

Kurs Bio144: Datenanalyse in der Biologie

Stefanie Muff (Vorlesung) & Owen L. Petchey (Praktikum)

Vorlesung 1: Einführung und Ausblick
23./24. Februar 2017

Organisatorisches

All wichtigen Details, wie Testatbedingung, Prüfungsdaten etc. finden Sie auf der OpenEdX Kursseite:

[https://openedx.mnf.uzh.ch/courses/course-v1:
UZH+BIO144+FS2017/about](https://openedx.mnf.uzh.ch/courses/course-v1:UZH+BIO144+FS2017/about)

Vorlesungszeiten jeweils :00 bis :45

→ Letzte Lektion: **16:00 bis 16:45.**

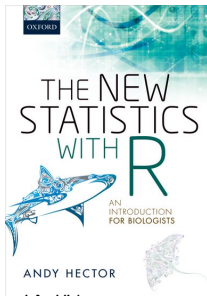
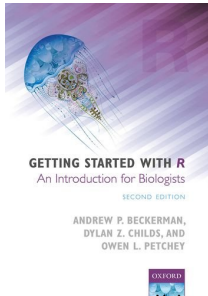
Lehrmittel und Literatur

Obligatorische Lehrmittel:

1. *Lineare Regression* von W. Stahel (pdf auf Kurshomepage)
2. *Getting Started with R, An introduction for biologists* (2017, **Second Edition**) Beckerman, Childs & Petchey (VERWENDEN SIE NICHT DIE 1. AUSGABE!).

Ein UZH library Link zur 2. Ausgabe wird so bald wie möglich zur Verfügung gestellt.

3. *The New Statistics With R* von A. Hector, Oxford University Press; ISBN 978-0-19-872906-8



Ergänzende Literatur:

- *Statistics – An Introduction Using R* von M.J. Crawley (ähnlich wie 3.) oben)
- *The Analysis of Biological Data* von M.C. Whitlock und D. Schluter
- *Regression - Modelle, Methoden und Anwendungen* von Fahrmeier, Kneib, Lang
- *The Essential Guide to Effect Sizes. Statistical Power, Meta-Analysis, and the Interpretation of Research Results* (2010, First Edition) Ellis.
Ebook via [▶ UZH library](#) .

Ziele dieses Kurses

- Solides Fundement an statistischen Methoden erarbeiten, um biologische oder biomedizinische Fragen mit Daten quantitativ und objektiv zu beantworten.
- Fähigkeit vermitteln, Resultate in Forschungsartikeln zu verstehen, zu interpretieren und evtl. kritisch zu hinterfragen.
- Die *Sprache* des Statistikers verstehen lernen.
- Wir möchten Ihnen eine herausfordernde, spannende und freudvolle Lernerfahrung geben. **Etwas, was man wirklich brauchen kann und darum Spass macht.**

Unsere Überzeugung: Fundierte Kenntnisse in Statistik machen Sie unabhängig!

Voraussetzungen für Bio144

- Mat183 Stochastik für die Naturwissenschaften

Kurs-Fahrplan (12 Wochen Vorlesung + 2 Wochen Selbststudium)

Woche 1 Einführung und Ausblick

Woche 2 Einfache lineare
Regression

Woche 3 Residuenanalyse,
Modellvalidierung

Woche 4 Multiple lineare Regression

Woche 5 ANOVA

Woche 6 ANCOVA, Matrix Algebra

Woche 7 Modellwahl

Selbststudiums-Woche

Woche 8 Interpretation von
Resultaten, Kausalität

Woche 9 Zählraten (Poisson
Regression)

Woche 10 Binäre Daten (logistische
Regression)

Woche 11 Messfehler, zufällige
Effekte

Selbststudiums-Woche

Woche 12 Ausgewählte Themen,
Wiederholungen und Ausblick

Warum ist Statistik für die Biologie und Medizin so wichtig?

Was denken Sie?

Warum ist Statistik für die Biologie und Medizin so wichtig?

Was denken Sie?

Erkenntnis, dass ohne Kenntnisse in statistischer Datenanalyse eigene Daten in Bachelor-, Master- oder Doktorarbeiten nicht ausgewertet werden können.

Beispiele:

- Medizin: Hat ein bestimmtes Medikament eine Wirkung? Welche Faktoren führen zu Krebs?
- Ökologie: Was für einen Lebensraum braucht ein Tier zum Leben? Was bevorzugt es?
- Evolutionsbiologie: Haben Tiere mit hohem Inzuchtgrad schlechtere Chancen zu überleben oder sich fortzupflanzen?

Achtung! "Learning by doing" ist in der Statistik praktisch unmöglich. Es braucht viel Erfahrung, es gibt sehr viele Fallstricke.

Wer ein gutes Grundlagenwissen in Statistik hat, kann unabhängiger arbeiten. Wer sich nicht auskennt, ist immer auf die Hilfe anderer Leute angewiesen...

Datenanalyse ist selber ein spannender Teil der Forschung!

Datenanalyse ist die Schnittstelle zwischen Mathematik und Biologie (oder anderen Forschungsfeldern, z.B. Medizin, Geographie etc.).

Was leistet die Datenanalyse?

- Auffinden und Quantifizierung von Zusammenhängen durch graphische Darstellung und Modellierung.
- Aus Daten gültige Schlussfolgerungen ziehen.
- Die Unsicherheit der Schlussfolgerung quantifizieren.

Eigene Beispiele

Fischotter (Weinberger et al., 2016)

Forschungsfrage: Welche Lebensräume werden von den Fischottern bevorzugt?

Methode: Studie in Österreich, 9 Otter mit Radiotelemetriesendern versehen und während 2-3 Jahren überwacht.

Biological Conservation 199 (2016) 88–95



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Biological Conservation

journal homepage: www.elsevier.com/locate/bioco



Flexible habitat selection paves the way for a recovery of otter populations in the European Alps



Irene C. Weinberger ^{a,*}, Stefanie Muff ^{a,b}, Addy de Jongh ^c, Andreas Kranz ^d, Fabio Bontadina ^{e,f}

^a Institute of Ecology and Evolutionary Biology, University of Zurich, Winterthurerstr. 190, 8057 Zurich, Switzerland

^b Epidemiology, Biostatistics and Prevention Institute, University of Zurich, Hirschengraben 84, 8001 Zurich, Switzerland

^c Dutch Otterstation Foundation, Spanjaardslaan 136, 8917 AX Leeuwarden, Netherlands

^d alka-kranz Ingenieurbüro für Wildökologie und Naturschutz, Am Waldgrund 25, 8044 Graz, Austria

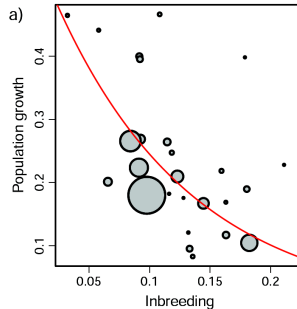
^e SWILD – Urban Ecology & Wildlife Research, Wuhstr. 12, 8003 Zurich, Switzerland

^f Swiss Federal Research Institute WSL, Biodiversity and Conservation Biology, 8903 Birmensdorf, Switzerland

Inzucht bei Steinböcken

Forschungsfrage: Hat Inzucht in Steinbockpopulationen eine negative Auswirkung auf das Langzeit-Populationswachstum? Inzuchtdepression!

Methoden: Genetische Information aus Blutproben gibt Aufschluss über Inzucht der Steinböcke. Langzeit-Monitoring von Populationsgrößen und Abschussquoten.



Wohnzone im Wallis von Quecksilber vergiftet

Vor über vierzig Jahren hatten 3,1 Tonnen Quecksilber einen Abflusskanal nahe der Walliser Gemeinde Visp verschmutzt. Noch heute müssen die Einwohner mit den Folgen leben.



Artikel zum Thema

Konvention gegen Quecksilber verabschiedet

Ein neues internationales Abkommen schränkt die Verwendung von Quecksilber in der Industrie ein. Massgeblich daran beteiligt war die Schweiz. [Mehr...](#)

19.01.2013

Forschungsfrage: Gibt es einen Zusammenhang zwischen Quecksilber(Hg)-Bodenwerten von Wohnhäusern und der Hg-Belastung im Körper (Urin, Haar) der Bewohner?

Methode: Bodenmessungen auf den Grundstücken, sowie Messungen und Befragungen von Kindern und deren Müttern.

Hoch brisante, politisch aufgeladene Fragestellung!

► Schweiz Aktuell, 20. Juni 2016

Bewegungsverhalten bei Kindern

Forschungsfrage: Welche Einflussfaktoren beeinflussen das Bewegungsverhalten von 2-6 jährigen Kindern?

Methode: Die Kinder werden während mehreren Tagen mit Bewegungsmessern ausgestattet. Die Eltern müssen mehrmals einen detaillierten Fragebogen ausfüllen.

Erfasste Variablen sind z.B. Medienkonsum, Verhalten der Eltern, Gewicht, Alter,...

► [Link zur Splashy Studie](#)

Statistik in der NZZ (April 2016)

NZZ Freitag, 3. April 2016

Wissen

61

Überschätzte Statistiken

Daten-Analysen entscheiden heute darüber, ob ein Medikament als wirksam gilt. Bloss verstehen viele Forscher die Bedeutung dieser Berechnungen gar nicht. **Von Patrick Imhasly**

Kritiker machen keinen Unterschied zwischen Menschen, sondern auch statistischen Größen. Das gilt besonders für den sogenannten p -Wert, ein den jeder Mediziner und jeder Statistiker in Kontakt kommt, vor allem aber jeder, der im weitesten Sinne mit Statistik zu tun hat. Insbesondere der p -Wert indes auf die sicherste Bahn gerieten. Denn was der Vater der modernen Statistik, der britische Genetiker Ronald Fisher, 1925 als eine Art informelles Kriterium für die Aussagekraft von Daten entwickelte, ist in der Praxis oftmals zu einem simplen Lackmeyer verkommen.

Treibt die statistische Analyse von Daten einen p -Wert (0,05) oder auch besser «0,05 (5 Prozent)» geben diese als signifikant – dann Daten wird dann automatisch Neuverteilung zugewiesen. Das erweckt den Eindruck, es sei ein neues Medikament oder eine Studie in einem angeborenen Fachbegriff publizieren kann. Der p -Wert war aber nie dazu gedacht, wissenschaftliches Denken ausser Kraft zu setzen, bis sich nach Wasserstein, der Direktor der amerikanischen Statistischen Vereinigung (ASA), jüngere offenbar beklagt.

Wissenschaftler verwenden den p -Wert immer häufiger, ohne zu verstehen, was er bedeutet – das fordert wichtige Forschung und untergebe die Glaubwürdigkeit der Wissenschaft. Der Mediziner und Epidemiologe John Ioannidis von der Universität Stanford gewährt in einem Kommentar von «drogenabhängigen» über falsche Gebrauch des p -Wertes in der Medizin und der Statistik so enttäuscht, dass manche sich

wenden danach – vor allem wenn sie mit Forschungsgeldern und Publikationen beehrt werden. Angesichts der Missstände sah auch die ASA jetzt veranlasst, zum ersten Mal in ihrer fast 100-jährigen Geschichte Empfehlungen zu veröffentlichen, wie man mit einer statistischen Grösse umzugehen umgeht.

Wider die Null-Hypothese

Der p -Wert sagt nicht das aus, was man gewöhnlich von ihm erwartet, erklärt der Berner Epidemiologe Peter Kün, der mit seinem am Appleton Health Research Center der Universität Toronto tätig ist. Das bedeutet: Der p -Wert misst nicht die Wahrscheinlichkeit, dass eine bestimmte Hypothese zutrifft, und auch nicht, ob ein bestimmtes Resultat zufällig zustande gekommen ist, wie die ASA fordert. Vielmehr misst er die Wahrscheinlichkeit, dass eine Null-Hypothese zutrifft, wenn sie in der Realität nicht zutrifft.

Die Hypothese in einer Patiententherapie könnte zum Beispiel lauten, dass ein Medikament A gegen Herz-Kreislauferkrankungen wirkt. Die Null-Hypothese besagt dann genau das Gegenteil davon, nämlich dass das Medikament B. Nicht Test beschränkt der Forscher im Prinzip, wie gross die Wahrscheinlichkeit für die Aufnahme

«Studien führen heute zu demassen vielen Daten, dass man allen Unfug testen kann und so zu Hunderten von p -Werten kommt.»

Daten werden meist von Leuten analysiert, die nicht dafür ausgebildet sind.

5%

Kleiner als dieser Wert muss die signifikante p -Wert in einem statistischen Test sein, dann gelten die Daten aus einer Studie als aussagekräftig. Doch die Grenze ist willkürlich gewählt. (jein.)

aufgefallen, die Resultate von medizinischen Studien in 17 Male als signifikant oder «überzeugend» darzustellen, sondern im Kontext der gesamten Untersuchung und anhand anderer Ergebnisse zu interpretieren. Gezeigt hat das bereits wohl, was das Team von John Ioannidis in einer neuen einschlägigen Studie festgestellt hat. Demnach sind in den vergangenen 15 Jahren in der biomedizinischen Forschung immer mehr Studien erschienen, die p -Werte angaben, die nicht immer klar signifikant ausfielen. Gleichzeitig wuchs der Zusatzenformel von den fehlgeleiteten Effekten immer stärker (JAMA, Bd. 315, S. 314).

Es gibt Alternativen

Das Problem ist dabei nicht nur, dass der p -Wert ein eigentlich einfaches statistisches Instrument ist. «Studien führen heute zu demassen vielen Daten, dass man allen Unfug testen kann und so zu Hunderten von p -Werten kommt», erklärt Leonhard Held, «der eine oder andere Fall kann bestimmt signifikant aus, auch wenn kein Effekt vorhanden ist.» Leonhard Held und Peter Kün verweisen sich deshalb bei der Planung und Auswertung von Studien schon lange nicht mehr nur auf p -Werte.

Breit empfiehlt, die Resultate von Studien mindestens mit Vertrauensintervallen zu versehen, die spezifische Aussagen über die Unsicherheit einer Schätzung machen. Und Held empfiehlt alternative Mass für statistische Evidenz – zum Beispiel Bayes-Faktoren. Mit diesen Hilfe lässt sich die Wahrscheinlichkeit einer Hypothese in hand der Daten argumen, statt dass wie beim p -Wert nach einem Schwellen-Wert-Schema angenommen oder abgelehnt wird.

Der Interpretation des statistischen Falsches, ab welcher Grösse ein p -Wert in einer Untersuchung Aussagekraft haben soll. «Studien haben sich die willkürlich gewählten Signifikanzgrenzen im Gehirn von Generationen von Forschern gebrannt», sagt Leonhard Held vom Institut für Epidemiologie, Biostatistik und Prävention der Universität Zürich. Die britischen Statistiker Jonathan Sterne und George Dave Smith haben schon vor 15 Jahren im «British Medical Journal» dazu

Beispiel 1: Prognostische Faktoren für Körperfett

(Aus Theo Gasser & Burkhardt Seifert *Grundbegriffe der Biostatistik*)

Körperfett ist ein wichtiger Indikator für Übergewicht, aber schwer zu messen.

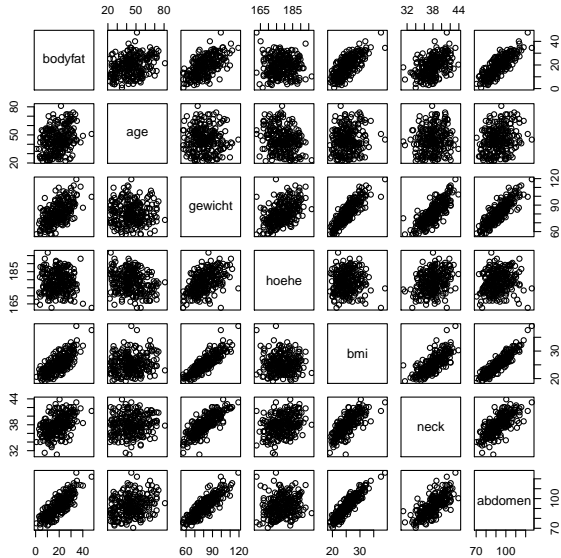
Frage: welche Faktoren erlauben eine gute Schätzung des Körperfetts?

Studie mit 241 Männern, von welchen der Körperfett-Anteil (in %) und andere Variablen wie Alter, Gewicht, Körpergrösse, BMI, Nackenfett und Bauchumfang gemessen wurden.

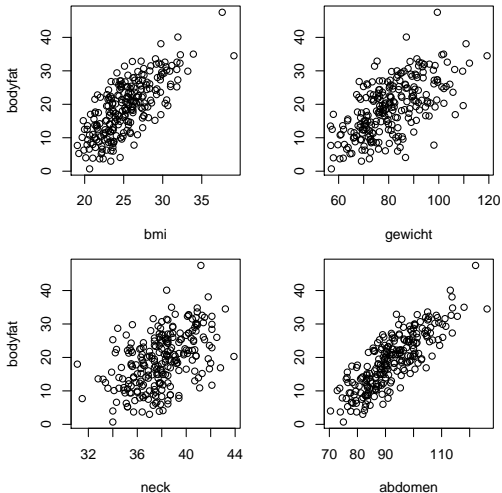
```
> str(d.bodyfat)
```

```
'data.frame':      243 obs. of  7 variables:
 $ bodyfat: num  12.3 6.1 25.3 10.4 28.7 20.9 19.2 12.4 4.1 11.7 ...
 $ age    : int  23 22 22 26 24 24 26 25 25 23 ...
 $ gewicht: num  70 78.7 69.9 83.9 83.7 ...
 $ hoehe  : num  172 184 168 184 181 ...
 $ bmi    : num  23.6 23.4 24.7 24.9 25.5 ...
 $ neck   : num  36.2 38.5 34 37.4 34.4 39 36.4 37.8 38.1 42.1 ...
 $ abdomen: num  85.2 83 87.9 86.4 100 94.4 90.7 88.5 82.5 88.6 ...
```

```
> pairs(d.bodyfat)
```



Einige einzelne Streudiagramme:



Gesucht ist ein *Modell*, welches das Körperfett aus einfach zu messenden Größen möglichst genau **vorhersagen** kann.

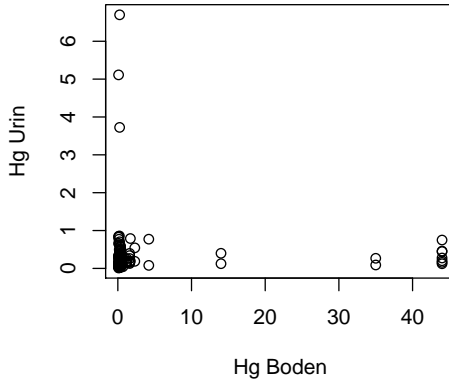
Beispiel 2: Quecksilber (Hg) im Wallis

Frage: Zusammenhang zwischen Hg-Werten im Boden und Werten im Urin? Wir verwenden hier ein leicht modifiziertes Datenset.

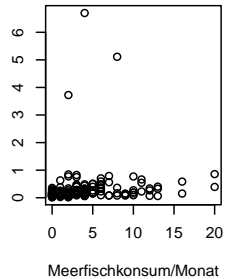
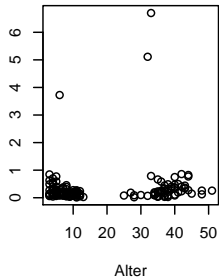
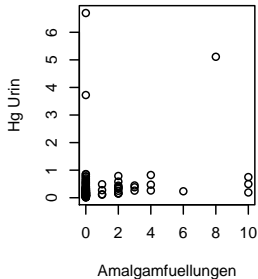
```
> str(d.hg)
```

```
'data.frame':      156 obs. of  10 variables:
 $ Hg_urin      : num  0.258 0.036 0.16 0.314 0.29 ...
 $ Hg_soil      : num  0.49 0.42 0.18 0.49 0.24 0.2 0.1 14 0.1 0.3 ...
 $ veg_garden   : int  1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 ...
 $ migration    : int  0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 ...
 $ smoking      : int  0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 ...
 $ amalgam      : int  3 0 2 0 0 0 0 1 0 0 ...
 $ age          : int  51 11 34 8 6 40 7 48 11 38 ...
 $ fish         : int  3 2 5 4 4 2 2 4 0 7 ...
 $ last_time_fish: int  0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 ...
 $ mother       : Factor w/ 2 levels "0","1": 2 1 2 1 1 2 1 2 1 2 ...
```

Erste visuelle Inspektion ist nicht sehr informativ. Es ist kein Zusammenhang von Auge ersichtlich:

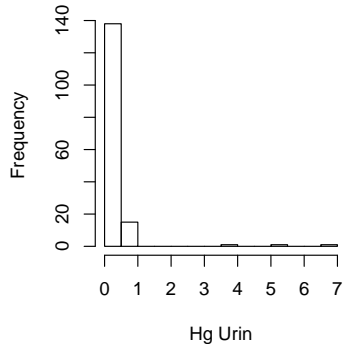
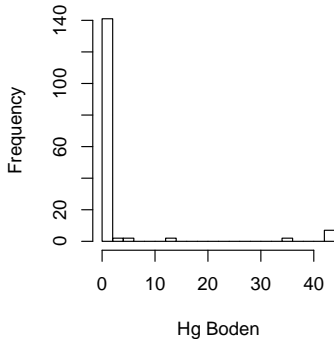


Haben andere Faktoren einen Einfluss auf Hg im Urin?



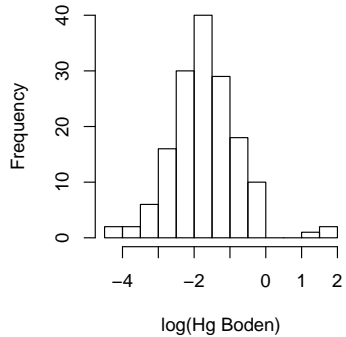
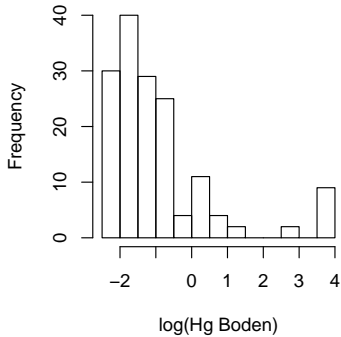
Aus diesen Grafiken (Streudiagrammen) ist es sehr schwer zu sagen, welche Faktoren die Quecksilberbelastung im Menschen genau beeinflussen.

Es ist immer nützlich, die Verteilungen der Variablen im Modell anzuschauen. Zeichnen wir mal das **Histogramm** der Quecksilberwerte:

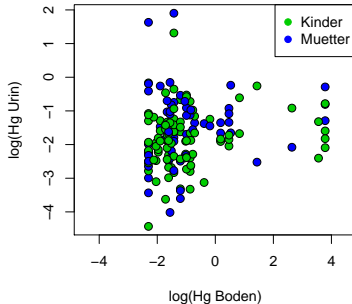


Es zeigt sich: fast alle Hg-Werte “kleben” bei 0.

In solchen Fällen kann es helfen, die Variable zu *logarithmieren*.



Mit logarithmierten Werten sieht auch das Streudiagramm etwas sinnvoller aus:



Merke: Auf die Idee, die Variablen zu logarithmieren, sind wir nur dank visueller Inspektion gekommen.

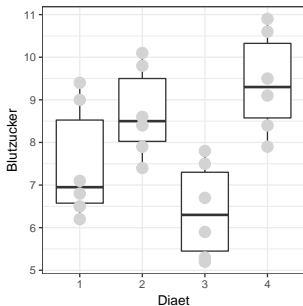
Beispiel 3: Ernährung und Blutzucker

(Elpelt and Hartung, 1987, p. 190)

24 Personen werden in 4 Gruppen unterteilt. Jede Gruppe erhält eine andere Diät (DIAET). Es werden zu Beginn und am Ende (nach 2 Wochen) die Blutzuckerwerte gemessen. Die Differenz wird gespeichert (BLUTZUCK).

Frage: Unterscheiden sich die Gruppen in der Veränderung der Blutzuckerwerte?

Schauen wir uns die Rohdaten an (Punkte und Boxplots):



Kommt Ihnen diese Fragestellung irgendwie bekannt vor?

Stichwort: 2 Gruppen.

Für mehrere Gruppen braucht man die *Varianzanalyse* oder *ANOVA* (=ANalysis Of VAriance; siehe Kapitel 10.1 des Luchsinger-Skripts).

Es wird sich herausstellen (Vorlesung 5), dass sich die Diäten tatsächlich voneinander unterscheiden.

Die nächste Frage ist dann, welche Diäten sich *paarweise* voneinander unterscheiden.

Beispiel 4: Blut-Screening

(Aus Hothorn and Everitt, 2014, Chapter 7.1)

Untersucht wird, ob eine hohe ESR (erythrocyte sedimentation rate) ein Indikator für gewisse Krankheiten (Rheuma, chronische Entzündungen etc) ist.

Konkret: Gibt es einen Zusammenhang zwischen einem ESR Level $ESR < 20 \text{ mm/hr}$ und den Plasmaproteinen Fibrinogen und Globulin?

Lade die Daten aus dem Package, welches für Hothorn and Everitt (2014) geschrieben wurde:

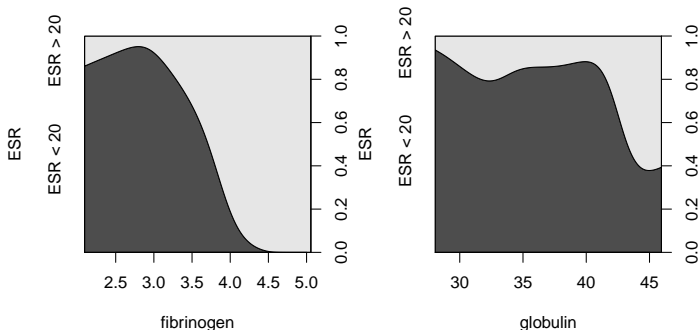
```
> library(HSAUR3)
> data("plasma", package="HSAUR3")
> plasma[c(1,5,9,10,15,29),]
```

	fibrinogen	globulin	ESR
1	2.52	38	ESR < 20
5	3.41	37	ESR < 20
9	3.15	39	ESR < 20
10	2.60	41	ESR < 20
19	2.60	38	ESR < 20
15	2.38	37	ESR > 20

Die Unterteilung $ESR < 20\text{mm/hr}$ vs. $ESR \geq 20\text{mm/hr}$ führt zu einer **binären** Response-Variablen.

Der Zusammenhang der einzelnen Plasmaprotein-Levels kann mit einer grafischen Darstellung, dem *conditional density plot*, gut erfasst werden:

```
> par(mfrow=c(1,2))  
> cdplot(ESR ~ fibrinogen, plasma)  
> cdplot(ESR ~ globulin, plasma)
```



Was ist ein Modell?

Ein Modell ist eine Annäherung an die Realität. Das **Ziel der Statistik und Datenanalyse** ist es immer, dank Vereinfachungen der wahren Welt gewisse **Zusammenhänge zu erkennen**.

David Hand schrieb 2014:

In general, when building statistical models, we must not forget that the aim is to understand something about the real world. Or predict, choose an action, make a decision, summarize evidence, and so on, but always about the real world, not an abstract mathematical world: our models are not the reality – a point well made by George Box in his oft-cited remark that “all models are wrong, but some are useful” (Box, 1979).

Vorgehen bei einem Modellierungsprozess

- 1 Präzise Fragestellung formulieren
- 2 Datenerhebung und -analyse planen, Daten sammeln (Experimente, Erhebungen)
- 3 Daten aufbereiten und bereinigen
- 4 Daten graphisch darstellen
- 5 Ein geeignetes *Modell* auswählen
- 6 Modellparameter und deren Unsicherheit schätzen
- 7 Modellannahmen überprüfen
- 8 Falls notwendig, Modell verbessern; zurück zu Schritt 7
- 9 Resultate interpretieren und mit Schritt 1 vergleichen
- 10 Resultate präzise und verständlich kommunizieren (Publikation, Zeitungsbericht...)

Fragestellungen der Datenanalyse

- a) **Vorhersage, Interpolation.** Beispiel Körperfett: verwende Ersatzmessungen, um Körperfett einer Person vorherzusagen.
- b) **Schätzung von Parametern.** Beispiel: Effektgrösse eines neuen Medikamentes.
- c) **Verstehen; Bestimmung von Einflussgrössen.** Beispiel Aktivitätsstudie bei Kindern: Es werden Faktoren gesucht, welche das Bewegungsverhalten der Kinder (positiv oder negativ) beeinflussen.
- d) Optimierung
- e) Eichung

Hier befassen wir uns vor allem mit Fragestellungen a)-c).

Ziele des Kurses (Teil 2)

Am Ende des Kurses sind wir in der Lage, alle hier eingeführten Beispiele zu Analysieren und Schlussfolgerungen daraus zu ziehen.

Graphische Darstellung von Daten

Die folgenden graphischen Möglichkeiten sollten Sie kennen. In den obigen Beispielen haben wir einige wichtige Darstellungsarten bereits kennengelernt.

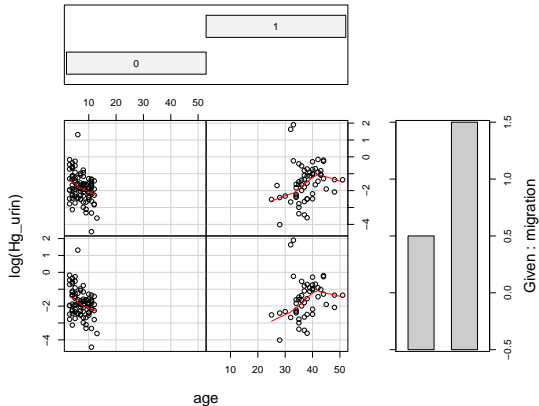
Darstellung	Nützlich bei
Streudiagramme (Scatterplots)	Paarweiser Abhängigkeiten kontinuierlicher Variablen.
Histogramme	Verteilungen kontinuierlicher Variablen.
Boxplots	Verteilung kontinuierlicher Variablen, ev. in Abhängigkeit von Kategorien.
Conditional density plots	Abhängigkeit einer binären Variable von kontinuierlichen Variablen.
Coplots	Darstellung von Abhängigkeiten von mehreren Variablen.

Coplots

Ideal zur Darstellung von Abhängigkeiten, wenn mehrere Variablen involviert sind. Eignet sich sehr gut bei kategoriellen Variablen. Beispiel: Quecksilber im Wallis.

```
> coplot(log(Hg_urin) ~ age | mother * migration ,d.hg,panel=panel.smooth)
```

Given : mother



Es gibt viele “fancy” Arten, Daten graphisch darzustellen (**nice-to-know**):

- 3D-plots
- Räumliche Darstellungen (mit Geodaten)
- Interaktive Grafiken und Animationen

Dazu gibt es etlich R Pakete. Interaktive Darstellungen können beispielsweise mit Shiny Apps generiert werden (see census app).

Nächste Woche: Einfache lineare Regression

Teilweise eine Wiederholung von Mat183, Kapitel 10.2.

References:

- Box, G. E. P. (1979). Robustness in the strategy of scientific model building. In R. L. Launer and G. N. Wilkinson (Eds.), *In Robustness in Statistics*, pp. 201–236. New York: Academic Press.
- Elpelt, B. and J. Hartung (1987). *Grundkurs Statistik, Lehr- und Übungsbuch der angewandten Statistik*.
- Hothorn, T. and B. S. Everitt (2014). *A Handbook of Statistical Analyses Using R* (3 ed.). Boca Raton: Chapman & Hall/CRC Press.
- Weinberger, I. C., S. Muff, A. Kranz, and F. Bontadina (2016). Flexible habitat selection paves the way for a recovery of otter populations in the European Alps. *Biological Conservation* 199, 88–95.