobverlust	Wiederanstellung
Dauer einer Beschäftigung	Einstellungsdatum	Kündigung des Arbeitsplatzes

- Das END-Ereignis (d.h. ENDDATUM) könnte zum Ende des Experiments bzw. am Stichtag der Auswertung (noch) nicht beobachtet worden sein (etwa weil der Patient nicht mehr vorstellig geworden ist):
 - → Rechts-zensierte Daten:
- ⇒ Nichtparametrisches Schätzverfahren der „Überlebens“-funktion.

Beispiel 1:

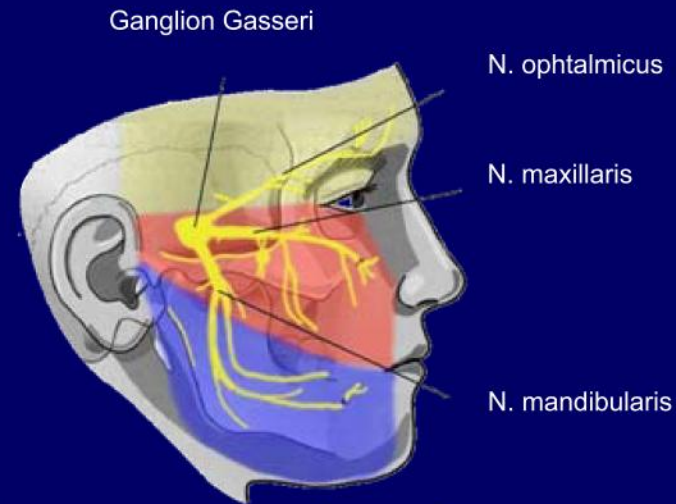
Dauer der Schmerzlinderung nach einer Thermokoagulation des Ganglion Gasseri bei Patienten mit einer Trigeminusneuralgie



- FRAGE: Wie groß ist die Wahrscheinlichkeit x Monate nach einer Thermokoagulation des Ganglion Gasseri einen Rückfall in die Trigeminusneuralgie zu erleiden?



Beispiel 1: Trigeminusneuralgie



- Vorwiegend einseitige, blitzartige Schmerzattacken im Versorgungsgebiet N. trigeminus (= fünfter Hirnnerv). Der zweite Ast (N. maxillaris) ist am häufigsten betroffen.
- Die Schmerzattacken treten mehrmals täglich spontan auf, werden durch gewisse Reize (Berührung, Windstoss, Kauen, Zähneputzen, Sprechen) ausgelöst und dauern von wenigen Sekunden bis zu Minuten.
- Zwischen den Attacken ist der Patient beschwerdefrei.
- Die Schmerzen können teils extrem stark sein.
- Die neurologische Untersuchung ist unauffällig.

Trigeminusneuralgie invasive Behandlungsmethoden

- Auf der Ebene der Trigeminuswurzel (hintere SG)
 - Microvasculäre Decompression (MVD) nach Janetta
 - Stereotaktische Radiochirurgie (Gamma-knive, Cyberknife, Linearbeschleuniger)
- Auf der Ebene des Ganglion Gasseri
 - Radiofrequenz Thermokoagulation
 - Glycerol Rhizolyse
 - Ballonkompression
- Am peripheren Nerven
 - Periphere Neurektomie
 - Alkohol-blockade
 - Low Intensity Laser
 - Kryotherapie (Kryonanalgesie)

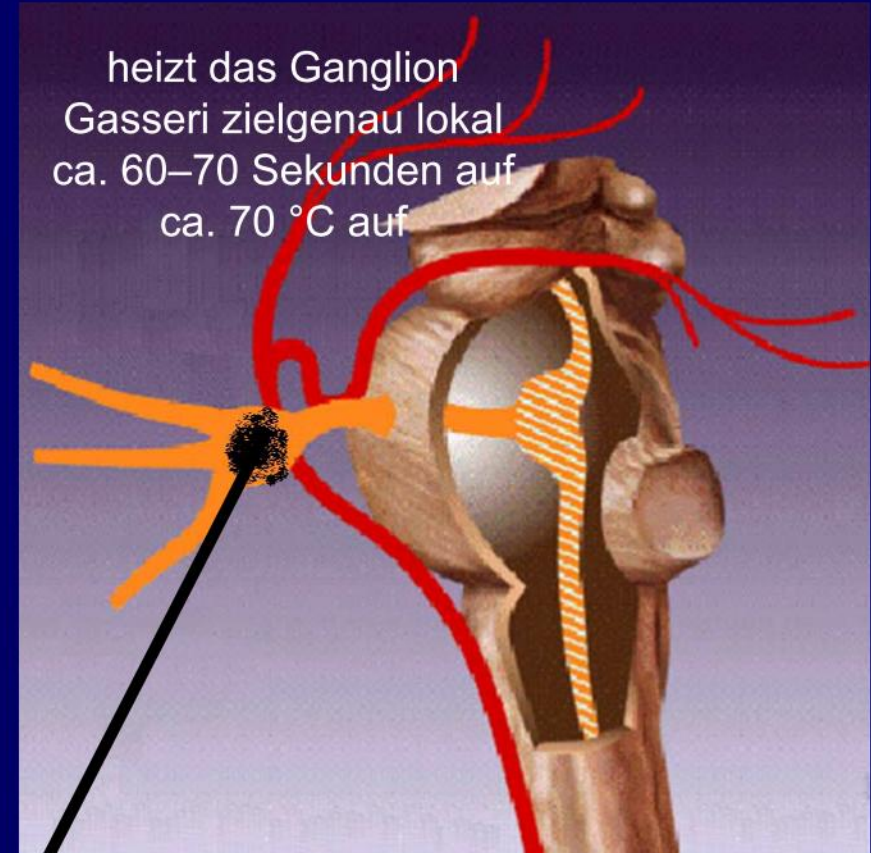
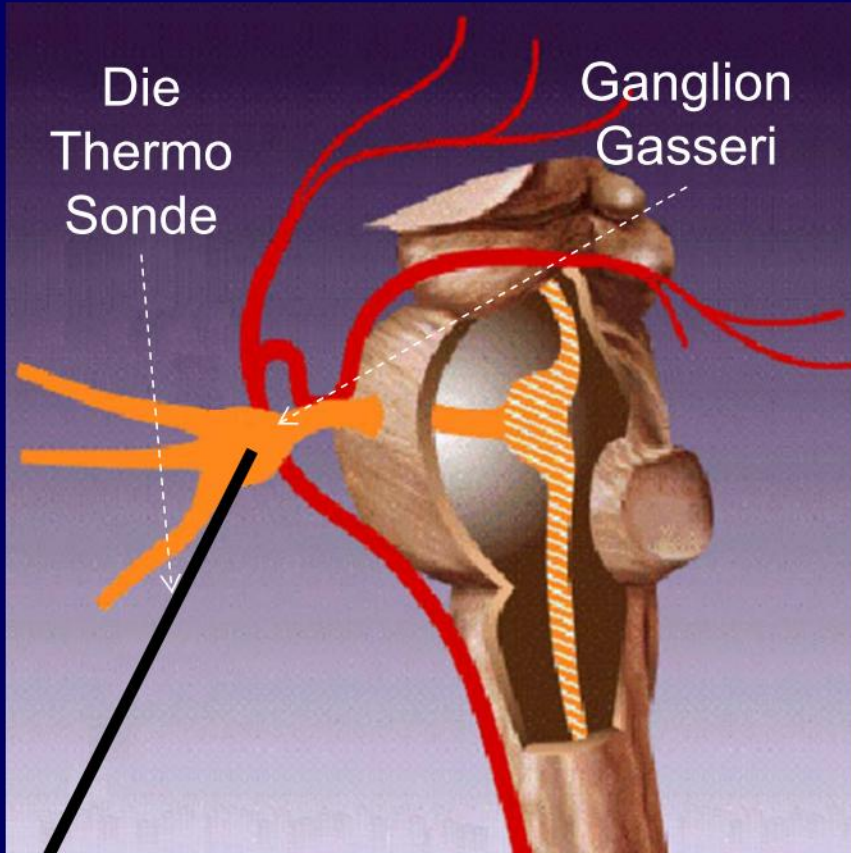
Neuro-
destruktive
Verfahren

Ballonkompression des Ganglion Gasseri bei Trigeminusneuralgie



Ass. Prof. Dr. MSc Heber Ferraz Leite

Radiofrequenz Thermokoagulation des Ganglion Gasseri bei Trigeminusneuralgie



(Hochfrequenzdiathermie, ca 70°C)

Radiofrequenz Thermokoagulation des Ganglion Gasseri bei Trigeminusneuralgie



Radiofrequenz Thermokoagulation des Ganglion Gasseri bei Trigeminusneuralgie



Die
Thermo
Sonde

Thermokoagulation des Ganglion Gasseri

- Bekannte Schmerz-Rückfallsraten aus der Literatur
 - 10% nach 6 Monaten
 - 30% nach 12 Monaten
 - 52% nach drei Jahren
- Mit welcher Methode können diese Daten ermittelt werden?

Beispiel 1: Dauer der Schmerzlinderung nach einer Thermokoagulation I

- Es werden 20 Trigeminasneuralgie Patienten mit einer Thermokoagulation des Ganglion Gasseri behandelt. Die Dauer der Schmerzlinderung (Schmerzfreiheit) soll überprüft werden.

Dauer (Monate) der Schmerzlinderung	Endereignis
2	Ballonkompression
3	Re-Thermokoagulation
5	Verstorben
5	danach nicht wieder vorstellig
7	Janetta-OP
13	danach nicht wieder vorstellig
19	Re-Thermokoagulation
21	Re-Thermokoagulation
21	Ballonkompression
23	Re-Thermokoagulation

Dauer (Monate) der Schmerzlinderung	Endereignis
25	danach nicht wieder vorstellig
27	Re-Thermokoagulation
29	Re-Thermokoagulation
30	Gammaknife
38	Re-Thermokoagulation
50	danach nicht wieder vorstellig
51	Ballonkompression
62	Re-Thermokoagulation
62	danach nicht wieder vorstellig
73	danach nicht wieder vorstellig

Beispiel 1: Dauer der Schmerzlinderung nach einer Thermokoagulation II

	A	B	C
1	Schmerzlinderung (Monate)	Censur =1	Endereignis
2	2	0	Ballonkompression
3	3	0	Re-Thermokoagulation
4	5	1	Verstorben
5	5	1	danach nicht wieder vorstellig
6	7	0	Janetta-OP
7	13	1	danach nicht wieder vorstellig
8	19	0	Re-Thermokoagulation
9	21	0	Re-Thermokoagulation
10	21	0	Ballonkompression
11	23	0	Re-Thermokoagulation
12	25	1	danach nicht wieder vorstellig
13	27	0	Re-Thermokoagulation
14	29	0	Re-Thermokoagulation
15	30	0	Gammaknife
16	38	0	Re-Thermokoagulation
17	50	1	danach nicht wieder vorstellig
18	51	0	Ballonkompression
19	62	0	Re-Thermokoagulation
20	62	1	danach nicht wieder vorstellig
21	73	1	danach nicht wieder vorstellig
22			

Zeitspalte

Zensiert = 1
Ereignis = 0

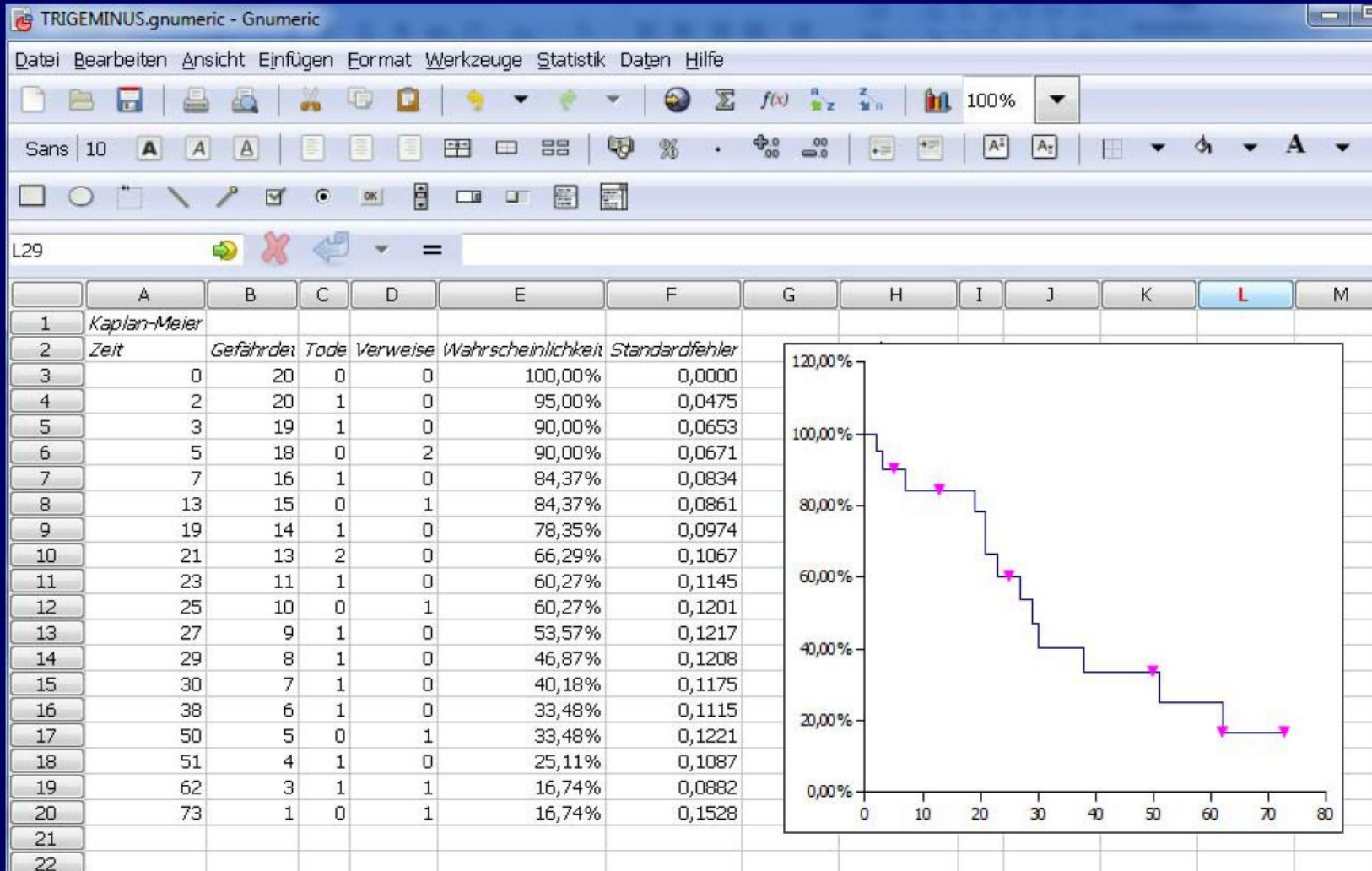
- Patienten mit einem Trigeminasneuralgie Rückfall wurden erneut einem operativen Eingriff unterzogen.
- Patienten, die ab einem Zeitpunkt t nicht wieder vorstellig wurden werden ab diesem t als zensiert markiert.
- In Studien wurde eine erhöhte Selbstmordrate bei Trigeminasneuralgie Patienten nachgewiesen. Ein Patient verstarb (allerdings ohne Suicid), weshalb der Todeszeitpunkt auch als zensiert markiert wird, denn er war zum Todeszeitpunkt schmerzgelindert bzw. schmerzfrei.

Zensierte Daten

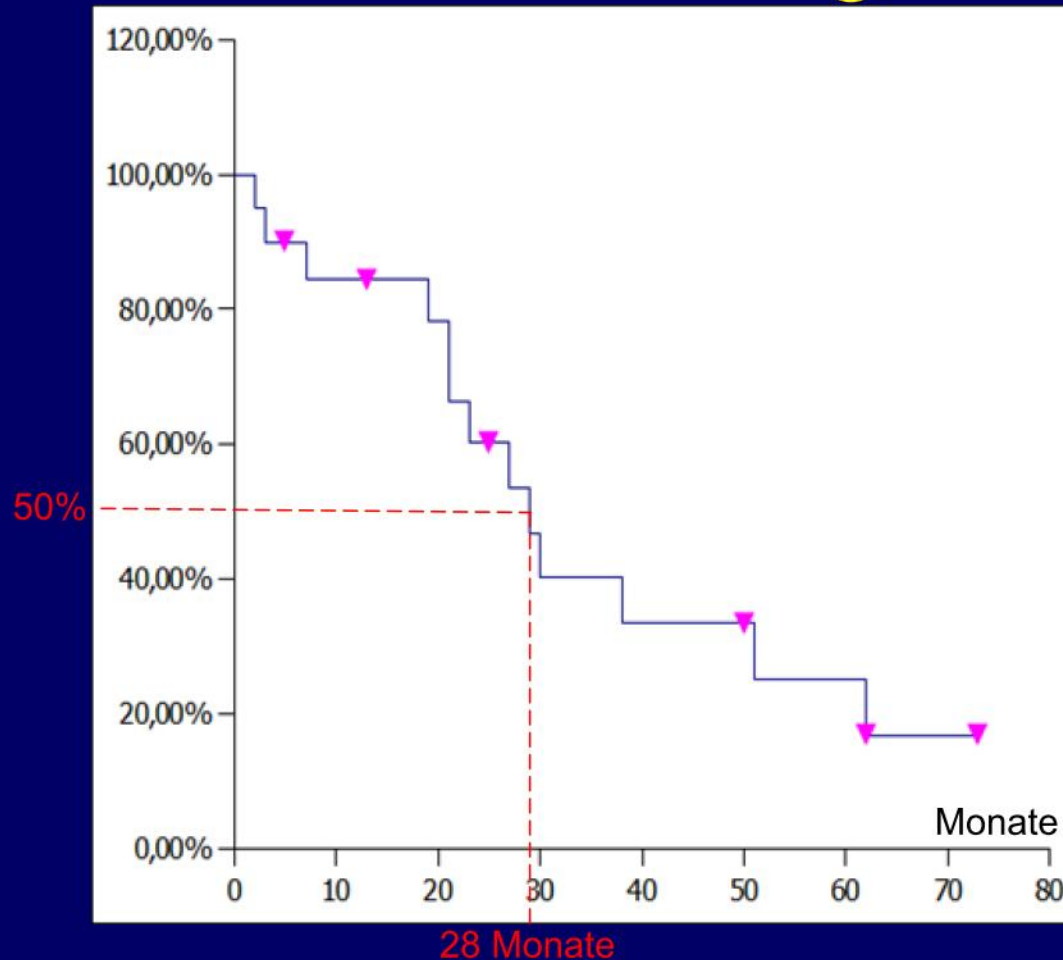
(engl: Censored, Truncated Data)

- Daten, bei denen nicht alle Werte einer statistischen Variablen bekannt sind.
 - **Rechts zensierte Daten:** Das Ereignis bis zum Ende des Experiments wurde nicht beobachtet.
 - **Links zensierte:** Das Ereignis ist an einem unbekanntem Zeitpunkt in der Vergangenheit bereits eingetreten.
- **BEMERKUNG:** Zensierte Daten liefern auch eine Information: Etwa bei rechts Zensur ein Überleben jedenfalls bis zum Ende der Beobachtung bzw. des Experiments.

Beispiel 1: Dauer der Schmerzlinderung nach einer Thermokoagulation III



Beispiel 1: Dauer der Schmerzlinderung nach einer Thermokoagulation IV

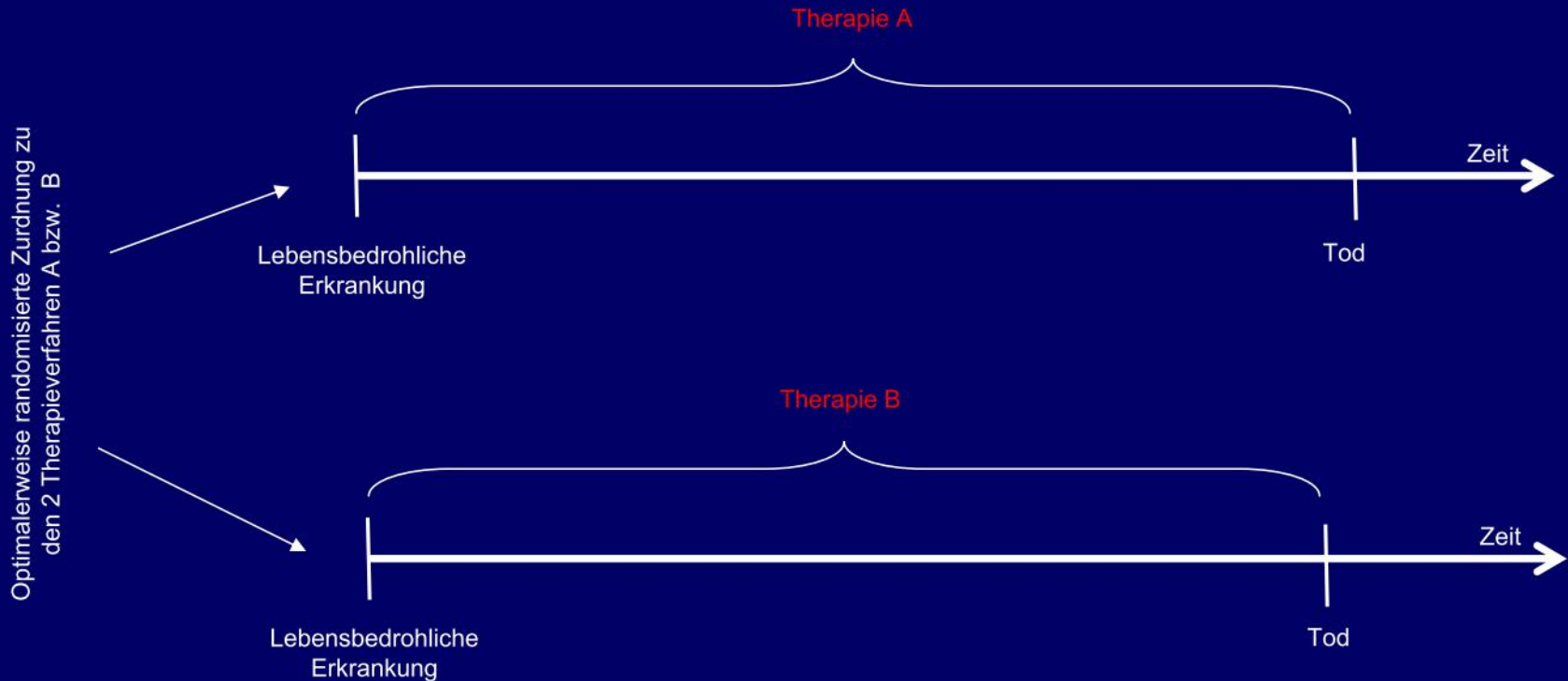


z.B.: Nach 28 Monaten hatten noch 50% der mit einer Thermokoagulation behandelten Patienten eine Schmerzlinderung. Diese 50% „schmerzfrem Überlebenszeit“ wird als **MEDIANE ÜBERLEBENSZEIT** (hier mediane Schmerzlinderungsdauer) bezeichnet.

Überlebenszeit in der Onkologie

- Für die Prognose einer malignen Tumorerkrankung von großer Bedeutung:
 - **5 Jahre Überlebensrate**
 - Evtl. (bei nicht so malignen Tumoren) auch 10 Jahre Überlebensrate

Vergleich zweier Überlebenskurven



- **FRAGE:** Unterscheiden sich die beiden Überlebenskurven hinsichtlich des angewendeten Therapieverfahrens?

Beispiel 2 aus dem GNUMERIC Skriptum

<http://www.hep.by/gnu/gnumeric/kaplan-meier-tool.shtml>

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
1	Time	Group	Censure = 1		Beispiel aus	http://www.hep.by/gnu/gnumeric/kaplan-meier-tool.shtml				
2		1	1	1						
3		1	2	1						
4		2	1	1						
5		3	2	1						
6		3	2	0						
7		4	1	1						
8		4	1	1						
9		4	1	0						
10		4	2	1						
11		5	2	1						
12		6	1	0						
13		7	1	0						
14		9	1	1						
15		10	2	0						
16		11	2	1						
17		12	1	0						
18		12	2	0						
19		14	2	1						
20		18	1	0						
21		19	2	0						
22										

Zeitspalte

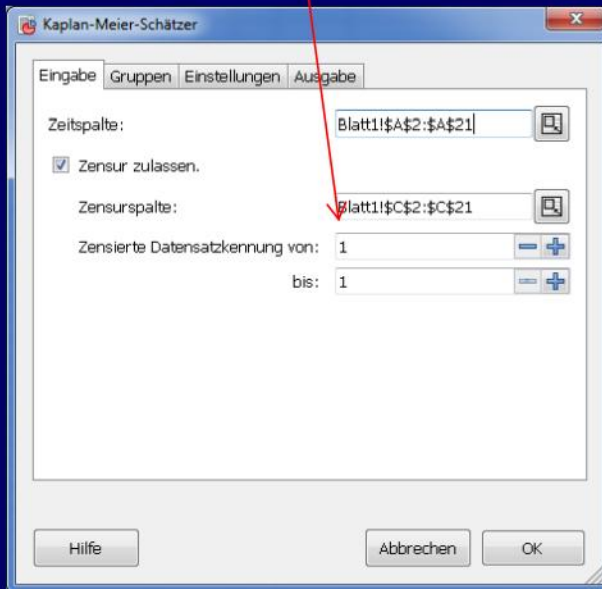
Zwei Gruppen

Zensiert = 1
Ereignis = 0

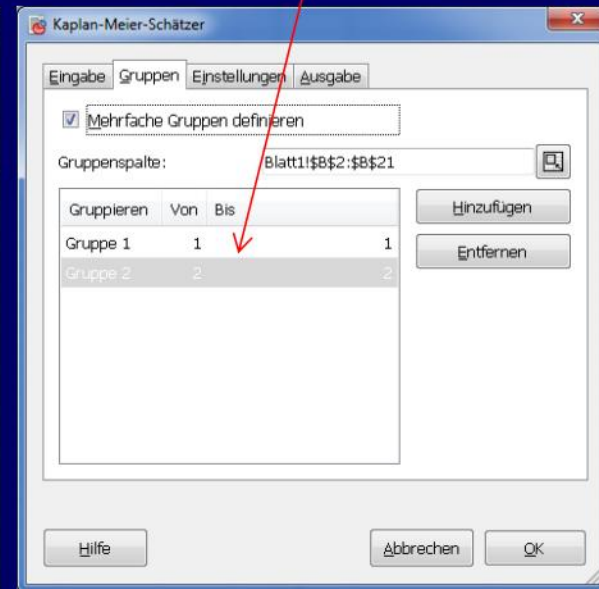
Beispiel 2 aus dem GNUMERIC Skriptum

<http://www.hep.by/gnu/gnumeric/kaplan-meier-tool.shtml>

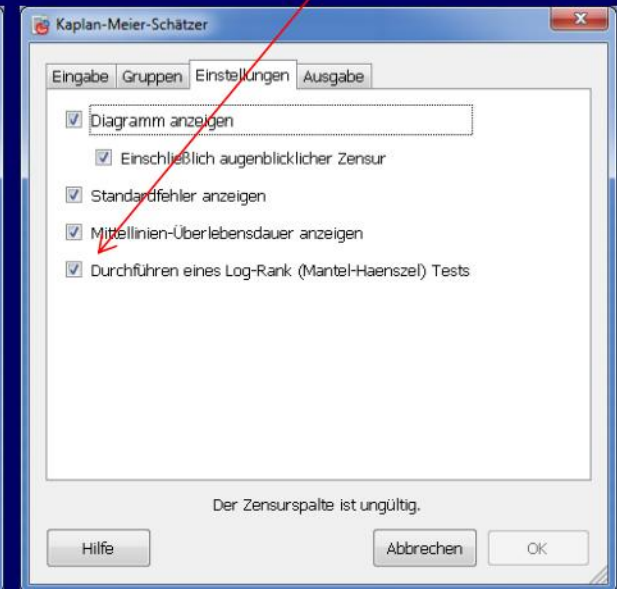
Die zensierten Daten wurden mit 1 codiert:



Die Zwei Gruppen wurden mit 1 und 2 codiert:

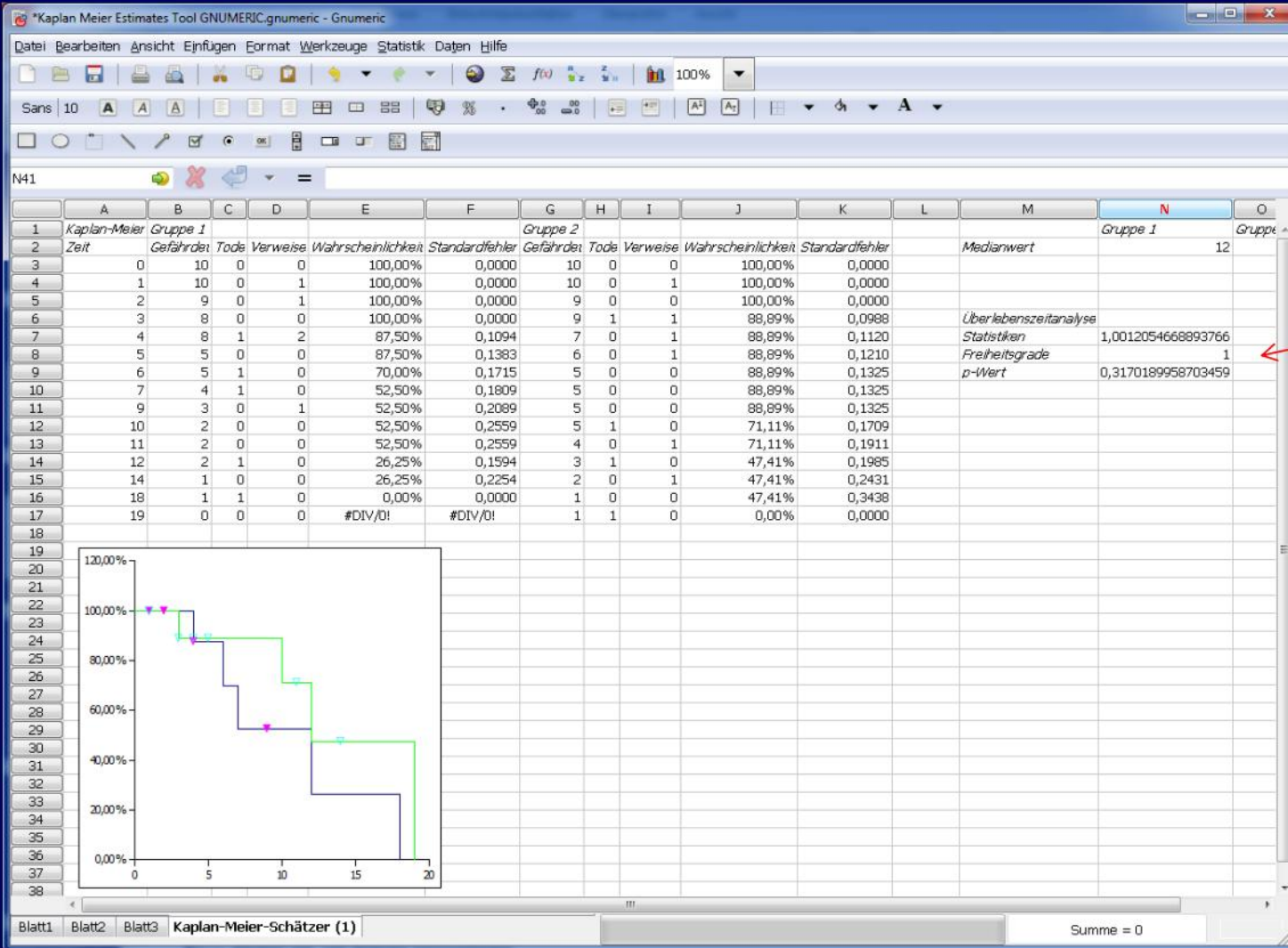


Ein Log Rank (Mantel Haenszel) Test ist standardmäßig aktiviert:



Beispiel 2 aus dem GNUMERIC Skriptum

<http://www.hep.by/gnu/gnumeric/kaplan-meier-tool.shtml>



Log Rank (Mantel Haenszel) Test
 $p = 0,3170189958703459$

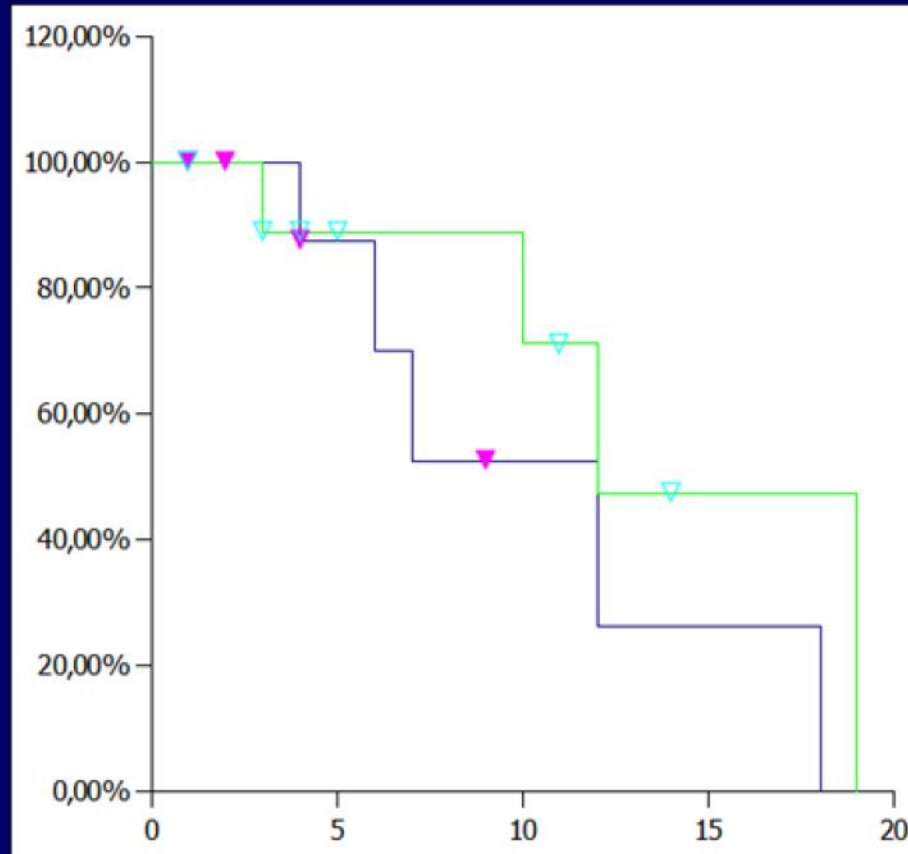
Da $p > 0,05 \Rightarrow$ Die beiden Überlebenskurven unterscheiden sich nicht signifikant

Log Rank (Mantel Haenszel) Test

- Bivariater nichtparametrischer statistischer Test, zum Vergleich von (zwei) Stichproben aus zwei Überlebensverteilungen.
- Rechtszensierung ist erlaubt.

Beispiel 2 aus dem Skriptum

<http://www.hep.by/gnu/gnumeric/kaplan-meier-tool.shtml>



Falls die zwei Überlebenskurven kreuzen (wie hier zu Beginn), dann hat eine Gruppe ein höheres Risiko am Beginn und die andere am Ende zu versterben, zum Zeitpunkt 12 berühren sich die Kurven lediglich.

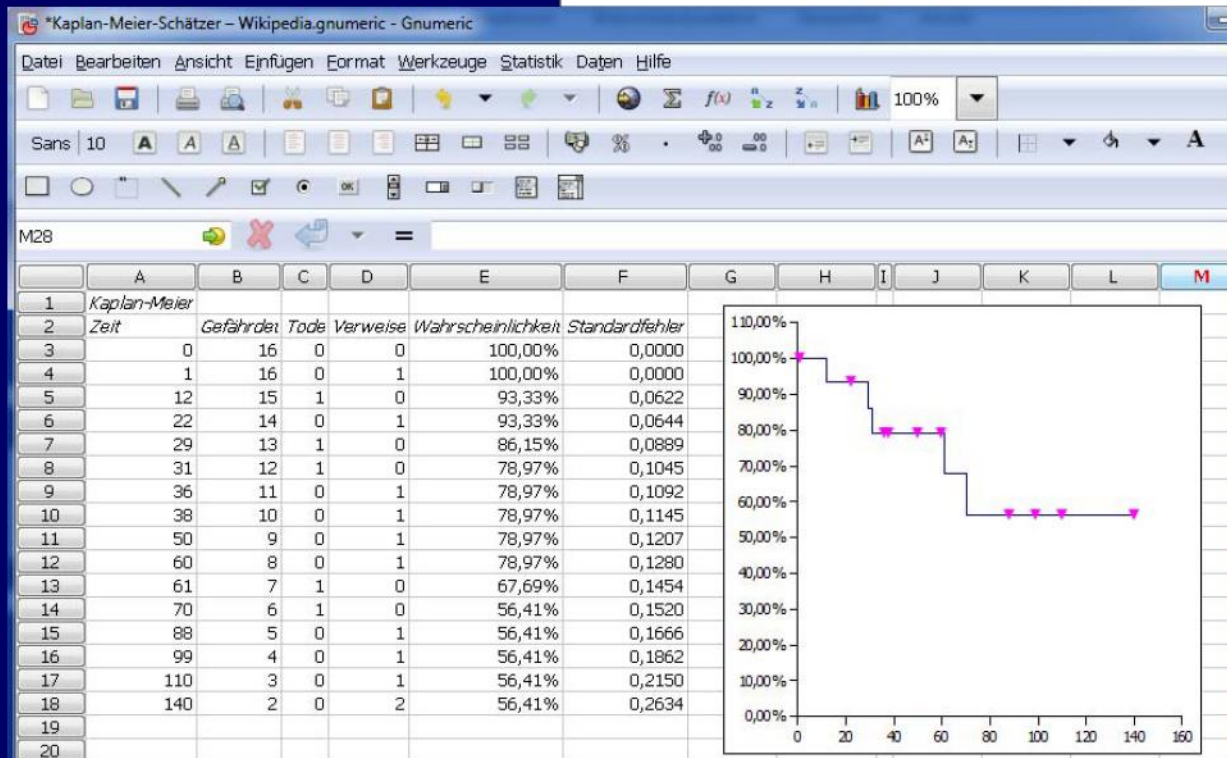
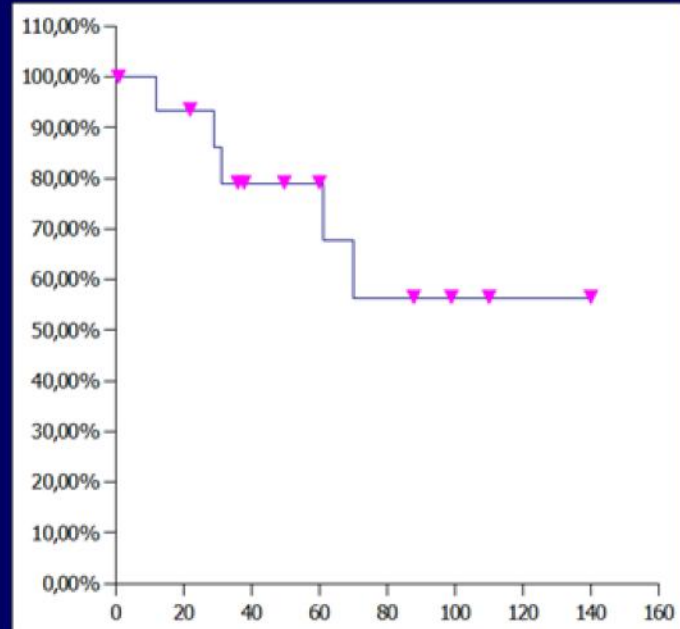
Beispiel 3: Hausaufgabe

Zeichnen Sie z.B. mit GNUMERIC die Überlebenskurve in dem Beispiel aus der Wikipedia:
<https://de.wikipedia.org/wiki/Kaplan-Meier-Schätzer>

Objekt. Nr.	Zeit (Tage)	1=Ereignis, 0=Zensiert
#1	1	0
#2	12	1
#3	22	0
#4	29	1
#5	31	1
#6	36	0
#7	38	0
#8	50	0
#9	60	0
#10	61	1
#11	70	1
#12	88	0
#13	99	0
#14	110	0
#15	140	0

Zeitspalte

Zensiert = 0
Ereignis = 1



HINWEIS: Aufgrund eines kleinen Fehlers in GNUMERIC (Version 1.12.15) muss die letzte Zeile doppelt eingegeben werden.

Kaplan Meier Graph und Log-Rank-Test Excel-Add-In

Ein Excel-Add-In (Ab Version 2007) bietet die Martin Luther Universität Halle Wittenberg zum Download an:

<http://www.medizin.uni-halle.de/index.php?id=1358>

- Kaplan-Meier Überlebensstatistik (incl. Graph und Log-Rank-Test)
- Box- and Whisker-Plot (Boxplot)
- Excel-Datentransfer nach SPSS