ÜBERSICHTSARBEIT

Vermeidung verzerrter Ergebnisse in Beobachtungsstudien

Teil 8 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen

Gaël P. Hammer, Jean-Baptist du Prel, Maria Blettner

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Viele Fragestellungen im Gesundheitsbereich lassen sich nur mit Beobachtungsstudien untersuchen. Im Gegensatz zu kontrollierten Experimenten oder gut geplanten experimentellen, randomisierten klinischen Studien bergen sie einige Fallstricke, die zu verzerrten Ergebnissen führen können. Ein Grundverständnis dieser Probleme ist zur kritischen Würdigung entsprechender Publikationen notwendig.

Methoden: Hier werden einige wichtige Probleme von Beobachtungsstudien vorgestellt und mit Beispielen illustriert. Ergänzend wird auf selektierte Literatur verwiesen.

Ergebnisse: Faktoren, die zu verzerrten Studienergebnissen führen können, lassen sich grob einteilen in: Selektionsmechanismen bei der Rekrutierung der Probanden oder ihre kultur-, alters- sowie sozialstatusabhängige Teilnahmebereitschaft, uneinheitliche Datengewinnung, Messfehler, Confounder (Störgrößen) und weitere Fehler.

Schlussfolgerungen: Beobachtungsstudien leisten wichtige Beiträge zum Erkenntnisgewinn im Gesundheitsbereich. Wesentliche methodische Probleme lassen sich durch eine gute Studienplanung vermeiden. Die Kenntnis typischer Verzerrungsmöglichkeiten in Beobachtungsstudien ist bei der kritischen Lektüre von Publikationen notwendig.

Schlüsselwörter: klinische Forschung, Studie, Beobachtungsstudie, Epidemiologie, Datenanalyse

Die randomisierte klinische Studie ist in der klinischen Forschung ein fest etabliertes, häufig verwendetes Studiendesign und gilt gemeinhin als „Gold-Standard“ (1). Viele Fragestellungen lassen sich aber nur mit epidemiologischen Beobachtungsstudien beantworten, wie zum Beispiel die Untersuchung des Einflusses von Zigarettenkonsum auf die Entstehung von Lungenkrebs (2), von Sport, Ernährung und Übergewicht auf Herz-Kreislauf-Erkankungen (3) oder von UV-Exposition auf Hauterkrankungen (4). Während in experimentellen, randomisierten klinischen Studien durch Randomisierung die gleiche Verteilung bekannter und unbekannter Störgrößen in den zu vergleichenden Gruppen erreicht werden soll, ist dies in Beobachtungsstudien selten möglich (siehe hierzu Teil 3 der Serie). Dies kann zu systematischen Verzerrungen und damit zu fehlerbehafteten Ergebnissen führen. Dieser Artikel soll aufzeigen, wie bei Studien, bei denen aus grundsätzlichen, ethischen Überlegungen keine Randomisation durchführbar ist, mögliche Fehlerquellen, die sich aus dem jeweiligen Studiendesign ergeben, erkannt werden können und wie man sie bei der Planung und Auswertung berücksichtigen kann.

Im Folgenden werden einige dieser Probleme beschrieben: Verzerrungen aufgrund von

- Selektionsmechanismen bei der Rekrutierung der Probanden (Selektions-Bias)
- selektiver Erinnerung oder uneinheitlicher Datengewinnung (Informations-Bias), Messfehlern
- Confounding sowie
- Simpsons Paradoxon und weitere Fehler.

Ist man sich der Ursachen für Verzerrungen der Ergebnisse bewusst, können sie durch eine intelligente Studienplanung entweder ausgeschlossen oder reduziert werden. Zusätzlich sind diese Aspekte bei der Auswertung adäquat zu berücksichtigen. Dem kritischen Leser hilft ein Verständnis dieser Probleme bei der Interpretation von Studienergebnissen. Dem einführenden Charakter dieses Beitrags entsprechend werden Ergebnisse einer selektiven Literaturrecherche präsentiert.

Ursachen von Verzerrungen, ihre Effekte und Gegenmaßnahmen

Selektionsbias

Selektionsbias entsteht, wenn die Studienpopulation keine Zufallsauswahl aus der Zielpopulation ist, für die eine Aussage getroffen werden soll. Probanden werden dann so rekrutiert, dass sie nicht repräsentativ für die

Zitierweise: Dtsch Arztebl Int 2009; 106(41): 664–8
DOI: 10.3238/arztebl.2009.0664

Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz: Dr. P. H. Hammer, Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Blettner

Zentrum für Präventive Pädiatrie am Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsmedizin Mainz: Dr. med. du Prel, MPH

Zielpopulation sind. Aber auch bei guter Planung kann es vorkommen, dass nicht alle ausgewählten Probanden an der Studie teilnehmen, allein schon deshalb, weil die Freiwilligkeit der Teilnahme immer gewährleistet sein muss.

In den folgenden drei Beispielen führt die Auswahl der Studienteilnehmer offensichtlich zu einer Selektion, die durch eine bessere Planung vermieden werden kann. Ähnliche Fehler werden leider immer wieder auch in Publikationen beobachtet.

- Das Gesundheitsamt einer großen Stadt möchte die Durchimpfungsrate der in der Stadt lebenden Vorschulkinder empirisch überprüfen. Dazu sollen die Impfpässe aller Kinder gesichtet werden. In drei Kindergärten machen die Eltern ausnahmslos mit, in den anderen Kindergärten ist die Teilnahmerate gering. Ist das Ergebnis der Sondierung repräsentativ für alle Kinder? Wahrscheinlich nicht, denn es wurden nur Kinder aus bestimmten Kindergärten beziehungsweise Stadtgebieten untersucht. Kinder, die hierhin kommen, könnten sich in Merkmalen, die Einfluss auf die Impfbereitschaft der Familien haben, wie etwa dem Sozialstatus, von Kindern anderer Kindergärten unterscheiden. Die Bevölkerung, aus der die Probanden rekrutiert wurden, ist wahrscheinlich nicht repräsentativ für die Zielpopulation. Die Abhängigkeit der Durchimpfungsrate vom Sozialstatus ist bekannt (5).
- Mit einer anonymen Umfrage unter Forschungsnehmern hat das „US Office of Research Integrity“ sondiert, welcher Anteil der Wissenschaftler, die mit öffentlichen Geldern finanzierte Projekte durchführen, Forschungsergebnisse manipuliert hat. Dazu wurden die Probanden befragt, ob sie ein Fehlverhalten bei Kollegen beobachtet hätten (6). Hier sind die durch ihr Teilnahmeverhalten selbst selektierten Probanden bestimmt nicht repräsentativ für die Zielpopulation aller geförderter Wissenschaftler.
- Ein Oberarzt möchte mehr über Risikofaktoren einer seltenen Erkrankung erfahren, für die er Spezialist ist. Seine Patienten nehmen weite Strecken auf sich, um sich an diesem Klinikum behandeln zu lassen. Dazu lässt er eine Doktorandin alle Erkrankungsfälle der letzten fünf Jahre erfragen und dazu (vom Alter und Geschlecht passende) Kontrollen aus dem Klinikum aussuchen. Diese Kontrollen sind sehr wahrscheinlich nicht repräsentativ für die Bevölkerung, aus der sich die Fälle rekrutieren, denn sie kommen im Gegensatz zu den Fällen aus dem unmittelbaren Einzugsgebiet des Krankenhauses.

Es ist schwierig, das Teilnahmeverhalten der Probanden zu beeinflussen. Ziel muss immer eine hohe Teilnahmerate sein, um nach Möglichkeit einen repräsentativen Bevölkerungsquerschnitt zu erreichen. Auf jeden Fall muss in der Publikation der Anteil von Nichtteilnehmern angegeben werden. Meistens sind einige wenige Daten, wie zum Beispiel die Altersverteilung, über Nichtteilnehmer bekannt. In vielen Studien wird außerdem versucht, von Personen, die sich nicht an der Studie beteiligen wollen, zumindest eine kurze Auskunft etwa in Form einer Postkarte mit wenigen Fragen zu erhalten. Man fragt nach Gründen für die Teilnahmeverweigerung. Diese Daten sollten bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden.

Eine Selbstselektion von Teilnehmern findet auch statt, wenn Sprachbarrieren oder gesundheitliche Barrieren die Teilnahme erschweren. Kulturelle Unterschiede und die soziale Schicht können sich auf die Teilnahmebereitschaft zum Beispiel an Vorsorgeuntersuchungen auswirken. All das verringert die Verallgemeinerbarkeit.

Informationsbias

Informationsbias entsteht durch eine fehlerhafte oder ungenaue Erhebung individueller Faktoren, seien es Risikofaktoren oder die untersuchte Erkrankung. Bei stetigen Größen (zum Beispiel Blutdruck) wird von Messfehlern gesprochen, bei kategoriellen Merkmalen (zum Beispiel Tumorstadium) von Missklassifikation. Messfehler und Missklassifikationen entstehen seltener durch fehlende Sorgfalt der erhebenden Person oder mangelnde Qualität der Messgeräte/Erhebungsinstrumente, als dadurch, wie und wann gemessen beziehungsweise klassifiziert wurde. Einige Fehler seien hier beispielhaft genannt:

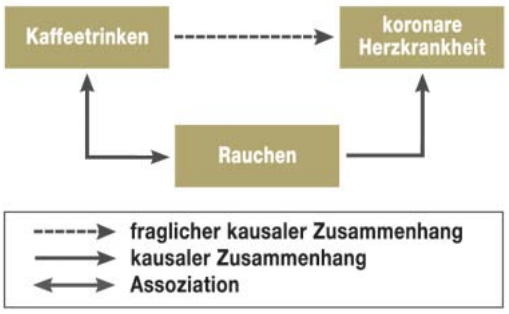
- Typische Fragen zu weit zurückliegenden Expositionen: In welchem Alter hatten Sie Windpocken und Masern? Wie viel Obst haben Sie letzte Woche verzehrt? Diese Fragen werden vermutlich mit einer großen Unschärfe beantwortet.
- In einer Klinik werden morgens Blutproben von Fällen und nachmittags von passenden Kontrollen genommen. Anschließend werden sie zur gleichen Zeit nach einem einheitlichen Verfahren analysiert. Leider bewirkte die Dauer der Lagerung eine systematische Verzerrung (Bias) des Messergebnisses.
- Mütter von Kindern mit Fehlbildungen erinnern sich besser an potenzielle Risikofaktoren während der Schwangerschaft als andere Frauen (Erinnerungsbias) (7).
- Ein Interviewer begegnet den befragten Fällen mit mehr Empathie als den Kontrollen (da ihm der Status im Laufe des Interviews schnell bekannt wird). Dadurch bekommt er mehr und detailliertere Informationen von den Fällen (Interviewerbias).

Die geschilderten Probleme kann man teilweise durch gute Planung umgehen, aber nicht immer durch die statistische Auswertung korrigieren. Interviewerbias kann mit standardisierten Interviews vermieden werden, in computergestützten Interviews können irrelevante Fragen schneller übersprungen und widersprüchliche Angaben schneller entdeckt werden. Der sensible Umgang mit Tabus oder anderen kulturellen Unterschieden muss vor der Studie bedacht oder gegebenenfalls getestet werden.

Messfehler

Zusätzlich kann falsches oder ungenaues Messen zu Problemen führen. Systematische Messfehler entstehen zum Beispiel durch falsch geeichte Geräte. Zufällige, „klassische“ Messfehler kommen durch die Ungenauigkeit eines Geräts, eines Messverfahrens oder eines menschlichen Befunders zustande. Auch die nachträgliche Kategorisie-

GRAFIK



Confounding: Rauchen, ein bekannter Risikofaktor für die koronare Herzkrankheit (hier der Endpunkt), der auch mit dem Kaffeetrinken assoziiert ist, täuscht einen kausalen Zusammenhang zwischen Kaffeetrinken und koronarer Herzkrankheit vor. Beispiel aus (10)

TABELLE 1

Beispiel für Interaktion*1

		Rauchen	
		nein	ja
Alkohol	nein	1,00*2	1,53
	ja	1,23	5,71

*1 Relatives Risiko von Alkoholkonsum und Rauchverhalten auf die Entwicklung von Mundhöhlenkrebs (aus [11]). Der Effekt des Alkoholkonsums ist bei Rauchern stärker als bei Nichtrauchern ausgeprägt.
*2 Die Bezugsbevölkerung ist die Gruppe derer, die weder rauchen noch Alkohol konsumieren. Ihr relatives Risiko ist per Definition 1,0

rung einer ursprünglich stetigen Variablen kann Messfehler nicht beseitigen und sollte vermieden werden (8).

Sind die Messfehler in ihrer Größe und Richtung bekannt, so kann man diese in der Auswertung berücksichtigen (9). In einer Validierungsstudie müssen dazu (zum Beispiel bei einer kleinen Auswahl an Probanden) zusätzliche, genauere Messungen durchgeführt werden. In Ernährungsstudien wird beispielsweise oft das ungenauere Verfahren – der Fragebogen über den üblichen Verzehr – mit einem 24-Stunden-Verzehrsprotokoll verglichen (9). Die Beschreibung potenzieller Messfehler spricht für die Qualität einer Publikation.

In Bezug auf klassische Messfehler wird oft angegeben, dass sie die Studienergebnisse in Richtung eines „Null-Ergebnisses" verzerren könnten. Nur unter sehr weitreichenden Annahmen kann man theoretische Überlegungen über Richtung und Größe der Verzerrungen machen. Diese Annahmen sind aber oft unrealistisch.

Confounding

Unter einem Confounder versteht man einen Risikofaktor für die interessierende Erkrankung, der mit der interessierenden Exposition assoziiert ist und nicht in der Kausalkette zwischen der Exposition und dem Endpunkt steht *(Grafik)*. Wird diese Assoziation im Untersuchungskollektiv bei der Auswertung nicht berücksichtigt – etwa, weil der Confounder nicht erhoben wurde –, führt das zu einer verzerrten Schätzung des Effekts des untersuchten Risikofaktors. Sind Risikofaktor und Confounder nicht miteinander assoziiert, wird der Effekt des Risikofaktors korrekt geschätzt.

Hierzu ein Beispiel für Confounding: Führt Kaffeetrinken zu koronarer Herzkrankheit? Das könnte man vermuten, wenn ein Zusammenhang beobachtet wurde (10). Aber Kaffeetrinker sind überdurchschnittlich oft Raucher, und es besteht neben der Korrelation zwischen Kaffee- und Nikotinkonsum ein starker kausaler Zusammenhang zwischen dem Rauchen und der Inzidenz der koronaren Herzkrankheit. Hier ist der Nikotinkonsum ein Confounder für den Effekt des Kaffeekonsums auf die Entstehung der koronaren Herzkrankheit.

Confounding ist dabei nicht zu verwechseln mit Interaktion („effect modification"): Zwei Risikofaktoren können entweder völlig unabhängig voneinander wirken, oder aber die Wirkung eines Risikofaktors hängt vom Vorliegen des anderen Risikofaktors ab.

Ein Beispiel für Interaktion: Aus Untersuchungen weiß man, dass sowohl Rauchen als auch Alkoholkonsum Risikofaktoren für die Entwicklung eines Mundhöhlenkarzinoms sind. Die Risikoerhöhung durch Alkoholkonsum ist bei Rauchern stärker als bei Nichtrauchern ausgeprägt *(Tabelle 1)* (11).

Confounding kann auf verschiedene Arten verringert werden. In klinischen Studien werden Patienten randomisiert auf die Behandlungsarme verteilt, in der Annahme, dass dann die Verteilung aller bekannten Störgrößen (wie Geschlecht und Alter) und sogar der unbekannten Störgrößen in den Behandlungsarmen gleich sein wird (siehe auch Teil 2 der Serie). In rein beobachtenden Studien muss dagegen anders vorgegangen werden.

Eine Möglichkeit, den Effekt eines Confounders zu überprüfen, ist, das Untersuchungskollektiv in Schichten (Strata) zu unterteilen, die durch die Ausprägungen des Confounders definiert sind. In unserem Beispiel könnten die Probanden stratifiziert werden in Nichtraucher, Probanden mit mäßigem Nikotinkonsum und starke Raucher. Die Auswertungen werden einmal unstratifiziert durchgeführt und einmal in den einzelnen Strata. Der Mantel-Haenszel-Schätzer (12, 13) wird oft dazu verwendet, die einzelnen Effektschätzer aus der stratifizierten Auswertung zu kombinieren und dabei den Confounder zu berücksichtigen. Je weniger sich die Ergebnisse der stratifizierten und der unstratifizierten Auswertung unterscheiden, desto geringer ist die Auswirkung des Confounders.

In Fall-Kontroll-Studien wird oft versucht, die Strukturgleichheit der Gruppen der Fälle und Kontrollen dadurch herzustellen, dass zu jedem Fall eine oder mehrere Kontrollen ausgewählt werden, deren Geschlecht, Alter und bekannte Confounder denen ihres Referenzfalls gleichen („matching"). Schüz und Kollegen untersuchten Risikofaktoren für Leukämie im Kindesalter und ordneten jedem Fall ein geschlechts- und altersgleiches Kind aus derselben Gemeinde zu (14).

Alle potenziellen Confounder beim Matching zu berücksichtigen ist selten möglich. Meist werden Beobachtungsstudien mit Regressionsmodellen ausgewertet. In diese Modelle werden die potenziellen Confounder – neben dem interessierenden Risikofaktor – als erklärende Variablen aufgenommen. Die Effekte der einzelnen Faktoren berechnet man dann adjustiert für die jeweils

anderen. Den Effekt eines potenziellen Confounders kann man überprüfen, indem man die Ergebnisse aus zwei Modellen vergleicht, in denen er einmal in das Modell aufgenommen und einmal ausgelassen wurde. In Publikationen werden dann adjustierte und unadjustierte Ergebnisse nebeneinander präsentiert (15).

Weitere Fehler

An dieser Stelle nennen die Autoren beispielhaft einige weitere potenzielle Fehlerquellen: Lead-time-Bias, ökologischer Trugschluss und Simpson-Paradoxon.

Nach der Einführung einer Vorsorgeuntersuchung werden meist längere Überlebenszeiten der Patienten beobachtet. Dies ist noch kein Beleg für den Erfolg der Vorsorgeuntersuchung, denn die Patienten werden im Durchschnitt früher diagnostiziert und leben länger mit ihrer Diagnose. Dieses Phänomen ist als Lead-time-Bias bekannt. Es kann (teilweise) durch den Vergleich ähnlicher Regionen mit und ohne diese Vorsorgeuntersuchung und einer stadienspezifischen Auswertung berücksichtigt werden.

Eine Scheinkorrelation, wie zum Beispiel die von Höfer und Kollegen beschriebene Assoziation einer steigenden Anzahl Geburten, die außerhalb einer Klinik stattfanden, und einer parallel dazu steigenden Storchenpopulation (16), verleitet dazu, einen Kausalzusammenhang zu vermuten, wo keiner ist. Fehler dieser Art können in ökologischen Studien auftreten, die ausschließlich aggregierte Daten auf Gruppenebene verwenden, zum Beispiel auf Gemeinde- oder Landesebene. Die beobachteten Zusammenhänge treffen aber nicht unbedingt auf die einzelnen Individuen der betrachteten Population zu. Die Kausalität eines Zusammenhangs kann aufgrund fehlender Individualdaten nicht untersucht werden. Die Annahme der Übertragbarkeit von beobachteten Zusammenhängen von der Populationsebene auf die Ebene von Individuen nennt man ökologischen Bias oder ökologischen Trugschluss.

Weitere Scheinkorrelationen können entstehen, wenn Daten gruppiert ausgewertet werden, es aber innerhalb der Gruppen eine Ungleichverteilung einer wichtigen Größe gibt (die kein Confounder sein muss). Dieses Phänomen wurde unter dem Begriff Simpson-Paradoxon bekannt. Bespiele dafür finden sich auch in der Medizin:

In einem Vergleich zweier Therapien des Nierensteins (17) wurden die in *Tabelle 2* aufgeführten Daten beobachtet. Wird die Größe der Nierensteine bei der Auswertung dieser Daten nicht berücksichtigt, scheint Therapie A eine schlechtere Wirkung zu haben (78 % versus 83 % Erfolg). Tatsächlich haben Patienten mit großen Nierensteinen eine schlechtere Prognose. Diese Patienten sind in Therapiegruppe A stärker vertreten. Dadurch ist der Behandlungserfolg von Therapie A scheinbar schlechter. Die Überlegenheit von Therapie A wird erst unter Berücksichtigung der Größe der Nierensteine ersichtlich.

TABELLE 2

Beispiel zu Simpsons Paradoxon aus (17)

	Therapie A (Therapieerfolge/Patienten)	Therapie B (Therapieerfolge/Patienten)
kleine Nierensteine	93 % (81/87)	87 % (234/270)
große Nierensteine	73 % (192/263)	69 % (55/80)
zusammen	78 % (273/350)	83 % (289/350)

Fazit

Beobachtungsstudien leisten wichtige Beiträge zur Kenntnis der Verteilung und der Ursachen von Krankheiten. Einige der Fallstricke, die zu verzerrten Ergebnissen führen können, haben die Autoren genannt. Beobachtungsstudien sind aber oft das einzige Mittel der Wahl, wenn es um lange Beobachtungszeiträume oder seltene Ereignisse geht oder wenn experimentelle Studien unethisch wären. Die wichtigsten Fragen bei der Planung und Beurteilung von Beobachtungsstudien sind im *Kasten* zusammengefasst.

Mögliche Fehlerquellen kann man oft mit Pilotstudien oder Prätests, also Voruntersuchungen mit der geplanten Erhebungsmethode an einem kleineren Kollektiv, vor der eigentlichen Studiendurchführung rechtzeitig erkennen und korrigieren. Die Durchführung eines Prätests kann deshalb als ein Qualitätskriterium für eine Studie angesehen werden.

Wie viele Gedanken sich die Wissenschaftler gemacht haben, erkennt man an der Ausführlichkeit der Beschreibung der möglichen Schwächen einer Studie, der Methoden zur Vermeidung oder Korrektur absehbarer Probleme und des Umgangs mit unvorhergesehenen Gegebenheiten.

Als weiterführende Literatur sind die Leitlinie „Gute epidemiologische Praxis“ (18) und die Taschenbücher von Crombie und Greenhalgh zu empfehlen, die in Auszügen im British Medical Journal erschienen sind (19, 20). Eine kurze, praktische Checkliste zur Bewertung (strahlen-)epidemiologischer Studien hat die Strahlenschutzkommission für eigene Zwecke erstellt und online publiziert (21).

KASTEN

Wichtige Fragen bei Planung und Beurteilung von Beobachtungsstudien

- Ist das Studienkollektiv repräsentativ?
- Sind die betrachteten Teilkollektive vergleichbar?
- Sind die Informationen in vergleichbarer Weise erhoben worden?
- Werden potenzielle Messfehler beschrieben?
- Berücksichtigt das Studiendesign mögliche Fehlerquellen?
- Wie gut ist die Qualität der erhobenen Daten?
- Werden Korrekturverfahren angewendet?

Kernaussagen

- Viele Fragestellungen zur menschlichen Gesundheit lassen sich nur mit Beobachtungsstudien beantworten. Wie jede Art von Studie sind sie potenziell mit Fehlern behaftet.
- Viele Faktoren können zu verzerrten Studienergebnissen führen. Sie lassen sich grob einteilen in Selektionsmechanismen, Messfehler, Störgrößen und methodische Fehler.
- Bestimmte Verzerrungsmöglichkeiten sind in Beobachtungsstudien aufgrund ihres Studiendesigns (zum Beispiel fehlende Möglichkeit der Randomisierung) häufiger. Die Autoren stellen wichtige Störgrößen vor und illustrieren diese mit Beispielen.
- Ist man sich der Ursachen für Verzerrungen der Ergebnisse bewusst, können sie durch eine intelligente Studienplanung entweder ausgeschlossen oder adäquat berücksichtigt werden.
- Dem kritischen Leser hilft ein Verständnis dieser Probleme bei der Interpretation von Studienergebnissen.

Interessenkonflikt
Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors besteht.

Manuskriptdaten
eingereicht: 17. 10. 2008, revidierte Fassung angenommen: 11. 3. 2009

LITERATUR

1. Atkins D, Eccles M, Flottorp S et al.: Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations I: critical appraisal of existing approaches. The GRADE Working Group. BMC Health Serv Res 2004; 4: 38.
2. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I: Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. BMJ 2004; 328: 1519.
3. Boone-Heinonen J, Evenson KR, Taber DR, Gordon-Larsen P: Walking for prevention of cardiovascular disease in men and women: a systematic review of observational studies. Obes Rev 2009; 10: 204–17.
4. Hönigsmann H, Diepgen TL: UV-Hauttumoren. J Dtsch Dermatol Ges 2005; 3 (Suppl 2): 26–31.
5. Morgenroth H, Hellenbrand W, Dreja I et al.: Die Durchimpfung von 24–30 Monate alten Kindern in pädiatrischen Praxen im Zeitraum von November 1999 bis Mai 2001 – Der Einfluss soziodemografischer Faktoren. Gesundheitswesen 2005; 67: 788–94.
6. Titus SL, Wells JA, Rhoades LJ: Repairing research integrity. Nature 2008; 453: 980–2.
7. Werler MM, Pober BR, Nelson K, Holmes LB: Reporting accuracy among mothers of malformed and nonmalformed infants. Am J Epidemiol 1989; 129: 415–21.
8. Brenner H, Blettner M: Misclassification bias arising from random error in exposure measurement: implications for dual measurement strategies. Am J Epidemiol 1993; 138: 453–61.
9. Rosner B, Willett WC, Spiegelman D: Correction of logistic regression relative risk estimates and confidence intervals for systematic within person measurement error. Stat Med 1989; 8: 1051–69.
10. Bonita R, Beaglehole R, Kjellström T: Basic epidemiology. 2nd ed. New York: World Health Organisation 2007.
11. Rothmann K, Keller A: The effect of joint exposure to alcohol and tobacco on risk of cancer of the mouth and pharynx. J Chron Dis 1972; 25: 711–6.
12. Kreienbrock L, Schach S: Epidemiologische Methoden. Heidelberg, Berlin: Spektrum Akademischer Verlag 1996.
13. Breslow NE, Day NE: Statistical methods in cancer research. Volume I. The analysis of case-control studies. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer 1980.
14. Schüz J, Kaletsch U, Meinert R, Kaatsch P, Michaelis J: Risk of childhood leukemia and parental self-reported occupational exposure to chemicals, dusts, and fumes: results from pooled analyses of German population-based case-control studies. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2000; 9: 835–8.
15. Korte JE, Brennan P, Henley SJ, Boffetta P: Dose-specific meta-analysis and sensitivity analysis of the relation between alcohol consumption and lung cancer risk. Am J Epidemiol 2002; 155: 496–506.
16. Hofer T, Przyrembel H, Verleger S: New evidence for the theory of the stork. Paediatr Perinat Epidemiol 2004; 18: 88–92.
17. Charig CR, Webb DR, Payne SR, Wickham JE: Comparison of treatment of renal calculi by open surgery, percutaneous nephrolithotomy, and extracorporeal shockwave lithotripsy. Br Med J (Clin Res Ed) 1986; 292: 879–82.
18. Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi) e.V.: Leitlinien für Gute Epidemiologische Praxis (GEP). http://www.dgepi.de/pdf/infoboard/stellungnahme/GEP%20mit%20Ergaenzung%20GPS%20Stand%2029.7.2008.pdf
19. Crombie IK: The Pocket Guide to Critical Appraisal. London: BMJ Publishing Group 2004.
20. Greenhalgh T: How to read a paper. London: BMJ Publishing Group 2003.
21. Strahlenschutzkommission: Kriterien zur Bewertung strahlenepidemiologischer Studien. Bonn: Strahlenschutzkommission 2002.

Anschrift für die Verfasser
Dr. P. H. Gaël P. Hammer
Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI)
Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität
Langenbeckstraße 1, 55101 Mainz
E-Mail: ghammer@uni-mainz.de

SUMMARY

Avoiding Bias in Observational Studies—Part 8 of a Series on Evaluation of Scientific Publications

Background: Many questions in human health research can only be answered with observational studies. In contrast to controlled experiments or well-planned, experimental randomized clinical trials, observational studies are subject to a number of potential problems that may bias their results.

Methods: Some of the more important problems affecting observational studies are described and illustrated by examples. Additional information is provided with reference to a selection of the literature.

Results: Factors that may bias the results of observational studies can be broadly categorized as: selection bias resulting from the way study subjects are recruited or from differing rates of study participation depending on the subjects' cultural background, age, or socioeconomic status, information bias, measurement error, confounders, and further factors.

Conclusions: Observational studies make an important contribution to medical knowledge. The main methodological problems can be avoided by careful study planning. An understanding of the potential pitfalls is important in order to critically assess relevant publications.

Key words: clinical research, study, observational study, epidemiology, data analysis

Zitierweise: Dtsch Arztebl Int 2009; 106(41): 664–8
DOI: 10.3238/arztebl.2009.0664

The English version of this article is available online:
www.aerzteblatt-international.de