

Primaire publicaties = originele onderzoeksartikelen

- Proefschriften
- Goed gedocumenteerde verslagen van origineel onderzoek
- Artikelen in wetenschappelijke tijdschriften

Secundaire publicaties = literatuur rivièws, bibliografieën

- Literatuuroverzichten: vatten de kennis uit primaire publicaties samen.
- Bibliografieën: documentatiesystemen waarin gegevens van primaire publicaties geordend zijn.

Tertiëre publicaties = afgeleid van 1^e of 2^e publicaties en bedoeld om onderzoeksresultaten toegankelijk te maken voor praktijk geïnteresseerden

- Vakbladen
- Voorlichtingsbrochures
- Bijsluiters bij geneesmiddelen

Eenduidig = bij de lezer mag geen onduidelijkheid bestaan over welke vraag de onderzoeker een antwoord wenst te krijgen; met maximale specificatie in impliciet de onderliggende hypothese ook beschreven

Enkelvoudig = Eén vraag tegelijk, eventueel meer primaire en/of secundaire vraagstellingen.

Wetenschappelijk relevant = de vraag sluit aan bij het motief, de aanleiding en de wetenschappelijke kennis over het betreffende onderwerp. Een antwoord moet mogelijk zijn.

Eenvoudig = Geen complexe zinnen; lastige concepten in een toelichting uitwerken. Details horen in de operationalisering.

Correct geformuleerd = Eén of meer volledige zin(nen) met toepassing van grammatica- en spellingsregels. Sluit af met een vraagteken.

Materiaalonderzoek:

- Doel: richt zich voornamelijk op biocompatibele materialen (voor implantaten)
- Opzet: op 2 manieren biocompatibel zijn. 1) ze zijn inert (= lichaam aanvaardt, maar reageert niet) 2) bioactief (= cellen reageren op het weefsel, doordat deze cellen zich kunnen hechten aan materiaal)

Materiaalonderzoek maakt gebruik van chemische technieken en fysische technieken.

Materiaalkundig onderzoek wordt altijd gevolgd door in-vitro-onderzoek en onderzoek met proefdieren

- Evaluatie: voordeel: materiaaleigenschappen kunnen in het laboratorium nauwkeurig worden bepaald. Nadeel: biologische interacties tussen cellen en materialen zijn niet volledig bekend.

In-vitro celweekeonderzoek:

- Doel: het bestuderen van basale biologische processen of cellulaire reacties op de toediening van bepaalde stoffen of op bepaalde experimentele omstandigheden in een zo veel mogelijk gestandaardiseerd systeem, waarbij systemische of humorale invloeden zijn uitgesloten.
- Opzet:
 - suspensies van geïsoleerde cellen worden in kweek gebracht.
 - Cellijnen: cellen die eindeloos doorgeweekt kunnen worden
 - Vaak bloedserum noodzakelijk. In deze kweekmedia delen de cellen zich en vertonen ze een groot deel van hun normale activiteiten.

- Door bepaalde teststoffen aan kweekmedium toe te voegen, kunnen de cellulaire reacties worden bestudeerd.
- Evaluatie:
 - Voordelen: geïsoleerde cellen groeien in kweekvatjes onder gestandaliseerde en gedefinieerde omstandigheden. Alle subcultures zijn in principe identiek.
 - Nadelen: naarmate aantal passages toeneemt verliezen cellen en deel van hun specifieke karakteristieken. Consequentie→extrapolatie van in-vitroresultaten naar in-vivosituatie is moeilijk

In-vitroweefsel- en organkweekonderzoek:

- Doel: inzicht krijgen in interacties tussen cellen of weefsels van verschillende oorsprong
- Opzet:
 - Onder bepaalde voorwaarden kunnen verschillende soorten cellen in 1 kweekstelsel samen worden gebracht.
 - Toevoeging van bepaalde regelstoffen kan inzicht geven in het effect van die regelstoffen op de interacties tussen cellen van verschillende weefsels.
- Evaluatie:
 - Voordelen: geschikt om de ontwikkeling van weefsels of organen te bestuderen. Effect van bepaalde regelstoffen kan op 2 manieren worden bestudeerd: 1) bepaalde regelstof kan worden uitgeschakeld. 2) een bepaald gen wordt uitgeschakeld→lokale interacties kunnen worden bestudeerd zonder dat er rekening moet worden gehouden met systemische effecten.
 - Nadeel: eventuele systemische regelsystemen kunnen niet worden bestudeerd.

Tissue engineering:

- Doel: het in-vitro maken van constructen die weefsels of organen vervangen.
- Opzet: 1^e plaats: extracellulaire matrix wordt gemaakt waarvan de eigenschappen idealiter gelijk zijn aan de van het te vervangen weefsel. 2) Biocompatibiliteit wordt in vitro en in vivo getest. 3) nagegaan wat de beste techniek is om de juiste cellen in de matrix in te zaaien.
- Evaluatie: tissue engineering leidt tot een construct dat een weefsel of een orgaan kan vervangen dat past bij de normale fysiologische processen die in het oorspronkelijke weefsel plaatsvinden.

Proefdierexperimenten:

- Doel:
 - Niet-therapeutische proefdierexperimenten: onderzoek naar normale fysiologische processen.
 - Therapeutische proefdierexperimenten: onderzoek naar effect van ingrepen op het verloop van pathologische processen
- Opzet:
 - Niet-therapeutisch: proefdieren onder gecontroleerde omstandigheden bestudeerd.
 - Therapeutische: gestandaliseerde interventie toegepast in een aantal proefdieren die een overeenkomstige pathologie vertonen.
 - Keuze proefdier wordt bepaald door het te bestuderen proces.
 - De genetische homogeniteit van de onderzoeksgroep wordt vergroot met behulp van fokprogramma's.

- Evaluatie:
 - Voordelen: goede mogelijkheden om de experimentele omstandigheden te bewaken. Dieren doden voor analyses die niet bij levende proefdieren kunnen worden uitgevoerd.
 - Nadelen: elk onderzoek heeft goedkeuring van de wettelijk voorgeschreven dierenexperimentencommissie en mag slechts door gekwalificeerde onderzoekers worden uitgevoerd. Het is kostbaar. Extrapolatie van bevindingen van dier naar mens blijft altijd een punt van zorg.

Case reports:

- Doel: beschrijven van zeldzame ziektegeschiedenissen, ongebruikelijke presentaties van ziekten of bijzondere reacties op behandelingen. Vooral een signaalfunctie.
- Opzet: uitvoerig en gedetailleerde beschrijvingen van een of enkele ziektegeschiedenissen. Objectief en waar mogelijk gekwantificeerd, maar altijd vergezeld van interpretatie over vermoede causale verbanden.
- Evaluatie:
 - Voordelen: veel medische ontdekkingen
 - Nadelen: case reports hebben betrekking op een sterk geselecteerde groep patiënten → vertekend beeld. Vermenging van waarneming en interpretatie.

Patiëntcontroleonderzoek:

- Doel: zoeken naar causale relaties tussen een bepaalde ziekte en factoren die betrekking hebben op het ontstaan van deze ziekte.
- Opzet:
 - Individuen die de ziekte vormen uitgangspunt van een patiëntcontrole onderzoek.
 - Teruggedaan in de tijd om kenmerken van deze personen vast te stellen over een periode voorafgaand aan de ziekte.
 - Bij een referentiegroep wordt over genoemde periode dezelfde kenmerken gezocht.
- Evaluatie: efficiënt alternatief voor andere vormen van observationeel onderzoek vooral bij zeldzaam voorkomende aandoeningen en bij explorerende vraagstellingen over de etiologie van een specifieke ziekte.

Cohortonderzoek:

- Doel: zoeken naar causale relaties tussen een ziekte en factoren die betrekking hebben op het ontstaan van deze ziekte. En bestuderen van het beloop van ziekte.
- Opzet:
 - Groep personen zonder betreffende ziekte die bepaald kenmerk gemeen hebben (cohort) en groep personen zonder de ziekte, die kenmerk niet hebben (referentiegroep).
 - Proportie zieken onder de leden van cohort en opzichte van proportie in referentiegroep geeft basis tot uitspraak over verband kenmerk en ziekte.
 - 2 vormen van cohortonderzoek: prospectieve (= periode dat mensen gevolgd worden is na starten onderzoek) en historische (= follow-up periode valt voordat onderzoek is begonnen).

- Evaluatie: alternatief op andere vormen van observationeel onderzoek. Vooral gebruikt bij kenmerken die relatief zeldzaam voorkomen erbij vraagstellingen naar de betekenis van specifieke blootstelling van gezondheid.

Survey-onderzoek:

- Doel: Kwantitatieve beschrijving geven van gezondheidsaspecten van een populatie en van de relaties van deze aspecten met andere kenmerken van de populatie.
- Opzet:
 - Alle gegevens worden verzameld voor betrekking hebben op 1 tijdstip in het leven van onderzoekspersonen.
 - Kwantitatief gericht, zodat representatieve steekproeven noodzakelijk zijn → onderzoeken vooral aselekt en grote steekproeven.
 - Onderzoekspersonen worden op basis van de info over de expositiestatus en de ziektestatus geclassificeerd.
- Evaluatie: noodzakelijke aanvulling op de info uit gezondheidsstatistieken om te komen tot inzicht in de staat van de volksgezondheid. Er moet veel aandacht geschonken worden aan de representativiteit van de onderzoekspopulatie.

Kwalitatief onderzoek:

- Doel: men probeert menselijk gedrag dat samenhangt met gezondheid en ziekte te begrijpen. Kwalitatief onderzoek is vaak bedoeld om nieuwe hypothesen te ontwikkelen. Ook om vraagstellingen rechtstreeks te beantwoorden op hypothesen te toetsen.
- Opzet:
 - Aan de hand van literatuur een 1^e idee over typen gedrag en motieven die met het onderzoeksonderwerp samenhangen.
 - Door diepte-interviews ideeën bijstellen.
 - Deze ideeën worden ingebracht in nieuwe observaties en gesprekken totdat er geen bijstelling meer mogelijk is.
- Evaluatie: er kunnen relaties tussen individuen en hun omgeving, het gedrag van groepen mensen enz.... bestudeerd worden. Vooral zinvol als object van onderzoek maar vaag is en je niet de variabelen kunt categoriëren. Zorgvuldige beschrijving van elke stap is van groot belang.

Onderzoek met herhaalde metingen:

- Doel: beschrijving van veranderingen in de tijd zoals groei, veroudering of het natuurlijk verloop van ziekten.
- Opzet: onderzoeksgroep moet representatief zijn voor de populatie waarover men uitspraak wil doen. Er worden periodiek identieke metingen gedaan.
- Evaluatie: inzichten in veranderingen in gezondheidskenmerken kunnen alleen via deze onderzoeksmethode verkregen worden.
 - Nadelen: veel praktische, ethische, methodologische problemen. Veel meetfouten. Onderzoekspersonen en hun omgeving veranderen.

Familieonderzoek:

- Doel: erfelijke factoren te identificeren die bijdragen aan het ontstaan van ziekten.
- Opzet: verschillend vormen:
 - Stamboomonderzoek: aantal niet-geselecteerde patiënten met een specifieke ziekte binnen familierelaties worden nagevolgd of deze ziekte in grotere frequentie binnen hun familie voorkomt.

- Sib-onderzoek: zonder hoogrisicofamilies kan merkeronderzoek uitgevoerd worden met paren van aangedane broers/zussen.
- Trio-onderzoek: bloed verzamend van patiënt + ouders en gekeken naar overgedragen genen.
- Tweelingenonderzoek: verschillen in ziektekansen bij een- en twe-eiige tweelingen. Verschillen in ziektefrequentie bij tweelingen die apart zijn opgevoed.
- Evaluatie:
 - Voordelen: zeer informatief voor familiale componenten.
 - Nadelen: niet altijd na te gaan of sprake is van genetische overerving of gemeenschappelijke gedrags- en omgevingsfactoren. Zeer kostbaar. Mondiale samenwerking nodig.

Humane experimenten:

- Doel: het causale effect te bestuderen van een interventie op het ontstaan of verloop van een ziekte of gezondheidskenmerk.
- Opzet: lijkt op dierproefonderzoek. Alleen is hier expliciete toestemming nodig van deelnemers. Meestal: dubbelblinde, placebogecontroleerde, gerandomiseerde (klinische) trial.
- Evaluatie: bij evaluatie van geneesmiddelen 4 soorten onderzoek:
 - Fase 1-trial = het uittesten van het middel bij gezonde vrijwilligers. Onder andere om een eerste indruk te krijgen van de toxicologische en farmacologische eigenschappen.
 - Fase 2-trial = het uittesten van het middel bij enkele geselecteerde patiënten, onder andere om een goede dosis te vinden.
 - Fase 3-trial = het aantonen van de effectiviteit van het middel (hoge eisen gesteld aan vergelijkbaarheid van de onderzoeksgroepen)
 - Fase 4-trial = het zoeken naar onverwachte bijwerkingen van het middel in de eerste periode na introductie ervan.
 - Strenge regels worden gesteld aan humane experimenten: daardoor vaak niet heel goed onderzoek.

Klinisch-pathofysiologische studies:

- Doel: beter inzicht krijgen in pathofysiologische processen van verschillende ziekten en in werkingsmechanismen van de diverse medicamenten die gebruikt worden bij de behandeling van deze aandoeningen zijn studies nodig die in vivo de verschillende processen zeer nauwkeurig kunnen bestuderen.
- Opzet: groep mensen wordt onder gecontroleerde omstandigheden gebracht en krijgen een experimentele factor toegedient. Veranderingen in lichaam worden gemeten.
- Evaluatie:
 - Voordeel: effecten van allerlei stoffen en procedures op lichaamsfuncties in een zo natuurlijk mogelijke situatie kunnen gemeten worden.
 - Nadeel: strikte voorwaarden, daarom vaak proefdierexperimenten of niet-experimentele humane studies.

Kosteneffectiviteitsonderzoek:

- Doel: kosten per eenheid gezondheidseffect van een interventie worden bepaald en vergeleken met die van alternatieve interventies.
- Opzet: voor iedere patiënt worden de kosten die met de interventie samenhangen bepaald, zowel de kosten van de interventie zelf, de kosten van

overige medische handelingen. Dit wordt gerelateerd aan het gemiddelde gezondheidseffect met behulp van de kosteneffectiviteitsratio.

- Evaluatie: kwaliteit onderzoek: de mate waarin gezondheidseffecten correct worden geschat.

Instrumentaal onderzoek:

- Doel: het ontwikkelen en evalueren van meetinstrumenten
- Opzet: 3 delen
 - Betrouwbaarheidsonderzoek: er is sprake van een betrouwbaar meetinstrument wanneer het verschil tussen beide metingen gering is.
 - Reproduceerbaarheidsonderzoek: kijken of 2 waarnemers bij eenzelfde subject tot gelijke waarnemingen komen.
 - Validiteitsonderzoek: uitslag van het meetinstrument wordt vergeleken met de uitslag van een referentiemethode.
- Evaluatie: Bij het ontbreken van vooronderzoek naar validiteit en reproduceerbaarheid moet in een kritische bespreking van de meetkwaliteit aannemelijk worden gemaakt dat de gevonden onderzoeksresultaten toch betekenis hebben.

Afhankelijke variabelen = ziekte of gezondheidsvariabelen. Resultaat of de uitkomst van een of meer andere factoren waarover men controle zou willen uitoefenen of die met zou willen manipuleren, voorspellen of verklaren.

Onafhankelijke variabelen = moeten bijdragen aan de verklaring van de afhankelijke variabele. Ze geven de vermoede oorzaak in de causale keten weer en worden ook wel determinanten genoemd. Men vermoedt dat ze effect hebben op de afhankelijke variabele.

Verstorende of doorkruisende variabelen = onafhankelijke variabelen waarin de onderzoeker niet geïnteresseerd is. Maar ze worden wel geassocieerd met het te bestuderen determinant, moeten ze meegenomen worden in het onderzoek.

Effetmodificerende of interactievariabelen = modificeren de sterkte van het effect. = de sterkte van het effect is anders voor verschillende waarden van deze variabelen. Vb geslacht.

Achtergrondvariabelen of beschrijvende variabelen = deze variabelen dienen om de onderzoekspopulatie te kunnen beschrijven.

Intermediaire variabelen = deze variabelen maken onderdeel uit van de causale keten tussen onafhankelijke en afhankelijke variabelen.

Regelsystemen:

Referentie = waarde van de grootte die constant wordt gehouden of gevolgd moet worden.

Sensor/omzetter = sensor meet een grootte en de omzetter zet de energievorm om.

Comperator = meet het verschil tussen de te regelen grootte en de gewenste waarde en geeft een signaal af dat evenredig is met dit verschil.

Effector = het signaal van comperator wordt toegevoegd aan een element waarvan het ugangssignaal het correctiesignaal vormt voor het te regelen proces. Energie voor nodig.

Te regelen grootte = vb: bloeddruk, temperatuur.

Verstoreningen = alle van buiten het regelsysteem komende invloeden waardoor de toestand van het proces kan afwijken van de gewenste toestand.