

Aus dem

Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie  
Bereich Medizinische Biometrie und Klinische Epidemiologie  
(Leiter: Prof. Dr. rer. nat. Peter Martus)  
der Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin

und der

Klinik für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie des Unfallkrankenhauses Berlin  
(Direktor: Prof. Dr. med. Axel Ekkernkamp)

## **Habilitationsschrift**

---

# **Untersuchungen zu Wirksamkeit, Wirkungsgrad und Nutzwert diagnostischer Tests unter besonderer Berücksichtigung der Schwerverletztenversorgung**

zur Erlangung der Venia legendi für das Fach

## **Klinische Epidemiologie**

vorgelegt von

Dr. med. Dirk Stengel, MSc(Epi)

Berlin 2005

Dekan Prof. Dr. Martin Paul

1. Gutachter: Professor Dr. Edmund A. Neugebauer, Köln/Witten-Herdecke
2. Gutachter: Professor Dr. Maria Blettner, Mainz

Datum der Habilitation: 13. 11. 2006

# Inhalt

<b>1 Einleitung.....</b>	<b>6</b>
1.1. Diagnostik im klinischen Alltag.....	6
1.2. Besonderheiten der Diagnostik Schwerverletzter.....	8
1.3. Zielsetzung .....	10
<b>2 Bedeutung klinisch gewonnener Information für ärztliche Handlungsoptionen.....</b>	<b>13</b>
2.1. Forschungsergebnisse .....	13
2.1.1. Kernaussagen.....	13
2.1.2. Publikationen .....	13
2.2. Identifizierung handlungsrelevanter Information.....	14
2.2.1. Informationsflut und Intuition .....	14
2.2.2. Modellierung kritischer Informationsmengen.....	15
2.2.2.1. Methoden .....	15
2.2.2.2. Ergebnisse .....	19
2.2.2.3. Wissenschaftlicher Erkenntnisbeitrag und Einschränkungen der Interpretation .....	20
2.3. Einfluss klinischer Indikatoren auf die Vortest-Wahrscheinlichkeit .....	24
2.3.1. Das Problem des stumpfen Bauchtraumas .....	24
2.3.2. Leberverletzungen .....	24
2.3.3. Bedingtes Risikos für eine Leberverletzung .....	25
2.3.3.1. Methoden .....	25
2.3.3.2. Ergebnisse .....	27
2.3.3.3. Wissenschaftlicher Erkenntnisbeitrag und Einschränkungen der Interpretation .....	30
<b>3 Wirksamkeit und Nutzwert diagnostischer Test und ihre Abhängigkeit von der Einhaltung methodischer Standards .....</b>	<b>32</b>
3.1. Forschungsergebnisse .....	32
3.1.1. Kernaussagen.....	32
3.1.2. Publikationen .....	32
3.2. Verzerrte Wahrnehmung des Nutzens diagnostischer Tests .....	33

<b>3.2.1.</b>	<b>Die Notwendigkeit für Systematische Reviews und Meta-Analysen .....</b>	<b>33</b>
<b>3.2.2.</b>	<b>Qualitative und quantitative Bewertung der Ultraschalluntersuchung zum Nachweis und Ausschluss abdomineller Verletzungen .....</b>	<b>34</b>
3.2.2.1.	Hintergrund .....	34
3.2.2.2.	Methoden .....	36
3.2.2.3.	Ergebnisse .....	38
3.2.2.4.	Wissenschaftlicher Erkenntnisbeitrag und Einschränkungen der Interpretation .....	40
<b>3.3.</b>	<b>„Negative“ Meta-Analysen als Motor für klinische Forschung .....</b>	<b>41</b>
<b>3.3.1.</b>	<b>Motivation statt Nihilismus.....</b>	<b>41</b>
<b>3.3.2.</b>	<b>Ursachenforschung und Überlegungen zu technischen Modifikationen .....</b>	<b>43</b>
3.3.2.1.	Methoden .....	43
3.3.2.2.	Ergebnisse .....	44
3.3.2.3.	Wissenschaftlicher Erkenntnisbeitrag und Einschränkungen der Interpretation .....	45
<b>3.4.</b>	<b>Forderung nach randomisierten Studien in der Diagnoseforschung: ein geeignetes Instrument zum Nachweis von Wirkungsgrad und Nutzwert ...</b>	<b>46</b>
<b>3.4.1.</b>	<b>Kann ein hoher Nutzwert trotz mangelnder Wirksamkeit existieren? .....</b>	<b>46</b>
<b>3.4.2.</b>	<b>Identifikation und Summierung randomisierter und quasi-randomisierter Studien zum Ultraschall-Problem .....</b>	<b>48</b>
3.4.2.1.	Methoden .....	48
3.4.2.2.	Ergebnisse .....	48
3.4.2.3.	Wissenschaftlicher Erkenntnisbeitrag und Einschränkungen der Interpretation .....	50
<b>4</b>	<b>Dringlichkeit einer systematischen Untersuchung etablierter Teststrategien .....</b>	<b>52</b>
<b>A</b>	<b>Zugrundeliegende Publikationen .....</b>	<b>54</b>
<b>B</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>65</b>
<b>C</b>	<b>Häufig verwendete Abkürzungen.....</b>	<b>65</b>
<b>D</b>	<b>Erklärungen.....</b>	<b>67</b>
<b>D.1</b>	<b>Hilfsmittel.....</b>	<b>67</b>
<b>D.2</b>	<b>Ergebnisnachweis.....</b>	<b>67</b>

<b>Anhänge zur Habilitationsschrift .....</b>	<b>69</b>
<b>1 Publikationsverzeichnis .....</b>	<b>71</b>
1.1. Impact-Faktoren (Journal Citation Reports®/ ISI Web of Science®) im jeweiligen Erscheinungsjahr bzw. bei erstmaliger IF-Berechnung .....	71
1.2. Erst- und Seniorautorenschaften (gemäß Vancouver-Statement des International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE): Originalarbeiten in Zeitschriften mit Peer-Review.....	72
1.3. Zweitautorenschaften: Originalarbeiten in Zeitschriften mit Peer-Review.	75
1.4. Coautorenschaften: Originalarbeiten in Zeitschriften mit Peer-Review .....	76
1.5. Kurzbeiträge in Zeitschriften mit Peer-Review .....	77
1.6. Buchkapitel.....	78
1.7. Präsentationen auf wissenschaftlichen Tagungen (Auszug).....	79
<b>2 Methodische Planung und Betreuung aktueller wissenschaftlicher Projekte (Auszug).....</b>	<b>82</b>
<b>3 Lehrtätigkeit .....</b>	<b>85</b>
3.1. Pflicht-Lehrveranstaltungen .....	85
3.2. Freiwillige Lehrveranstaltungen für Studentinnen und Studenten im Praktischen Jahr am Unfallkrankenhaus Berlin .....	87
3.3. Sonstige Lehrveranstaltungen für Studentinnen und Studenten bzw. Ärztinnen und Ärzte .....	90
<b>4 Lebenslauf .....</b>	<b>92</b>
4.1. Biografie .....	92
4.2. Beruflicher und Wissenschaftlicher Werdegang .....	92
4.3. Mitgliedschaft in wissenschaftlichen Fachgesellschaften und Gremien .....	93
4.4. Gutachter für wissenschaftliche Fachzeitschriften .....	93

## **B Danksagung**

Herr Professor Dr. Axel Ekkernkamp begrüßte mich im September 1997 im Unfallkrankenhaus Berlin mit den Worten „Wie sie sehen, lässt unsere Kleidung noch zu wünschen übrig (die Hosen waren etwas zu kurz)- in Betrieb gehen wir trotzdem. Und jetzt sehen wir mal zu, dass was aus Ihnen wird.“ Er hat sein Versprechen gehalten und mich in jeder erdenklichen Weise unterstützt. Ich danke ihm sehr dafür.

Dank gilt auch Herrn Dr. Jörg Cramer und Herrn Dr. Michael Wich, die sich meiner operativen Ausbildung annahmen und die meine Sozialisation zum Arzt und Chirurg entscheidend bestimmten.

Viele Kolleginnen und Kollegen haben mich auf meinem Weg begleitet und sind zu Freunden geworden. Sie alle namentlich zu erwähnen, würde den Rahmen sprengen- sie wissen, wer gemeint ist. Ich bin dankbar, dass es Euch gab und gibt. Herr Dr. Kai Bauwens hat besonders großen Anteil an den wissenschaftlichen Erkenntnissen, die wir in den letzten Jahren gewinnen konnten. Sein freundschaftlicher Rat und sein sachlicher Umgang mit noch so brisanten Daten bedeuten mir viel- jetzt solltest Du an *Deine* Habilitation denken. Dies gilt auch für Herrn Dr. Gerrit Matthes- es wird Zeit, dass Du wieder nach Berlin kommst.

Zu großem Dank bin ich den Herren Professoren Dr. Rudolf Tauber und Dr. Peter Martus (Charité Campus Benjamin Franklin, Berlin) verpflichtet, die ebenso wie Herr Professor Dr. Willich (Charité Campus Mitte) meine Habilitation ermöglichten. Ebenso sei Herrn Priv.-Doz. Dr. Mutze (Institut für Radiologie, Unfallkrankenhaus Berlin) gedankt, mit dem immer eine enge Zusammenarbeit möglich war und ist. Dies gilt auch für Herrn Priv.-Doz. Dr. Jalid Sehouli (Charité Campus Virchow-Klinikum, Berlin), mit dem mich eine langjährige Freundschaft verbindet.

Herrn Professor Dr. Werner Reutter (Freie Universität Berlin) und seinem Team danke ich für die Möglichkeit, in seinem Labor Kenntnisse über Zell-Zell-Interaktionen und Adhäsionsphänomene zu erlangen.

Methodische Kenntnisse fliegen einem nicht zu. Meinen Lehrern, insb. Herrn Dipl.-Math. Gerd Kallischnigg (TU Berlin), Herrn Professor Marcello Pagano (Harvard University), Herrn Dr. Rino Belloco (Karolinska Institut), Professor Marc Buyse (Universität Leuven) und Professor Charles Poole (Johns-Hopkins-University) sei für ihre brillante Darlegung biometrischer Zusammenhänge gedankt. Dankbar bin ich auch Herrn Professor Dr. Franz Porzolt für lebhafte und auch kontroverse Diskussionen- und einen legendären Nachmittag in einem Münchener Biergarten. Die Frau in meinem Leben weiß, welche Bedeutung sie für mich hat- Worte werden dem nicht gerecht. Ich danke Dir so sehr.

Meine Eltern haben mir einen Weg ermöglicht, der wenigen vergönnt ist. Ich verehere Euch sehr.

## **C Häufig verwendete Abkürzungen**

<b>AUC</b>	Area under the curve
<b>CT</b>	Computertomografie
<b>EBM</b>	Evidenzbasierte Medizin (Evidence-Based Medicine)
<b>FAST</b>	Focused abdominal sonography for trauma
<b>GCS</b>	Glasgow Coma Scale
<b>HTA</b>	Health Technology Assessment
<b>ISS</b>	Injury Severity Score
<b>KI</b>	Konfidenzintervall
<b>LR</b>	Likelihood Ratio
<b>MRT</b>	Magnet-Resonanz-Tomografie
<b>NNT</b>	Number needed to treat
<b>OR</b>	Odds Ratio
<b>QALY</b>	Quality-adjusted life year
<b>RD</b>	Risk Difference
<b>ROC</b>	Receiver Operating Characteristics
<b>RR</b>	Risk Ratio (relatives Risiko)

## D Erklärungen

### D.1 Hilfsmittel

Ich erkläre, dass die vorliegende Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern und die zugrunde liegende Literatur vollständig angegeben sind.

### D.2 Ergebnisnachweis

Die Referenzen zu anderen Arbeiten sind zur besseren Lesbarkeit als Fußnoten mit vollständigen Quellenangaben zitiert; auf ein separates Literaturverzeichnis wurde bewusst verzichtet. Insbesondere die umfangreiche Literatur, die als Basis für die dargestellten Meta-Analysen diente (s.u.a. *Br J Surg* 2001, *Radiology* 2005, *Cochrane Review* 2005, *Clin Chem* 2005), ist in den eingefügten Originalarbeiten detailliert aufgeführt.

Die folgenden Beiträge beruhen ausschließlich oder führend auf meiner Konzeption, Planung, Durchführung, qualitativen und quantitativen Datenanalyse und wissenschaftlichen Präsentation einschl. der Manuskripterstellung. Falls nicht im einzelnen erwähnt, trugen die übrigen in den Autorenlisten genannten Wissenschaftler grundsätzlich entweder substanziell und unverzichtbar zum Datenmanagement bzw. der Bildbearbeitung- und Interpretation bei oder formulierten Kernaussagen, die in Anlehnung an das Vancouver-Statement ([www.icmje.org/icmje.pdf](http://www.icmje.org/icmje.pdf)) eine Autorenschaft rechtfertigen.

- Die Kohorten- und eingebettete Fall-Kontroll-Studie (*World J Surg* 2003, *Langenbeck's Arch Surg* 2005) zur Identifizierung evtl. Indikatoren bei Leberverletzungen wurden von mir geplant, ausgewertet und in Form wissenschaftlicher Manuskripte niedergelegt. Herrn Dr. Gerrit Matthes (Unfallkrankenhaus Berlin und Universität Greifswald) kam aufgrund seines langjährigen Engagements für das DGU-Traumaregister und wesentlicher inhaltlicher Beiträge eine gleichberechtigte Autorenrolle zu.
- Das SIAM-Modell (*Unfallchirurg* 2005) beruht auf einer gemeinsam mit Frau Dr. Julia Seifert und Herrn Dr. Gerrit Matthes (Unfallkrankenhaus Berlin und Universität Greifswald) entwickelten Idee. Der Begriff SIAM wurde von mir geprägt. Methodische Umsetzung, Gestaltung und Fragmentierung der



Szenarien, statistische Auswertung und Manuskripterstellung erfolgten durch mich.

- Bei der systematischen qualitativen und quantitativen Aufarbeitung der Literatur zur Schockraum-Sonografie (*Br J Surg* 2001, *Radiology* 2005, *Cochrane Library* 2005) handelt es sich um ein von mir im Jahr 1999 inauguriertes und regelmäßig aktualisiertes Projekt. Hierfür entwickelte ich die Suchalgorithmen, führte alle statistischen Analysen durch und verfasste die wissenschaftlichen Manuskripte. Herrn Dr. Kai Bauwens kommt eine tragende Rolle als Coautor zu, der die methodische Qualität der eingeschlossenen Studien unabhängig prüfte und die Ergebnisse kritisch kommentierte. Die Idee zur Ableitung gewichteter Wahrscheinlichkeits-Quotienten (Likelihood Ratios) als Alternative und Ergänzung zu etablierten Meta-Analyse-Verfahren diagnostischer Tests stammt von mir (*J Med Screen* 2003). Die zweidimensionalen Forest-Plots wurden zusammen mit Herrn Prof. Dr. Franz Porzsolt in München entworfen.
- Die Idee zur klinischen Prüfung der Effektivität hochfrequenter Schallköpfe bei kindlichen Milzverletzungen (*J Trauma* 2001) stammt von mir und wurde durch mich methodisch und publikatorisch umgesetzt. Die sonografischen Untersuchungen der Kinder wurden von mir und Herrn Dr. Jürgen Nantke (damals Unfallkrankenhaus Berlin) durchgeführt.

## 4 Lebenslauf

### 4.1. Biografie

Aus Datenschutzgründen wird meine Biografie in der elektronischen Version nicht veröffentlicht.

### 4.2. Beruflicher und Wissenschaftlicher Werdegang

- Juli 1995 bis Dezember 1996 Arzt im Praktikum, Chirurgische Abteilung der Schlosspark-Klinik Berlin (Direktor: Prof. Dr. med. Volker Lange)
- 1997 Vollapprobation
- März 1997 bis September 1997 Wissenschaftlicher Mitarbeiter der Klinik für Chirurgie und Chirurgische Onkologie, Robert-Rössle-Klinik der Charité, Berlin (Direktor: Prof. Dr. med. Peter M. Schlag)
- 1998 Promotion zum Dr. med. an der Medizinischen Fakultät Charité der Humboldt-Universität zu Berlin
- Thema der Inauguraldissertation: „Rekonvaleszenz nach laparoskopischer versus konventioneller Hernioplastik mit und ohne alloplastischem Biomaterial. Ergebnisse einer prospektiven Studie bei 269 Patienten einer allgemeinchirurgischen Klinik“
- DEGUM-Zertifikate Ultraschall Abdomen und Stütz-/ Bewegungsapparat
- seit September 1997 zunächst Assistenzarzt, später Facharzt in der Klinik für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie des Unfallkrankenhauses Berlin (Direktor: Prof. Dr. med. Axel Ekkernkamp); hier u.a. Mitaufbau des Zentrums für Schwerbrandverletzte, klinisch-operative Tätigkeit (chirurgische Intensivstation, allgemeine Unfallchirurgie, Behandlungszentrum für Knochen- und Gelenkinfektionen, Rettungsstelle, Polytrauma-Management, D-Arzt-Sprechstunde und Gutachtenwesen)
- September 1999: Graduiertenkurs #1244 Molecular Biology Techniques in Clinical Research. Karolinska Institutet, Huddinge Hospital, Stockholm, Schweden
- Juni 2000: Graduiertenkurs Mediterranean School of Medical Statistics, Clinical Epidemiology, and Health Services Research. Harvard School of Public Health und Consiglio Nazionale delle Ricerche, Siracusa, Italien
- Juli 2000: Graduiertenkurs Oxford Workshop on Teaching Evidence-based Medicine. Centre for Evidence-based Medicine, Oxford, England
- 2002 Anerkennung als Facharzt für Chirurgie durch die Ärztekammer Berlin
- 2002 bis 2004 Postgraduierten-Studium Master of Science in Epidemiology (MSE) der TU Berlin, Universität Bielefeld und TU München

- 2004 Erlangung des Akademischen Grades MSc(Epi)
- Thema der Masterarbeit: „Diagnostische Effektivität der Ultraschalluntersuchung zum Nachweis und Ausschluss abdomineller Verletzungen nach stumpfem Bauchtrauma. Diagnostische Meta-Analyse und Meta-Regression.“ (Note 1,0)
- seit Mai 2004: Aufbau und Leitung der Abteilung für Klinische Epidemiologie, seit Januar 2006 Leiter des Zentrums für Klinische Forschung am Unfallkrankenhaus Berlin

#### 4.3 Mitgliedschaft in wissenschaftlichen Fachgesellschaften und Gremien

- Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie (DGU) e.V., seit 2004 Mitglied im Wissenschaftsausschuss
- Deutsche Gesellschaft für Chirurgie
- Berliner Chirurgische Gesellschaft
- Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V., Fachbereich „Operative Fächer“
- Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS) e.V.
- Institute of Clinical Economics (ICE) e.V., Gründungsmitglied und Schriftführer
- Nordostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO) e.V., methodisch-statistische Beratung, Statistical Consultant für das paneuropäische Projekt „Tumor-Bank Ovarian Cancer (TOC)“
- Statistisch-methodischer Berater der AO Clinical Investigation and Documentation, Davos, Schweiz

#### 4.4 Gutachter für wissenschaftliche Fachzeitschriften

- Der Unfallchirurg
- BMC Research Methodology
- BMC Medicine
- International Journal of Infectious Diseases
- Health Policy
- Journal of Chemotherapy
- American Journal of Neuroradiology
- Injury
- Journal of Bone and Joint Surgery, British Volume