

Blok 4 – Onderzoeksmethodologie 1

MECHANISME ONDERZOEK	EFFECTONDERZOEK
<ul style="list-style-type: none">• Gebruik van modellen (in vitro/ex vivo/in vivo)	<ul style="list-style-type: none">• Gebruik van intacte personen (vrijwilligers, patiënten)
<ul style="list-style-type: none">• Alles in laboratorium	<ul style="list-style-type: none">• Metingen in groepen mensen (L.O., bloedbepalingen, vragenlijsten, etc).
<ul style="list-style-type: none">• Experimenteel	<ul style="list-style-type: none">• Vaak observationeel
<ul style="list-style-type: none">• Kort cyclisch: trial and error	<ul style="list-style-type: none">• Lang cyclisch: bezint eer ge begint !
<ul style="list-style-type: none">• Praktische beperkingen	<ul style="list-style-type: none">• Praktische en ethische beperkingen
<ul style="list-style-type: none">• Deterministisch (als X, dan Y)	<ul style="list-style-type: none">• Probabilistisch (als X, dan kans op Y)

Mechanisme onderzoek: Hoe werkt X in op Y

Effectonderzoek: Heeft X effect op Y

Effectmodifier = een biologisch verschil, de verschillende groepen verwerken de factor anders. Versterkt of verzwakt.

Confounder = de variabele werkt voor beide groepen hetzelfde, maar komt in de ene groep vaker voor dan in de andere groep. Moet een risicofactor zijn en moet samenhangen met de determinant.

Onderzoek moet representatief zijn als je situationeel onderzoek doet. Als iets heel karakteristiek is voor iets. Als je een uitspraak wilt doen over een situatie in een bepaalde tijd.

Epidemiologie

Epidemiologie = de leer van het optreden en de verspreiding van ziekten in de bevolking en de kennis van factoren die hierop van invloed zijn.

In de epidemiologie vormt ziekte de centrale variabele. En wordt er gekeken op groepsniveau.

Epidemiologie heeft te maken met:

- hoe vaak komt het voor?
- relatie met voeding?
- erfelijke patronen?
- hoe verloopt de aandoening zonder en met behandeling?
- methoden voor vroegdiagnostiek goed genoeg?
- evaluatie hielprik-screening?
- effect op nageslacht?

Het gaan in de epidemiologie om het voórkomen van ziekte (frequentie) in menselijke populaties. Men beschouwt het voorkomen van ziekte veelal in relatie tot het voorkomen van andere verschijnselen. Hierbij wordt gekeken naar:

- Etiologische factoren → men vermoedt dat deze factoren van invloed zijn op het ontstaan van de ziekte.
- Diagnostische factoren → factoren die een indicatie geven van de aanwezigheid van de ziekte.
- Prognostische factoren → factoren die samenhangen met het verloop van de ziekte.

Het object van onderzoek = ziekte bij mensen.

De methode van onderzoek = Het tellen van frequenties.

De *epidemiologische breuk*:

$$\frac{\text{aantal zieke individuen}}{\text{totaal aantal personen in de groep waaruit deze zieke individuen afkomstig zijn}}$$

het karakter van deze breuk, frequentiematen:

- Incidentiemaat: Als in de groep het aantal nieuwe gevallen van de ziekte wordt geteld.
- Prevalentiemaat: Als in de groep op een bepaald moment of bepaalde periode het aantal bestaande gevallen van een ziekte wordt geteld.

Frequentiematen zijn tevens risicomaten → Ze geven voor mensen die tot de desbetreffende groep behoren aan wat de kans is op het krijgen van een ziekte.

Men spreekt van een epidemie bij een opmerkelijke toename in de mate van voórkomen van bepaalde ziekten of ziekteverschijnselen in een bepaald tijdvak.

Men spreekt van een endemie wanneer ziekten of ziekteverschijnselen gedurende langere tijd op een constant hoog frequentieniveau in een populatie aanwezig zijn.

3 Verschillende categorieën determinanten:

- Etiologisch → verantwoordelijk voor het **ontstaan**.
- Diagnostisch → na het ontstaan verantwoordelijk voor het **verloop**.
- Prognostisch → **onderscheiden** welke personen de ziekte wel of niet hebben.

Andere determinanten:

- Effectmodificatoren → kan de relatie tussen de centrale determinant en de ziekte modificeren (wijzigen, versterken of verzwakken)
- Confounders → is een versturende variabele, die verantwoordelijk is voor een vertekende weergave van de relatie tussen de centrale determinant en de ziekte.

Factoren die het ontstaan of het verloop van een ziekte beïnvloeden:

- Genen
- Gedrag
- Omgeving

Epidemiologische functie:

$$Z = f(D_i)$$

De ziekte (Z) is hierin de *afhankelijke variabele*.

De determinanten (Di) zijn hierin de *onafhankelijke variabelen*.

Empirische cyclus

Inductie = het proces van concrete, bijzondere waarnemingen een meer abstract, algemeen geldend beeld van de werkelijkheid maken.

Hypothese = een toetsbare stelling of uitspraak.

Deductie = Het proces van een abstracte theorie naar één of meerdere toetsbare hypothesen.

Fasen van empirisch onderzoek:

1. Formuleren onderzoeksvraagstelling (probleemstelling)
2. Onderzoeksopzet maken
 - Selecteren onderzoekspopulatie
 - Selecteren meetinstrumenten
 - Selecteren meetmomenten
 - Selecteren analysetechnieken
3. Onderzoek uitvoeren
4. Analyseren onderzoeksresultaten
 - Frequentie meetwaarden van de relevante variabelen
 - Relaties tussen variabelen
5. Interpretatie van de onderzoeksresultaten (conclusie)

Statistiek

Variabelen: (zie p. 8 Petrie & Sabin)

- Categorical = binary
 - Nominal → niet geordend bv geslacht, bloedgroep, verdeeld in categorieën.
 - Ordinal → geordend bv stadium van de ziekte of graad van pijn
- Numerical = kan verschillende waarden hebben
 - Discrete → gehele getallen bv aantal huisarts bezoeken per jaar
 - Continuous → geen limiet bv gewicht, lengte

Statistiek = kijken of iets toeval is of niet.

Dit kun je doen door middel van: (zie RC 3.3.3)

- Betrouwbaarheidsinterval (95%)
- Statistisch toetsen

Betrouwbaarheidsinterval

Hierbij reken je het verschil in gemiddelden uit. Zie RC 3.3.3 voor verdere berekening. Wanneer de waarde binnen het betrouwbaarheidsinterval wél 0 kan zijn, is het niet significant. Wanneer deze waarde níet 0 kan zijn, is het wel significant (!!!).

Statistisch toetsen

- Als het gaat om gemiddelden → t-toets
 - Gepaard = Het verschil tussen meting op dag 1 en meting op dag 14.
 - Ongepaard = 2 steekproeven.
 - Gebruik je bij continue variabelen.
- Chi-square:
 - Voorwaarde is dat alle verwachte waarden groter moeten zijn dan 5. Anders moet je de Fischer-exact toets doen.
 - Tabel met **expected frequenties** → tabel ingevuld onder de veronderstelling dat er totaal géén verband is.
 - **Als de X^2 groter is dan 3,84 dan is er wél een verband. Als de X^2 kleiner is dan 3,84 is er géén verband.**
 - Gebruik je bij dichotome variabelen.

Als bij statistische toetsen de p-waarde kleiner is dan 0.05, dan is het resultaat significant. Hoe kleiner de p-waarde, hoe sterker de significantie.

Bij normale verdeling

Gem $\pm 1,96 * sd$ geldt voor een normale verdeling.

Als je de resultaten grafisch uitzet, moet het histogram klokvormig zijn als het een normale verdeling is.

Als de mediaan en het gemiddelde veel van elkaar afwijken, dan is het een scheve verdeling. Liggen dezen vlak bij elkaar, dan is het een normale verdeling.

Variatie coëfficiënt = $\frac{sd}{Gem}$

Meetfout = $\frac{sd \text{ van de verschillen}}{\sqrt{2}}$

Bruikbaarheid = de meetfout relateren aan het verschil tussen mensen.

Repeatability coëfficiënt = $2 * sd$ (dit is het maximum wat 2 metingen uit elkaar kunnen liggen, in 95% van de gevallen.)

Correlatie coëfficiënt:

- Hoe smaller de wolk, des te sterker is de correlatie.
- Hoe breder de wolk, des te kleiner is de correlatie.

Als er uitschieters zijn, dan geldt de Pearson-coëfficiënt niet!

Variantie = sd^2



Frequentie

Prevalentie: Heeft betrekking op het aantal personen dat op een **bepaald moment ziek is**. (het aantal ziektegevallen gedeeld door de totale populatie waartoe de ziektegevallen behoren.)

Prevalentie wordt beïnvloed door snellere sterfte en/of betere genezing, van de ene groep t.o.v. de andere groep.

Incidentie: Heeft betrekking op het aantal personen dat **ziek wordt** in een **bepaalde periode**. (het aantal nieuwe ziektegevallen gedeeld door het aantal personen in de populatie 'at risk'.)

Incidentiedichtheid = een maat voor de snelheid waarmee nieuwe ziektegevallen in de populatie ontstaan in een bepaalde tijdsperiode. (Bij dynamisch onderzoek wordt de incidentie uitgedrukt ten opzichte van de totale persoonstijd die is geobserveerd.)

Aangeboren afwijkingen = prevalentie

Sterfte = incidentie

Bij pc onderzoek kun je géén incidenties berekenen omdat de mensen aan het begin van het onderzoek al ziek zijn.

Twee soorten **populaties** bij bestudering van ziektefrequenties:

<u>Cohort populaties</u>	<u>Dynamische populaties</u>
<ul style="list-style-type: none"> • Open populatie 	<ul style="list-style-type: none"> • Gesloten populatie
<ul style="list-style-type: none"> • Lidmaatschap wordt bepaald door een bepaalde gebeurtenis en is van onbeperkte duur 	<ul style="list-style-type: none"> • Lidmaatschap hangt samen met een bepaalde toestand en eindigt zodra een individu niet meer in deze toestand verkeerd
<ul style="list-style-type: none"> • Kenmerken van de populatie veranderen met de tijd 	<ul style="list-style-type: none"> • Kenmerken van de populatie behoeven niet te veranderen met de tijd (stabiel)

(punt)Prevalentie = het deel (proportie, percentage) van de populatie waarbij een bepaalde gezondheidstoestand op een bepaald tijdstip aanwezig is.

Lifetime prevalentie = Wanneer er bij een dwarsdoorsnede van een populatie wordt nagegaan of een bepaalde toestand bij een individu tot op dat moment ooit aanwezig was.

Periodeprevalentie = het deel van de populatie dat de desbetreffende ziekte heeft gehad in een bepaalde periode.

Een populatie "at risk" = een groep individuen die op t0 vatbaar zijn voor de desbetreffende ziekte en er op dat moment nog vrij van zijn.

De cumulatieve incidentie = het deel van de leden van het cohort (op t0) dat gedurende de follow-up deze aandoening krijgt. Dit is tevens het individuele risico van een lid van het cohort op tijdstip t0 om de gebeurtenis in kwestie te ondergaan.

Cumulatieve incidentie past beter bij een cohort.

Incidentiedichtheid past beter bij een dynamische populatie.

Cohort onderzoek

Bij het vergelijken van groepen in een onderzoek moeten deze wel vergelijkbaar zijn. Als er verschillen in de groepen zitten dan is de basisincidentie al verschillend en zijn de resultaten niet te interpreteren.

Dit kun je oplossen door:

- Het selecteren van vergelijkbare groepen
- Het corrigeren voor confounders

Bij historisch cohort onderzoek maak je gebruik van reeds verzamelde gegevens.

Een cohort verschilt van een experiment omdat een cohort observeert, waar een experiment een interventie uitvoert. Ook ontbreekt bij een cohort de randomisatieprocedure.

Sterke punten van een cohort (p. 90 bouter & van dongen):

- Relevante kenmerken worden op individueel niveau gemeten.
- De volgorde van waarnemingen valt samen met de natuurlijke loop van gebeurtenissen.
- De onderzoekspopulatie bestaat uit personen bij wie de ziekte nog niet is opgetreden.
- Expositievariabelen worden gemeten op het moment dat de ziekte nog niet is opgetreden.
- De ziekte status kan in veel gevallen blind worden gemeten.
- In het kader van een onderzoek kan het effect van de onderzochte expositiefactor op het voorkomen van verschillende ziekten geëvalueerd worden.

Zwakke punten van een cohort (p. 91 bouter & van dongen):

- Cohort onderzoek is in de regel niet exploratief.
- De expositiemeting op basis waarvan de cohorten worden samengesteld, is een moment opname.
- Cohort onderzoek is moeilijk uitvoerbaar bij ziekten met een lage incidentie en een langdurig preklinisch stadium.
- Je hebt grote groepen nodig.
- Je moet de mensen lang volgen.
- Hierdoor wordt het vaak duur.

Mogelijkheden om de efficiëntie van een cohort onderzoek te verhogen (p. 92-93):

- Zorgen voor een gunstige verdeling van de expositieniveaus.
- Het onderzoek uitvoeren op basis van expositieniveaus die in het verleden geregistreerd zijn (historisch cohort).
- Het uitvoeren van een patiëntcontroleanalyse binnen het cohort.

Patiëntcontroleonderzoek

Bij een patiëntcontroleonderzoek ga je uit van een zieke onderzoekspopulatie, waarbij je dan een gezonde controlegroep zoekt.

Bij een patiëntcontroleonderzoek wordt er gekeken naar blootstelling aan bepaalde determinant(en) in het verleden, je kijkt dus terug in de tijd.

Sterke punten van een patiëntcontroleonderzoek

- Het heeft een kort tijdsduur
- Het heeft een geringe omvang
- De rol van meer dan één expositiefactor kan in beschouwing worden genomen

Zwakke punten van een patiëntcontroleonderzoek

- De patiënten vormen meestal een selectie uit het totale aantal personen met de ziekte. (bijv. doordat lichte gevallen niet in een ziekenhuis worden opgenomen of doordat de zwaarte gevallen snel overlijden. Ook kan het zijn dat een ziekenhuis gespecialiseerd is, waardoor je een vertekend beeld krijgt.)
- Moeilijk om een controlegroep te selecteren.
- Het meten van de expositiefactor heeft betrekking op enig tijdstip in het verleden.

Het werken met incidentie gevallen heeft de voorkeur boven het werken met prevalentie gevallen, omdat het werken met incidentie gevallen de kans verkleint dat de meting van de expositiefactor wordt beïnvloed door de veranderingen die het ziektebeeld met zich meebrengt. (informatiebias)

Voor zeldzame ziektes is een patiëntcontroleonderzoek ongeschikt en een cohort onderzoek wel geschikt.

Bij een patiëntcontroleonderzoek kun je géén RR uitrekenen, omdat de mensen in het begin al ziek zijn, je hebt geen incidenties.



Associaties

Regressiecoëfficiënten geven het verband weer tussen de determinanten (D_i) en de ziektefrequentie Z .

Determinanten in etiologisch onderzoek zijn in 3 categorieën in te delen

- Gedrag
- Constitutie
- Omgeving

Attributief risico (AR) = als de regressiecoëfficiënt direct het verschil in ziekte-uitkomst tussen blootgesteld en niet-blootgesteld weergeeft. Dit is als de gegevens passen bij een rechte lijn. (risicoverschil, verschil in incidenties CID en IDD.)

Het verschil tussen incidenties blootgesteld en niet-blootgesteld. Het is een absolute maat. ($I_{\text{rokers}} - I_{\text{niet-rokers}}$)

Attributieve proportie voor geëxponeerden (APe) = welk deel van de incidentie in de geëxponeerde groep is toe te schrijven aan de exposie.

Attributieve proportie voor de populatie (APt) = Het percentage sterfte aan de desbetreffende ziekte veroorzaakt door de determinant waarin je geïnteresseerd bent.

Odds = een kansbegrip dat verwijst naar de kans op een bepaalde gebeurtenis of toestand gedeeld door het complement van die kans (1-kans).

Odds Ratio → geeft bij zeldzame ziekten een betere benadering dan RR. Het is een relatieve maat. ($a*d / b*c$)

Relatief risico = de vergrootte kans van een individu met de determinant ten opzichte van een individu zonder de determinant op het krijgen van de ziekte. (verhouding tussen incidenties, CIR en IDR)

Incidenties door elkaar delen. Het is een relatieve maat. ($I_{\text{rokers}} / I_{\text{niet-rokers}}$)

Hazard ratio = verhouding van de snelheden waarmee beiden curven afnemen, dus de relatieve snelheid waarmee de populatie niet-ziekten kleiner wordt.

Cohortonderzoek:

- In het blootgestelde en niet-blootgestelde cohort worden de incidentiegevallen geïdentificeerd en gerelateerd aan hetzij de omvang van deze subcohort op t_0 , **hetzij de in de subcohort geaccumuleerde persoonstijd 'at risk'**.
- Vooral attributieve en relatieve risico's worden berekend.

Patiëntcontroleonderzoek:

- Een groep individuen met de determinant wordt vergeleken met een groep individuen zonder de determinant.
- Vooral odds ratio's worden berekend.

(verschillen tussen cohort onderzoek en patiëntcontroleonderzoek → zie tabel 4.2 op p. 103 in bouter & van dongen.)

Onderzoeksopzet

Eisen aan een goede vraagstelling:

- Variabelen moeten genoemd worden
- De onderzoekspopulatie
- Aard en richting van het veronderstelde verband tussen de variabelen
- De termijn

(Wat, bij wie, hoe, wanneer)

Interne validiteit = wanneer de conclusies geldig zijn voor de onderzochte populatie.

Externe validiteit = wanneer de conclusies ook van toepassing zijn op andere populaties dan de onderzochte (extrapolatie is mogelijk).

Particularistische problemen → zijn plaats en tijd gebonden. Gericht op kwantitatieve schattingen van frequenties.

Abstracte problemen → zijn onafhankelijk van plaats en tijd. Gericht op het ontdekken van associaties tussen een determinant en een ziekte.

Efficiëntie van een onderzoeksopzet = men wil een zo duidelijk mogelijk effect tegen zo min mogelijke kosten en inspanningen.

Contrast op de determinantstatus = dat de onderzoekspopulatie zo gekozen wordt dat alle relevante waarden die de expositiefactor kan aannemen in voldoende mate vertegenwoordigd zijn.

Het belang van een juiste tijdsvolgorde in de onderzoeksopzet = oorzaken van de ziekte gaan vooraf aan de ziekte. Expositiefactor moet refereren naar een zorgvuldig gekozen moment waarop de ziekte nog niet aanwezig is.

Het verschil tussen longitudinaal en transversaal onderzoek:

Bij longitudinaal onderzoek zijn er in tegenstelling tot transversaal onderzoek voor ieder individu verschillende meetmomenten voor de determinant en ziekte.

Paradigma = standaard voorbeeld, zoals het onderzoek perfect zou zijn.

Tijdsdimensie = de tijd tussen blootstelling aan de determinant en het optreden van de ziekte.

Validiteit en precisie

De precisie van het resultaat hangt af van:

- De omvang van de onderzoekspopulatie (hoe groter, hoe preciezer).
- De grootte van de meetfout (hoe kleiner, hoe preciezer).
- De wijze waarop de onderzoekspopulatie wordt samengesteld en ingedeeld in de verschillende groepen die worden vergeleken.

Bias = ieder proces, in welk stadium van het onderzoek ook, dat de neiging in zich heeft resultaten of conclusies te produceren die systematisch afwijken van de werkelijkheid.

3 hoofdvormen van bias:

- Selectiebias
- Informatiebias
- Confounding

Bias kan ervoor zorgen dat het effect wordt overschat, onderschat of zelfs een andere richting krijgt.

Cohort onderzoek is vrijwel ongevoelig voor selectiebias, omdat bij cohort onderzoek de expositiestatus van de deelnemers wordt vastgesteld op een moment dat er nog geen sprake is van de ziekte.

Healthy worker effect = als bepaalde selectiemechanismen voorafgaand aan het feitelijke onderzoek reeds hun schaduw kunnen werpen over de uitkomst van een onderzoek.

Membership bias = de algemene gezondheidstoestand van andere groepen kan gunstig afsteken bij die van de totale bevolking.

Non-respondent bias = wanneer de personen uit de oorspronkelijke steekproef die uiteindelijk aan het onderzoek meewerken systematisch verschillen van de personen die van deelname afzien.

Withdrawal bias = selectieve uitval uit de onderzoekspopulatie (doordat er wordt afgeweken van het protocol met de voorschriften omtrent de expositieprocedure en de follow-up procedure).

Informatiebias → ontstaat door meetfouten, waardoor misclassificatie kan optreden.

- Bij differentiële misclassificatie zijn de meetfouten bij het meten van de ene variabele **afhankelijk** van de gemeten waarden van de andere variabele.
- Bij non-differentiële misclassificatie zijn de meetfouten bij het meten van de ene variabele **onafhankelijk** van de gemeten waarden van de andere variabele.

$$Z = f(D | C_i)$$

Deze vergelijking zegt het volgende. Het voorkomen van ziekte (Z) is een functie (f) van de centrale determinant (D). Het gaat erom de sterkte van de relatie tussen Z en D te meten, rekening houdend met (na correctie voor) eventuele confounders ($|C_i$). De sterkte van de relatie kan verschillen, afhankelijk van de waarden die weer andere variabelen, modificatoren (M_i) van het effect van de centrale determinant op de ziekte, aannemen.

Een onderzoek noemt men geldig (**valide**) als de schatting van de associatie tussen de centrale determinant en de ziekte uit het onderzoek overeenkomt met de werkelijke associatie. Fouten in het onderzoek resulteren in **bias**: een vertekende weergave van de werkelijke associatie (gebrek aan validiteit).

Onderzoekers kunnen de resultaten van hun onderzoek:

- Bevestigen (**confirmatie**)
- Tegenspreken (**contradictie**)
- Weerleggen (**falsificatie**)
- Specificeren (**elaboratie**)

De **beschrijvende epidemiologie** houdt zich bezig met de bestudering van het vóórkomen van ziekten, al of niet in relatie tot bepaalde kenmerken.

De **verklarende epidemiologie** zoekt naar factoren die het voorkomen van ziekten kunnen verklaren.

Tot de etiologische factoren behoren tevens interventies die zijn gericht op de (ogenschijnlijk) gezonde bevolking.

Etiologische factoren kunnen aan de basis staan van het ontstaan van een ziekte (**initiatoren**) of een reeds in gang gezet ziekteproces bevorderen (**promotoren**).

Bij een objectieve benadering van ziekte is er sprake van ongezondheid op het organisch niveau (disease), voor zover dat van buitenaf kan worden vastgesteld.

Bij een subjectieve benadering van ziekte is er sprake van ongezondheid op het niveau van het individu (illness).

Bij sociale dimensie benadering is er sprake van ongezondheid op het sociale niveau (sickness).

Centrale tendentiematen en spreidingsmaten.

Voorbeelden van centrale tendentiematen zijn:

- Het **gemiddelde**, de som van alle meetuitkomsten, gedeeld door het aantal metingen.
- De **mediaan**, de waarde waar 50% van de meetuitkomsten boven en eveneens 50% van de meetuitkomsten onder ligt.
- De **modus**, de meetwaarde die het vaakst voorkomt.

Efficiëntie van het onderzoek.

Behalve om confounding buiten de deur te houden kan **restrictie** van de onderzoekspopulatie ook gebruikt worden als hulpmiddel om de efficiëntie van het onderzoek te verhogen.

Andere manieren om binnen een onderzoekspopulatie te zorgen voor o gering mogelijke verschillen in andere risicofactoren dan de bestudeerde expositiefactor zijn:

randomiseren, (pre)stratificeren en matchen. Zie paragraaf 5.3.2.

Prestratificatie houdt in dat men de leden van de onderzoekspopulatie voorafgaand aan de randomisatieprocedure in lagen (strata) indeelt op grond van hun waarden voor bepaalde kenmerken. Op deze manier neemt de kans aanzienlijk toe dat iedere behandelingsgroep uiteindelijk bijvoorbeeld evenveel vrouwen bevat.

Bij de subpopulaties moet er sprake zijn van vergelijkbaarheid van:

- Populatiekenmerken;
- Expositiecondities;
- Meetprocedures.

Nogmaals epidemiologische functie: $P(Z) = f(b_0 + b_1D_1 + b_2D_2 + \dots + b_kD_k)$

In woorden: de kans op ziekte ($p(Z)$) wordt beschreven als een functie van een serie determinanten D_i . De regressiecoëfficiënten b_i geven hierbij een kwantitatieve schatting van de (onafhankelijke) bijdrage die elk van de determinanten aan de ziektekans levert. De regressiecoëfficiënten uit de epidemiologische functie zijn de parameters die de sterkte van het verband tussen de betreffende determinant en de kans op de ziekte weergeven.

De bruikbaarheid van een meetinstrument wordt bepaald door:

- De Validiteit
- De reproduceerbaarheid
- De hanteerbaarheid

Operationalisatie: het meetbaar maken van kenmerken.

Voor een goede operationalisatie van een in een epidemiologische functie opgenomen kenmerk zal men de volgende stappen moeten ondernemen:

- 1) Vaststellen wat men wil weten: een **conceptuele definitie** van de variabele.
- 2) Vaststellen van de mogelijke waarden die men bij dit concept wil onderscheiden. Men noemt dit ook wel de **conceptuele schaal**.
- 3) Omzetten van de conceptuele definitie in een empirische (operationele) definitie van de variabele.
- 4) Vaststellen van de empirische schaal waarop men de onderzoekspersonen feitelijk gaat meten, ofwel de mogelijke waarden die men bij het meten in de praktijk wil onderscheiden.

Zie blz. 125-126.

Confounding resulteert in een onjuiste effectschatting, doordat de groepen die in het onderzoek worden vergeleken op verschillende wijze zijn blootgesteld aan andere risicofactoren voor de ziekte.

Doorgaans reserveert men het begrip confounding voor bekende en meetbare risicofactoren van de betreffende ziekte die ongelijk verdeeld zijn over de te vergelijken groepen.

Confounding berust op de verstrengeling van het effect van de te bestuderen ziektedeterminant met het effect van een of meer andere, externe determinanten.

Om als confounder van de relatie tussen een determinant (etiologische factor, prognostische factor) en een ziektevariabele te kunnen optreden, dient een factor te voldoen aan de volgende voorwaarden:

- 1) De desbetreffende factor is een onafhankelijke determinant van de bestudeerde ziekte;
- 2) De desbetreffende factor is geassocieerd met de determinant waarvan primair het effect wordt bestudeerd;
- 3) De desbetreffende factor vormt geen verbindingsschakel in de causale keten tussen determinant en ziekte.

Confounding kan resulteren in positieve bias (vanaf de nul) en negatieve bias (naar de nul), of zelfs in een omkering van de richting van het effect.

Differentiële misclassificatie van de primaire determinant en/of de ziekte-uitkomst leidt soms tot een onderschatting, soms tot een overschatting van het werkelijke effect van de determinant op de ziekte-uitkomst. In het meest extreme geval kan de richting van het effect zelfs omdraaien.

Non-differentiële misclassificatie zal niet altijd tot vertekening leiden, maar indien dat het geval is, dan altijd naar de nul toe. Een in werkelijkheid aanwezig effect wordt dus onderschat.

Sampling error is een belangrijk aspect van random error (toevallige fouten).

Sampling error drukt men in de statistiek uit met behulp van de standaardfout (standard error SE)

De standaardfout wordt bepaald door drie elementen:

- De meetfout van de afzonderlijke waarnemingen bij de individuen in de steekproef;
- De spreiding (heterogeniteit, variatie) van het kenmerk in de populatie waaruit de steekproef getrokken is;
- De omvang van de steekproef.

Afkortingen.

AR= attributief risico

CI= cumulatieve incidentie

CIR= cumulatieve incidentie ratio

ID= incidentiedichtheid

IDR= incidentie dichtheidsratio

NNT= number needed to treat

OR= odds ratio

RR= relatief risico

SD= standaarddeviatie

SE= standard error

SMR= standardized mortality ratio

